

2112/90

1990

58203--

ELJÁRÁS SZEMEN BELÜLI NYOMÁS CSÖKKENTÉSÉRE ALKALMAS GYÓGYSZER-
KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Sankyo Company Limited, Tokió

JAPÁN

A bejelentés napja: 1990. 04. 06.

Elsőbbsége: 1989. 04. 06.

(1-87785)

JAPÁN

K I V O N A T

**KÖZZÉTÉTELI
FÉLDÁNY**

A találmány tárgya eljárás szemén belüli nyomás csökkentésére alkalmas, ismert (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. Az (I) általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicssoport, mindegyik R^2 egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot, halogénatomot, nitrocssoportot vagy karboxilcsoportot jelent,

R^3 jelentése heterociklusos csoport, aminocsoport vagy mono- vagy diszubsztituált aminocsoport, és ezek szubsztituensei olyan 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok, amelyek adott esetben legalább egy helyettesítőt, és pedig az (a) szubsztituensek csoportjába tartozó helyettesítőt hordoznak, ~~mimellett az (a) szubsztituensek közé tartozik a fenilcsoport,~~ ^{alkilcsoport} amely adott esetben 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicssoporttal és/vagy halogénatommal lehet helyettesítve; ~~fenilcsoport,~~ ^{alkilcsoport} amely adott esetben

1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicssoporttal és/vagy halogénatommal ~~lehet~~ helyettesítve; ^{és alkilcsoport vagy} ~~és a~~ heterociklusos csoport, ^{elő}

A és B egymástól függetlenül 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent,

X jelentése imino- vagy metilcsoport, és

n értéke 1, 2 vagy 3.

X₁₂

2112/90

1500

58203--A

KÖZZÉTÉTELI
FÉLDÁNY

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

~~Budapest~~

NSZOF: AGIK 31/495
AGIK 31/53
AGIK 31/535
AGIK 31/54

ELJÁRÁS SZEMEN BELÜLI NYOMÁS CSÖKKENTÉSÉRE ALKALMAS GYÓGYSZER-
KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Sankyo Company Limited, Tokió

JAPÁN

Feltalálók:

YOKOYAMA Tomihisa, Tokió

FUKAMI Masaharu, Tokió

KATAOKA Mitsuru, Tokió

JAPÁN

A bejelentés napja: 1990. 04. 06.

Elsőbbsége: 1989. 04. 06.

(1-87785)

JAPÁN

A találmány tárgya eljárás a szemben belüli nyomás csökkentésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

A napjainkban a szemben belüli nyomás csökkentésére szokásosan használt vegyületek közé tartozik az (A) képletű pilocarpine, a (B) képletű physostigmine és a (C) képletű timolol.

Célul tűztük ki olyan új gyógyszerkészítmények kidolgozását, amelyek alkalmasak a szemben belüli nyomás csökkentésére. Célul tűztük ki továbbá azt, hogy ezek a gyógyászati készítmények előállíthatók legyenek szemcseppek vagy más ophthalmologiai készítmények formájában, és felhasználhatók legyenek a glaukóma és/vagy a szemben belüli túlnyomás kezelésére.

A találmány értelmében ezt a célt úgy oldottuk meg, hogy a találmány szerinti gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként az (I) általános képletű vegyületeket használjuk. Az (I) általános képletben

R jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxycsoport, mindegyik R^2 egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot, halogénatomot, nitrocsoportot vagy karboxilcsoportot jelent,

R^3 jelentése heterociklusos csoport, aminocsoport vagy mono- vagy diszubsztituált aminocsoport, és ezek szubsztituensei olyan 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok, amelyek adott esetben legalább egy helyettesítőt, és pedig az (a) szubsztituensek csoportjába tartozó helyettesítőt hordoznak, mimellett az (a) szubsztituensek közé tartozik a fenilcsoport, amely adott esetben 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, 1-6 szénatomot

tartalmazó alkoxicsoporttal és/vagy halogénatommal lehet helyettesítve; naftilcsoport, amely adott esetben 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporttal és/vagy halogénatommal lehet helyettesítve; és a heterociklusos csoport;

A és B egymástól függetlenül 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent,

X jelentése imino- vagy metilcsoport, és

n értéke 1, 2 vagy 3.

Az említett heterociklusos csoportok 5-7 gyűrűbeli atomot tartalmaznak, és ezek közül legalább egy nitrogénatomot és adott esetben 1-3 további heteroatomot, így például oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot. A heterociklusos csoportok adott esetben helyettesítve lehetnek egy szubsztituenssel, éspedig 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, 2-7 szénatomot tartalmazó alifás acilcsoporttal vagy olyan fenilcsoporttal, amely adott esetben helyettesítve van 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporttal vagy halogénatommal.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményekben alkalmazott vegyületek tehát fenil-triazinon- vagy fenil-piridazinon-származékok. Nem ismeretes számunkra semmiféle olyan publikáció, amely megemlítené bármiféle triazinon vagy piridazinon szemén belüli túlnyomást csökkentő hatását.

Bizonyos kivételekkel az (I) általános képletű vegyületek ismertek a 178. 189 és 238 357 számú európai közrebozsátási iratokból. Ezekből a leírásokból az is kiderül, hogy ezek az ismert vegyületek gyógyhatással rendelkeznek, beleértve a szív működést fokozó aktivitást, a magas vérnyomást csökkentő aktivitást, a gyo-

mornedv-kiválasztás gátlását előidéző aktivitást és a vérlemezkék aggregálódását gátló aktivitást.

Visszatérve az (I) általános képletű vegyületekre, az "1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport" kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportokat, így például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, 2-metil-butil-, neopentil-, 1-etil-propil-, hexil-, 4-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 2-metil-pentil-, 1-metil-pentil-, 3,3-dimetil-butil-, 2,2-dimetil-butil-, 1,1-dimetil-butil-, 1,2-dimetil-butil-, 1,3-dimetil-butil-, 2,3-dimetil-butil- vagy a 2-etil-butil-csoportot értjük, ezek közül előnyös azonban az 1-4 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportok, és különösen előnyös a metilcsoport.

Az "1-6 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport" kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoportokat, így például a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentoxi-, izopentoxi-, 2-etil-butoxi-, neopentoxi-, 1-etil-propoxi-, hexil-oxi-, 4-metil-pentoxi-, 3-metil-pentoxi-, 2-metil-pentoxi-, 1-metil-pentoxi-, 3,3-dimetil-butoxi-, 2,2-dimetil-butoxi-, 1,1-dimetil-butoxi-, 1,2-dimetil-butoxi-, 1,3-dimetil-butoxi-, 2,3-dimetil-butoxi- vagy a 2-etil-butoxi-csoportot értjük, előnyösen azonban 1-4 szénatomot tartalmazó alkoxics csoportokat, különösen előnyösen a metoxics csoportot használjuk.

A "halogénatom" kifejezés alatt a fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, előnyösen a fluor- vagy a klóratomot értjük.

A "2-7 szénatomot tartalmazó alifás acilcsoport" kifejezés alatt az acetil-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril-, pivaloil-, hexanoil- vagy a heptanoilcsoportot,

előnyösen 2-5 szénatomot tartalmazó alifás acilcsoportokat, különösen előnyösen az acetyl csoportot értjük.

A "mono- vagy diszubsztituált aminocsoport" kifejezésre példaképpen megemlíthetjük a metil-amino-, dimetil-amino-, etil-amino-, metil-etil-amino-, dietil-amino-, propil-amino-, butil-amino-, pentil-amino-, hexil-amino-, benzil-amino-, 2-, 3- vagy 4-metil-benzil-amino-, 2-, 3- vagy 4-metoxi-benzil-amino-, 2-, 3- vagy 4-klór-benzil-amino-, 2-, 3- vagy 4-fluor-benzil-amino-, benzil-metil-amino-, fenil-etil-amino-, fenil-propil-amino-, fenil-butil-amino-, naftil-metil-amino-, naftil-etil-amino-, pirrolidino-etil-amino-, piperidino-etil-amino-, morfolino-metil-amino-, morfolino-etil-amino-, morfolino-etil-metil-amino-, tiomorfolino-etil-amino-, piperazino-etil-amino-, 4-metil-piperazino-etil-amino-, 4-fenil-piperazino-etil-amino-, 4-acetil-piperazino-etil-amino-, 4-propionil-piperazino-etil-amino-, 2-piridinil-metil-amino-, 2-piridinil-etil-amino-, 3-piridinil-etil-amino vagy 4-piridinil-ethyl csoportot, előnyösen a mono- vagy di(1-4 szénatomot tartalmazó)alkil-aminocsoportokat.

Az (I) általános képletű vegyületeknél a heterociklusos csoport 5-, 6- vagy 7-tagú, előnyösen 5- vagy 6-tagú, és a heterociklusos gyűrű legalább egy nitrogénatomot és adott esetben 1-3, előnyösen 1 további heteroatomot, így például oxigén-, kén- és/vagy nitrogénatomot tartalmaz. Az ilyen heterociklusos csoportokra példaképpen megemlíthetjük a pirrolidinil-, piperidinil-, hexahidroazepinil-, morfolinil-, tiomorfolinil-, piperazinil-, 4-metil-piperazinil-, 4-fenil-piperazinil-, 4-(2-, 3- vagy 4-metil-fenil)-piperazinil-, 4-(2-, 3- vagy 4-metoxi-fenil)-piperazinil-, 4-(2-, 3- vagy 4-klór-fenil)-piperazinil-, 4-(2-,

3- vagy 4-fluor-fenil)-piperazinil-, 4-acetil-piperazinil-, 4-propionil-piperazinil-, pirrolil-, piridinil-, 2-, 3- vagy 4-metil-piridinil-, 2-, 3- vagy 4-fenil-piridil-, azepinil-, pirazolil-, imidazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, 1,2,3-oxadiazolil-, triazolil-, tetrazolil-, tiadiazolil-, piridazinil-, pirimidinil- vagy pirazinilcsoportot, előnyösen a pirrolil-, morfolinil-, tiomorfolinil-, pirazolil-, piridinil-, piridazinil-, 4-metil-piridazinil-, 4-fenil-piridazinil-, 4-acetil-piridazinil-, pirimidinil-, piperidinil-, piperazinil- vagy pirrolidinilcsoportot, különösen előnyösen a morfolinil-, tiomorfolinil-, piperazinil-, pirrolidinil-, piperidinil- vagy piridinilcsoportot.

A és B jelentésében az 1-6 szénatomot tartalmazó alkilén-csoport alatt például a következő csoportokat értjük: metilén-, metil-metilén-, dimetil-metilén-, propil-metilén-, butil-metilén-, 1-izobutil-etilén-, 1-metil-etilén-, 2-izobutil-etilén-, 2-metil-etilén-, 1,1-dimetil-etilén-, 2,2-dimetil-etilén-, 1-propil-etilén-, 2-propil-etilén-, 1-butil-etilén-, 2-butil-etilén-, etilén-, propilén-, 1,1-dimetil-trimetilén-, 2,2-dimetil-trimetilén-, 3,3-dimetil-trimetilén-, 1-propil-trimetilén-, 2-propil-trimetilén-, 3-propil-trimetilén-, 1-butil-trimetilén-, 2-butil-trimetilén-, 3-butil-trimetilén-, trimetilén-, tetrametilén-, 1-metil-trimetilén-, 2-metil-trimetilén-, 3-metil-trimetilén-, pentametilén- vagy hexametiléncsoport. Az A csoport előnyösen metilén-, metil-metilén-, etilén-, trimetilén- vagy propilén-csoportot jelent, különösen előnyösen metiléncsoportot. A B csoport előnyösen etilén-, propilén-, trimetilén- vagy tetrametiléncsoportot, különösen előnyösen etiléncsoportot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek sókat alkothatnak, és értelemszerűen ezeket a sókat a találmány körébe tartozóknak tekintjük. Így például az R^2 helyén karboxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek sókat képezhetnek bázisokkal, előnyösen alkálifémsókat vagy alkáliföldfémsókat, így például nátriumsót, káliumsót vagy kalciumsót. Az R^2 helyén karboxilcsoporttól eltérő csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek savakkal képezhetnek sókat, előnyösen szerves savakkal, így például salétromsavval, perklórsavval, kénsavval vagy foszorsavval, illetve hidrogén-halogenidekkel, így például hidrogén-fluoriddal, hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal vagy hidrogén-jodiddal, továbbá 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-szulfonsavakkal, így például metán-szulfonsavval, trifluor-metán-szulfonsavval vagy etán-szulfonsavval, továbbá aril-szulfonsavakkal, így például benzol-szulfonsavval, vagy p-toluol-szulfonsavval, valamint olyan szerves savakkal, mint például a fumársav, borostyánkősav, citromsav, borkősav, oxálsav vagy maleinsav, valamint savas aminosavakkal, így például glutaminsavval vagy aszparágin-savval képezhetnek sókat az említett vegyületek.

Az R^2 helyén karboxilcsoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek észtereket is képezhetnek, és ezeket az észtereket értelemszerűen a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük. Az ilyen észterekre példaképpen megemlíthetjük az 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-észtereket, amelyek adott esetben helyettesítve lehetnek fenilcsoporttal, amely maga is helyettesítve lehet 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicssoporttal vagy halogénatommal, vagy pedig naftilcsoporttal, amely maga is helyettesítve lehet 1-6 szénatomot tar-

talmazó alkilcsoporttal, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporttal vagy halogénatommal; fenil észtereket, amelyek helyettesítve lehetnek 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporttal vagy halogénatommal; naftil észtereket, amelyek helyettesítve lehetnek 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxicsoporttal vagy halogénatommal.

Az (I) általános képletű vegyületek molekulájukban aszimmetrikus szénatomot tartalmazhatnak, egyes szubsztituensek jellegétől függően. Ilyen esetekben sztereoizoméria jelentkezik, éspedig S-konfigurációjú és R-konfigurációjú vegyületek állíthatók elő. Ezek az individuális izomerek, illetve elegyeik egyaránt felhasználhatók a találmány szerinti eljárásban.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját alkotják a (II) általános képletű vegyületek. Ezek közül a (II) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok, amelyeknél a következő feltételek valamelyike vagy ezen feltételek kombinációja teljesül:

- (1) R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, különösen hidrogénatom vagy metilcsoport;
- (2) R^2 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy halogénatom, különösen hidrogénatom, fluoratom vagy klóratom;
- (3) R^3 jelentése 5-6 tagú heterociklusos csoport, különösen pirrolil-, morfolinil-, tiomorfolinil-, pirazolil-, piridinil-, piridazinil-, 4-metil-piridazinil-, 4-fenil-piridazinil-, 4-acetil-piridazinil-, pirimidinil-, piperidinil-, piperazinil- vagy pirrolidinilcsoport; különösen előnyösen morfolinil-, tiomorfolinil-, piperazinil-, piperidinil-, pirrolidinil- vagy piridinilcsoport;

(4) R^3 jelentése aminocsoport vagy mono- vagy di(1-4 szénatomot tartalmazó)alkil-aminocsoport;

(5) A jelentése egy vagy kettő szénatomot tartalmazó alkilénecsoport, különösen metilénecsoport;

(6) B jelentése 2-4 szénatomot tartalmazó alkilénecsoport, különösen etilénecsoport;

(7) X jelentése a korábban megadott; és/vagy

(8) n értéke 1.

A találmány szerinti eljárásban hatóanyagként alkalmazható vegyületekre reprezentatív példaként a következő táblázatban felsorolt vegyületeket említhetjük, anélkül azonban, hogy a találmány oltalmi körét ezekre a vegyületekre korlátoznánk. A továbbiakban e vegyületek közül egyeseket a táblázatban megadott sor-szám alatt fogjuk említeni.

A következő táblázatban egyes csoportokat rövidítésekkel jelölünk, és pedig a következő rövidítéseket használjuk:

Me	metilcsoport
mor	morfolinocsoport
2-pyri	2-piridilcsoport
3-pyri	3-piridilcsoport
4-pyri	4-piridilcsoport
1-pyrr	1-pirrolidinil-csoport
thiomor	tiomorfolino-csoport
1-pipz	1-piperazinil-csoport
4-me-1-pipz	4-metil-1-piperazinil-csoport
4-ph-1-pipz	4-fenil-1-piperazinil-csoport
4-ac-1-pipz	4-acetil-1-piperazinil-csoport
1-pipd	1-piperidil-csoport

21	Me	Cl	4-ac-1-pipz	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
22	Me	H	mor	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
23	H	Cl	thiomor	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
24	Me	Cl	thiomor	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
25	Me	Cl	1-pipz	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
26	Me	Cl	4-me-1-pipz	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
27	Me	Cl	4-ph-1-pipz	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
28	Me	Cl	1-pipd	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
29	H	Cl	1-pipd	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
30	Me	Cl	1-pyrr	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
31	H	Cl	2-pyri	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
32	H	H	2-pyri	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
33	Me	Cl	3-pyri	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
34	Me	Cl	dimeam	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
35	Me	Cl	bzmeam	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
36	Me	Cl	moretmeam	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
37	Me	F	mor	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -
38	Me	Cl	4-pyri	-CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -

A táblázatban felsorolt vegyületek közül előnyös vegyületek az 1., 2., 3., 4., 5., 8., 15. és 31. vegyületek.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a 178 189 vagy 238 357 számú európai szabadalmi leírásokban ismertett szintetikus módszerekkel vagy ezek megfelelő módosításával.

A találmány értelmében felhasználásra kerülő vegyületek fiziológiai aktivitását, illetve szemén belüli túlnyomást csökkentő hatékonyságát a következő 1-3. kísérleti példákkal szemléltetjük.

A kísérleti példákban ismertetett kísérletekhez kísérleti állatként hím új-zélandi fehér nyulakat használunk, amelyek tömege 2,5 kg körüli. Mindegyik kísérleti csoport 5-5 állatból áll. A kísérleti nyulakat 23 °C hőmérséketű, 60 %-os relatív páratartalmú és 12 órán át (reggel 7 órától este 19 óráig) megvilágított etetőkamrában tartjuk, víz szabadon áll rendelkezésükre, táp csak korlátozott mértékben. A kísérletekhez olyan nyulakat használunk fel, amelyeknél a szemeken nem látható elváltozás.

A kísérleti példákban felhasznált mintákat úgy állítjuk elő, hogy a kísérleti vegyületből megfelelő tömegű mennyiséget mintegy 30-60 ml 0,1 N vizes sósavoldatban feloldunk, majd az így kapott oldatot annyi 7,2 pH-értékű 100 mmólos vizes nátrium-foszfát-pufferrel hígítjuk, hogy a hígítás pH-értéke 5 és 7 közé álljon be. A timolol-maleát esetében 0,5 %-os szemcsepp-oldatot ("Timoptol 0,5 %" márkaneven a Santen Seiyaku japán cég forgalmazza) használunk fel önmagában a kísérleteknél.

1. kísérleti példa

Vízterheléssel kiváltott intraokuláris nyomásnövekedésre kifejtett hatás (vízterheléses kísérlet)

1,0 g/kg dózisban intravénásan beadott uretánnal érzéstelenített patkányoknál mérjük a szemek intraokuláris nyomását. Közvetlenül ezután az egyik szembe, azaz a kísérleti szembe 0,2 %-os koncentrációban az 1. vegyületet tartalmazó kísérleti mintából 50 ml-t csepegtetünk. A másik szembe, azaz a kontroll szembe ugyanilyen mennyiségű hígítószerrel csepegtetünk, kísérleti vegyület nélkül. A szemcseppek alkalmazása után 90 perccel újra mérjük az intraokuláris nyomást.

Ezután hajtjuk végre a vízterheléses kísérletet. Közelebről úgy járunk el, hogy kényszer alatt orálisan csapvizet adagolunk a nyúlnak érzéstelenítés közben 60 ml/testtömegkg arányban, és ezután mérjük mindkét szemnél az intraokuláris nyomást meghatározott időközökben. A kapott eredményeket az alábbi táblázatban adjuk meg.

Idő (óra)	Intraokuláris nyomás (mmHg)	
	Kontroll szem	Kísérleti szem
1,5 ^a	17,1 ± 1,1	18,2 ± 1,1
2	32,4 ± 1,5	27,7 ± 1,4
2,5	27,1 ± 1,4	21,7 ± 1,5
3	22,8 ± 1,1	20,2 ± 1,8
3,5	21,5 ± 1,4	18,3 ± 1,5
4	20,1 ± 1,2	16,9 ± 1,5

a: a vízterhelést a kezelés után 1,5 órával alkalmazzuk.

Az 1. vegyületet 0,2 %-os koncentrációban alkalmazva statisztikailag szignifikáns különbség ($p < 0,05$, páros t-teszt) figyelhető meg az intraokuláris nyomásban a vízterhelés utáni 0,5 órával és 1 órával, azaz 2 óra és 2,5 óra elteltével.

2. kísérleti példa

Normális intraokuláris nyomást csökkentő aktivitás

Nyulaknál a szaruhártya felületét oxybuprocaine tartalmú szemcseppekkel ("0,4 % Benoxil" márkanev alatt a Santen Seiyaku japán cég forgalmazza) érzéstelenítjük, majd az intraokuláris

nyomást úgynevezett pneumatikus tonométerrel ("Alcon Applanation Pneumatonograph" néven a Nippon Alcon japán cég forgalmazza) mérjük. Minden egyes szemnél a mérést kétszer vagy háromszor elvégezzük, és az átlagértéket kiszámoljuk és mint intraokuláris nyomásértéknek vesszük. Az intraokuláris nyomás mérése után az egyik szembe, azaz a kísérleti szembe 2 perces időintervallumokban háromszor összesen 25 ml kísérleti oldatot csepegtetünk. A másik szemben, azaz a kontroll szembe ugyanilyen mennyiségű hígítószerrel csepegtetünk, kísérleti vegyület nélkül. Ezután mindkét szemben mérjük az intraokuláris nyomást az idő előrehaladtával.

A következőkben a 0,05 %, 0,1 % vagy 0,2 % koncentrációban az 1. vegyületet tartalmazó kísérleti mintákkal kapott eredményeket ismertetjük.

Kísérleti vegyület koncentrációja 0,05 %

Idő (óra)	Intraokuláris nyomás (mmHg)	
	Kontroll szem	Kísérleti szem
0	19,6 ± 1,0	19,6 ± 1,0
0,5	22,5 ± 1,0	21,9 ± 1,1
1,0	20,7 ± 1,1	20,4 ± 0,7
2,0	21,8 ± 1,1	20,8 ± 1,6
3,0	22,8 ± 0,8	20,9 ± 1,0*
4,0	23,4 ± 0,7	22,5 ± 1,3
5,0	22,3 ± 1,7	22,1 ± 0,9

* = a kontroll szemhez képest szignifikáns különbséget mutat
($p < 0,05$, párosított t-teszt).

Kísérleti vegyület koncentrációja 0,1 %

Idő (óra)	Intraokuláris nyomás (mmHg)	
	Kontroll szem	Kísérleti szem
0	23,1 ± 0,9	23,1 ± 0,8
0,5	19,9 ± 1,0	19,9 ± 1,2
1,0	21,3 ± 0,9	21,5 ± 1,5
2,0	19,7 ± 0,6	19,1 ± 1,1
3,0	23,6 ± 0,8	20,4 ± 1,0*
4,0	20,7 ± 0,4	18,5 ± 0,7
5,0	20,3 ± 0,9	18,4 ± 1,5
6,0	20,8 ± 1,0	19,5 ± 1,4
7,0	20,6 ± 0,6	19,3 ± 0,7*

* = a kontroll szemhez képest szignifikáns különbséget mutat
($p < 0,05$, párosított t-teszt).

Kísérleti vegyület koncentrációja 0,2 %

Idő (óra)	Intraokuláris nyomás (mmHg)	
	Kontroll szem	Kísérleti szem
0	21,5 ± 0,8	21,5 ± 0,9
0,5	22,4 ± 1,6	21,7 ± 0,9
1,0	21,6 ± 1,3	19,4 ± 1,2 [*]
2,0	20,8 ± 0,9	18,9 ± 0,9 [*]
3,0	21,2 ± 0,7	18,1 ± 0,3 [*]
4,0	21,6 ± 1,0	17,5 ± 1,2 [*]
5,0	21,8 ± 1,0	19,4 ± 1,5 [*]
6,0	20,2 ± 1,0	18,4 ± 1,2 [*]
7,0	20,6 ± 1,4	19,2 ± 1,8 [*]

* = a kontroll szemhez képest szignifikáns különbséget mutat
(p 0,05, párosított t-teszt).

A nyulaknál az intraokuláris nyomás a kísérleti szemnél és a kontroll szemnél hasonló közvetlenül a kísérleti minták csepegtetése előtt. A 0,05 % hatóanyagot tartalmazó kísérleti mintánál az intraokuláris nyomásban 1,9 Hgmm szignifikáns csökkenés észlelhető a csepegtetés után 3 óta elteltével. A 0,1 %-os kísérleti mintánál szignifikáns csökkenés tapasztalható az intraokuláris nyomásban 3,2 Hgmm és 1,3 Hgmm nagyságrendben, a csepegtetés után 3, illetve 7 órával. A 0,2 %-os kísérleti mintánál statisztikailag szignifikáns nyomáscsökkenés tapasztalható a csepeg-

tetés után 1-7 óra elteltével végzett bármelyik mérésnél. Az intraokuláris nyomás maximális csökkenése a csepegtetés után 4 óra elteltével jelentkezik, ekkor a kontroll szem és a kísérleti szem intraokuláris nyomásában a különbség eléri a 4,1 Hgmm értéket. Felismertük tehát annak lehetőségét, hogy nyúlnál az intraokuláris nyomás csökkenthető, és pedig a csökkentéshez felhasznált csepegtetőszerben a hatóanyag koncentrációjától függően.

3. kísérleti példa

Normális intraokuláris nyomás csökkentése

A 2. kísérleti példában ismertetett módon a szaruhártya felületének érzéstelenítése után nyulaknál mérjük az ugyancsak a 2. kísérleti példában ismertetett módon az intraokuláris nyomást. Mindegyik szemem a mérést kétszer vagy háromszor elvégezzük, majd átlagot számítunk mint az intraokuláris nyomásértéket. Az intraokuláris nyomás mérését követően az egyik szembe, azaz a kísérleti szembe két percen intervallumokban háromszor összesen 25 ml kísérleti mintát csepegtetünk. A másik szemben, azaz a kontroll szembe ugyanilyen mennyiségű hígítószerrel csepegtetünk, kísérleti vegyület használata nélkül. A csepegtetés befejezése után a nyulaknál mérjük az intraokuláris nyomást az idő előrehaladtával.

A mérési eredményeket alapul véve a kontroll szemeknél és a kísérleti szemeknél az intraokuláris nyomásértékeket ábrázoljuk úgy, hogy a függőleges tengelyre az intraokuláris nyomásértékeket és a vízszintes tengelyre a csepegtetés utáni időt visszük fel. Kiszámítjuk a kontroll szemeknél kapott kísérleti görbe által határolt területet és a kísérleti szemeknél kapott görbe által határolt területet, majd az egyes kísérleti vegyületek vonatkozá-

sában meghatározzuk azokat a relatív értékeket, amelyeknél bázisként a 0,5 %-os timolol-maleáttal kapott értéket vesszük. Ilyen módon a kísérleti vegyületeknek az intraokuláris nyomás csökkentésére kifejtett hatására értékeket kapunk. Ezeket az értékeket a következő táblázatban soroljuk fel.

A kísérleti vegyület száma	Szemcsepp koncentrációja (%)	Intraokuláris nyomást csökkentő aktivitás
1	0,2	4,09
2	0,5	1,31
3	0,05	2,50
4	0,1	1,21
5	1,0	0,67

4. kísérleti példa

Toxicitás patkányoknál

Kísérleti állatként hím F344 törzsbeli patkányokat használunk, egy-egy kísérleti csoportban 5-5 állatot. A 2. vegyületet 0,5 %-os karboxi-metil-cellulóz-oldatban szuszpendáljuk, majd a szuszpenziót orálisan beadjuk 0,5 ml/100 testtömeg arányban. A beadást 4 napon át minden nap reggel 9 órakor hajtjuk végre. Az utolsó beadás után 24 óra elteltével a patkányokat dietil-éterrel elkábítjuk, majd a vért és a szerveket elkülönítjük, tömegüket megmérjük és patológiai vizsgálatokat hajtunk végre.

A patológiai vizsgálatok nem mutatnak semmiféle jelentős elváltozást, amely a 2. vegyület beadásából adódna. A toxicitási

adatok a következők:

dózis (mg/kg):	125	250	500
letalitás:	0/5	0/5	1/5

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a 2. vegyületnek nincs jelentős toxicitása a terápiás kezelésre alkalmas dózisban.

A találmány szerinti eljárással előállítható gyógyszerkészítmények tehát az intraokuláris nyomás vonatkozásában jó csökkentő hatást fejtenek ki, ugyanakkor igen alacsony a toxicitásuk. Ezért ezek a gyógyszerkészítmények felhasználhatók jó eredményekkel a glaukóma és/vagy a szembeni túlnyomás kezelésére.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények előnyösen elkészíthetők a szem helyi kezelésére alkalmas ophthalmológiai készítmények, így például oldatok, szuszpenziók, gélek, kenőcsök vagy szilárd, beültetésre alkalmas készítmények formájában. Ezek a készítmények jellegzetesen 0,001-10 tömeg%, előnyösen 0,01-5 tömeg% (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak hatóanyagként. Bár ezek az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók egyetlen hatóanyagként, adott esetben a találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak béta-blokkolót, így például timolol-maleátot, vagy a paraszimpatikus idegekre stimuláló hatású pilocarpine-t.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a találmány értelmében úgy állíthatók elő, hogy a hatóanyagot összekeverjük ophthalmológiai felhasználásra alkalmas, nem mérgező, szervetlen vagy szerves hordozóanyaggal és/vagy egyéb szokásos segédanyaggal. Az e célra szokásosan alkalmazható hordozóanyagokra példaképpen megemlíthetjük a vizet, víznek vízzel elegyedő oldószerekkel,

így például 1-6 szénatomot tartalmazó alkanolokkal vagy aralkanolokkal alkotott elegyeit, növényi olajokat, poli-alkilén-glikolokat, petróleum-bázisú zseléket, etil-cellulózt, etil-oleátot, karboxi-metil-cellulózt, polivinil-pirrolidont, izopropil-mirisztátot és más e célra szokásosan használt hordozó-és/vagy egyéb segédanyagokat. A találmány szerinti eljárással előállítható gyógyászati készítmények tartalmazhatnak még olyan ismert segédanyagokat, mint az emulgeálószeres, konzerválószeres, nedvesítőszeres és gyógyszerkészítmény-kötőanyagok. Az ilyen vegyületekre példaképpen megemlíthetjük a 200, 300, 400 vagy 600 molekulatömegű polietilén-glikolt vagy az 1000, 1500, 4000, 6000 vagy 10000 molekulatömegű karboviaszokat, az alacsony hőmérsékleten sterilizálható és felhasználás során mérgező hatást ki nem fejtő kvaterner ammónium vegyületeket, antibakteriális ágenseket (így például a fenil-higany-sót, thymerosal-t, metil- vagy propil-parabént, benzil-alkoholt vagy fenil-etanolt), egy vagy több pufferoló hatású komponenst (így például a nátrium-kloridot, nátrium-borátot, nátrium-acetátot, glükonsav-puffereket), valamint a szorbitán monolaurátot, trietanol-amint, poli-oxi-etilén-szorbitán-monopalmitátot, dioktil-nátrium-szulfoszukcinátot, mono-tio-glicerint, tioszorbitot vagy az etilén-diamin-tetraecetsavat.

Felhasználhatók továbbá az ophthalmológiai készítményekhez szokásosan alkalmazott hordozóanyagok, így például a hagyományos foszfát-puffer típusú hordozóanyagok, izotóniás borát-hordozóanyagok, izotóniás nátrium-klorid-hordozóanyagok, izotóniás nátrium-borát-hordozóanyagok és más egyéb hordozóanyagok.

A találmány szerinti készítmények elkészíthetők szilárd,

beültetésre alkalmas készítmény formájában, amely a hatóanyag beadása után lényegében egyben marad, vagy pedig előállíthatunk olyan biológiailag lebontható beültethető készítményeket, amelyek oldódnak könnycseppekben vagy más módon bomlanak le.

Általában kijelenthető, hogy a találmány szerinti készítmények felhasználása során olyan dózisokat alkalmazunk, hogy az (I) általános képletű vegyület dózisa testtömegkg-ként 0,001 mg és 50 mg, előnyösen 0,01 mg és 20 mg közötti legyen. A naponta szükséges dózistól függően a beadás történhet egy alkalommal vagy gyakrabban, és alkalmazhatunk egységdózisokat is.

A következőkben a találmány szerinti eljárást kívánjuk olyan példákkal megvilágítani, amelyek szemcsepp típusú készítmények előállítására vonatkoznak.

1. előállítási példa

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
1. vegyület	0,2 g
dinátrium-foszfát	0,716 g
mononátrium-foszfát	0,728 g
nátrium-klorid	0,4 g
4-hidroxi-benzoésav-metil-észter	0,026 g
3-hidroxi-benzoésav-propil-észter	0,014 g
sterilizált tiszta víz	q.s.
sósav	q.s.
Összmennyiség:	<hr/> 100 ml

A komponenseket szokásos módon feloldjuk, hogy szemcsepp oldatot kapjunk.

2. előállítási példa

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
2. vegyület	0,5 g
dinátrium-foszfát	0,5 g
mononátrium-foszfát	1,1 g
nátrium-klorid	0,3 g
benzethonium-klorid	0,01 g
sterilizált tiszta víz	q.s.
sósav	q.s.
Összmenyiség:	<hr/> 100 ml

A komponenseket szokásos módon feloldjuk, hogy szemcsepp oldatot kapjunk.

3. előállítási példa

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
5. vegyület	1,0 g
dinátrium-foszfát	0,4 g
mononátrium-foszfát	1,0 g
nátrium-klorid	0,69 g
10 %-os benzalkónium-klorid-oldat	100 ml
sterilizált tiszta víz	q.s.
sósav	q.s.
Összmenyiség:	<hr/> 100 ml

A komponenseket szokásos módon feloldjuk, hogy szemcsepp oldatot kapjunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, a z -
z a l j e l l e m e z v e , h o g y v a l a m e l y , i s m e r t m ó d o n e l ő á l l í t o t t
(I) általános képletű vegyületet - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomot tartalmazó alkil-
csoport vagy 1-6 szénatomot tartalmazó alkoxics csoport,
mindegyik R^2 egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-6 szén-
atomot tartalmazó alkilcsoportot, halogénatomot, nitro-
csoportot vagy karboxilcsoportot jelent,

R^3 jelentése heterociklusos csoport, aminocsoport vagy mo-
no- vagy diszubsztituált aminocsoport, és ezek szubszt-
ituensei olyan 1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport-
ok, amelyek adott esetben legalább egy helyettesítőt,
és pedig az (a) szubsztituensek csoportjába tartozó he-
lyettesítőt hordoznak, mimellett az (a) szubsztituensek
közé tartozik a fenilcsoport, amely adott esetben 1-6
szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, 1-6 szénatomot
tartalmazó alkoxics csoporttal és/vagy halogénatommal le-
het helyettesítve; naftilcsoport, amely adott esetben
1-6 szénatomot tartalmazó alkilcsoporttal, 1-6 szénatomot
tartalmazó alkoxics csoporttal és/vagy halogénatommal lehet
helyettesítve; és a heterociklusos csoport;

A és B egymástól függetlenül 1-6 szénatomot tartalmazó al-
kiléncsoportot jelent,

X jelentése imino- vagy metiléncsoport, és

n értéke 1, 2 vagy 3 -

vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy észterét a gyógyszer-

gyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és a szem rendellenességeinek kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (II) általános képletű vegyületek - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , A, B és X jelentése az 1. igénypontban megadott - valamelyikét vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóját vagy észterét használjuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy olyan (I) vagy (II) általános képletű vegyületet használunk, amelynél R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomot tartalmazó alkilcsoport.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy hatóanyagként olyan (I) vagy (II) általános képletű vegyületet használunk, amelynél R^1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

5. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy hatóanyagként olyan (I) vagy (II) általános képletű vegyületet használunk, amelynél R^2 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy metilcsoport.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy hatóanyagként olyan (I) vagy (II) általános képletű vegyületet használunk, amelynél R^2 jelentése hidrogénatom, fluoratom vagy klóratom.

7. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy hatóanyagként olyan (I) vagy (II) általános képletű vegyületet használunk, amelynél R^3 jelentése 5-

vagy 6-tagú heterociklusos csoport.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e -
m e z v e , hogy hatóanyagként olyan (I) vagy (II) általános képle-
tű vegyületet használunk, amelynél R^3 jelentése pirrolil-, mor-
folinil-, tiomorfolinil-, pirazolil-, piridinil-, piridazinil-,
4-metil-piridazinil-, 4-fenil-piridazinil-, 4-acetil-piridazinil-,
pirimidinil-, piperidinil-, piperazinil- vagy pirrolidinilcsoport.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z -
v e , hogy hatóanyagként olyan (I) vagy (II) általános képletű
vegyületet használunk, amelynél R^3 jelentése morfolinilcsoport,
tiomorfolinil-csoport, piperazinil-csoport, piperidinil-csoport,
pirrolidinil-csoport vagy piridinil-csoport.

10. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z -
z a l j e l l e m e z v e , hogy hatóanyagként olyan (I) vagy (II) ál-
talános képletű vegyületet használunk, amelynél R^3 jelentése ami-
nocsoport vagy mono- vagy di(1-4 szénatomot tartalmazó)alkil-ami-
nocsoport.

11. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z -
z a l j e l l e m e z v e , hogy hatóanyagként olyan (I) vagy (II) ál-
talános képletű vegyületet használunk, amelynél A jelentése egy
vagy kettő szénatomot tartalmazó alkiléncsoport.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e -
m e z v e , hogy hatóanyagként olyan (I) vagy (II) általános képle-
tű vegyületet használunk, amelynél A jelentése metiléncsoport.

13. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, a z -
z a l j e l l e m e z v e , hogy hatóanyagként olyan (I) vagy (II)
általános képletű vegyületet használunk, amelynél B jelentése 2-4
szénatomot tartalmazó alkiléncsoport.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként olyan (I) vagy (II) általános képletű vegyületet használunk, amelynél B jelentése etilénecsoport.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként olyan (I) vagy (II) általános képletű vegyületet használunk, amelynél n értéke 1.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (I) általános képletű vegyületként a következő vegyületek valamelyikét használjuk:

2-/2-klór-4-(2,3,4-tetrahidro-5-metil-3-oxo-1,2,4-triazin-6-il)-fenoxi/-N-(2-morfolino-etil)-acetamid,

6-{3-klór-4-/N-(2-morfolino-etil)-karbamoil-metoxi/-fenil}-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon,

6-{3-klór-4-/N-(2-morfolino-etil)-karbamoil-metoxi/-fenil}-5-metil-dihidro-3(2H)-piridazinon,

6-{3-klór-4-/N-(2-(2-piridil)-etil)-karbamoil-metoxi/-fenil}-5-metil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon,

6-{3-klór-4-/N-(2-pirrolidino-etil)-karbamoil-metoxi/-fenil}-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon,

2-/2-klór-4-(2,3,4,5-tetrahidro-3-oxo-1,2,4-triazin-6-il)-fenoxi/-N-(2-morfolino-etil)-acetamid,

2-/2-klór-4-(2,3,4,5-tetrahidro-5-metil-3-oxo-1,2,4-triazin-6-il)-fenoxi/-N-(2-(2-piridil)-etil)-acetamid és

6-{3-klór-4-/N-(2-(2-piridil)-etil)-karbamoil-metoxi/-fenil}-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinon.

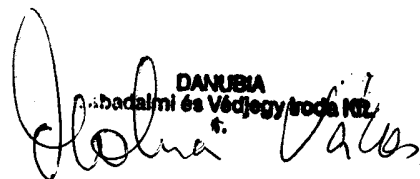
17. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás,

azzal jellemezve, hogy a gyógyászati készítmény előállításánál a hatóanyag mennyiséget úgy állítjuk be, hogy felhasználáskor testtömegkg-ra vonatkoztatva 0,001 mg és 50 mg közötti dózist biztosítsunk.

18. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 0,001-10 tömeg% (I) általános képletű vegyületet vagy sóját vagy észterét - adott esetben egy béta-blokkoló ágenssel együtt - a szem topikális kezelésére alkalmas ophthalmológiai készítménnyé alakítjuk ophthalmológiai felhasználásra alkalmas szervetlen vagy szerves hordozóanyagokkal és így oldatot, szuszpenziót, gélt, kenőcsöt vagy szilárd, beültetésre alkalmas készítményt állítunk elő.

1 lap rajz

A meghatalmazott:


DANUBIA
Kutatási és Védjegytudás Kft.

