

AR

K I V O N A T

*Gyulladás csökkentése (ketline)***Új gyógyszerkombináció**

A találmány tárgyát egy indukálható nitroxil-szintáz (iNOS) inhibitort és egy ciklooxygenáz-2 (COX-2) inhibitort tartalmazó gyógyszerészeti kombináció, ennek gyulladások és gyulladásos betegségek kezelésére és megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására való alkalmazása és a kombinációt gyógyszerészetiileg elfogadható segédanyagokkal együtt tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik.

Jell. db. —

2007/02 16

700 3894

S.B.G. & K.

Nemzetközi

Szabadtalpi Iroda

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

70.0058/RAZ

Gyulladásos betegségek

Új gyógyszerkombináció

A találmány tárgyát egy indukált nitroxil-szintáz inhibitor és egy ciklooxygenáz-2 inhibitor gyulladások és gyulladásos rendellenességek, így az arthritis, gyulladásos bélbetegség és a központi idegrendszer (central nervous system =CNS) gyulladásos megbetegedéseinek kezelésére való együttes alkalmazása képezi.

A nitroxil (NO) túlzott termeléséről megállapították, hogy szerepe van az immun- és gyulladásos reakciókban, és fontos és új mechanizmusként szerepel a különböző krónikus és gyulladásos megbetegedések patológiájában [S. Moncada et al., Pharmacol-Rev., 43, 109 (1991)]. Az NO szerepét, akár jóindulatú fiziológiai mediátorként, akár patológiás citotoxikus gyökként, nagy mértékben szintézisének szintje és mértéke szabja meg. Fiziológias körülmények között az effektor funkciókhoz az NO-nak csupán alacsony szintjei szükségesek, míg a túlzott NO-termelés káros és patológiás lehet.

Az NO-nak a szemiesszenciális L-arginin aminosavból való szintézisét három különböző enzim-izofom katalizálja, az endoteliális NOS (eNOS) és a neuronális NOS (nNOS) konstitutív módon fejeződik ki (expresszálódik), kalcium-függő enzimek, és fontos szerepet töltenek be a normális fiziológiában. A harmadik fő NOS-izofom, az indukálható NOS (iNOS), nem expresszálódik fiziológiai körülmények között, hanem indukciót igényel. Gyulladáskeltő ingerek, így az endotoxin és az interleukin-1 (IL-1) citokinek, a tumor nekrozis faktor- α (TNF α) vagy a gamma interferon (INF γ) különböző sejtekben, köztük az epiteliális sejtek-

ben, makrofágokban és neutrofilekben a kalciumtól nem-függő NOS de novo képződését indukálják. Az indukálható NOS (iNOS) sokkal nagyobb mennyiségű NO-t, hosszabb időtartamra képez, mint a konstitutív enzimek.

Jelentős bizonyítékok vannak az iNOS-nek a gyulladásokban való fontos szerepére. Az NO-szintáz indukcióját követő túlzott NO-termelődés fontos szerepet játszik az endotoxin által kiváltott bélgyulladásnál a vascularis permeabilitásban. Az iNOS inhibitorai csökkentik a plazmaszivárgás fokozódását [N.K. Boughton-Smith et al., Eur.J.Pharmacol., 191, 485 (1990)]. Az iNOS inhibitorok csökkentik a fertőző hashártyagyulladásban (zymosan peritonitis) és a patkánymancsban és légzacskóban (air pouch) a karragenan által okozott plazmaszivárgást, amelyeknél megnövekszik az iNOS-aktivitás [A.Ialenti, Eur.J.Pharmacol., 211, 177 (1992); D.Salvamini et al., J.Clin.Invert., 96, 301 (1995); D.Salvamini et al., Br.J.Pharmacol., 118, 829 (1996); N.K.Boughton-Smith és A. Ghelani, Inflamm.Res., Suppl.2, S149 (1995)]. A patkány adjuváns arthritisben növekszik a peritoneális makrofágok általi plazma-nitrit és nitroxil termelés, és az immunoreaktív iNOS lokalizálódik a synovialis szövethez. A mancsduzzanatot, tömeggyarapodás-csökkenést, ízületi gyulladást és a porckopást csökkentik az L-NAME és L-NMMA nem-szelektív NOS inhibitorok [A.Ialenti et al., Br.J.Pharmacol., 110, 701 (1993); M. Stefanovic-Racic, Arthritis and Rheumatism, 37, 1062 (1994); M. Stefanovic-Racic et al., Rheumatol., 22, 1922 (1995)]. Az NOS inhibitoroknak jótékony hatásuk van patkánymodellben a Streptococcus sejtfal által által kiváltott arthritisre is [N.McCartey-

-Frances, J.Exp.Med., 178, 749 (1993)], valamint az MLR lpr/lpr egerekben létrejött spontán arthritisen és nephritisben, amelyekben az iNOS indukció is nyilvánvaló [J.B.Weinberg, J.Exp. Med., 179, 651 (1994)]. Növekszik az NOS-aktivitás a gyulladásos bélbetegség állatmodelljeiben is, és egy NOS inhibitor enyhíti a tengerimalac-modell csípőbélgyulladását (ileitis), [N.K. Boughton-Smith et al., Agents and Actions, 41, 223 (1994); M.J. S. Miller, J.Pharmacol.Exp.Ther., 264, 11 (1993)]

Klinikai vizsgálatokban nőtt az NO termelődése és az iNOS expresszációja különböző krónikus gyulladásos betegségekben, így a reumatoid- és osteoarthritisben [A.J.Farrell et al., Ann. Rheum.Dis., 51, 1219 (1992); P.S. Grabowski et al., Arth. and Rheum., 39, 643 (1993); D.O. Stichtenoth et al., Ann. of the Rheumatic Diseases, 54, 820 (1995); I.B.McInnes et al., J.Exp. Med., 184, 1519 (1996)]; a gyulladásos bélbetegségben [N.K. Boughton-Smith et al., Lancet, 342, 338 (1993); J.O.N.Lundberg et al., Lancet, 344, 1673 (1994); S.J.Middleton et al., Lancet,341, 465 (1993)]; psoriasisban [A.Rowe et al., Lancet, 344, 1371 (1994); D. Bruch-Gerharz et al., J.Exp.Med., 184, 2007 (1996)] és asztmában [Q. Hamid et al., Lancet, 342, 1510 (1993); J.Barnes és F.Y. Liew, Immunol. Today, 16, 128 (1995)], és az iNOS ezeknek a krónikus gyulladásos betegségeknek fő patológiás tényezőjeként ismert. Így jelentős bizonyíték van arra, hogy az iNOS általi túlzott NO-termelés gátlása gyulladásellenes hatású. Minthogy az NO-nak az iNOS és nNOS általi termelése a normál fiziológiában szerepel, lényeges, hogy a gyulladások kezelésére terápiásan alkalmazott bármely NOS inhibitor szelektív legyen az

iNOS-ra. Az ilyen inhibitor gátolja az NO-nak iNOS általi túlzott termelését, anélkül, hogy befolyásolná a vérnyomásnak az eNOS-ból való NO-termelődés általi modulálását, vagy az nNOS-ból képződött NO általi nem-adrenerg, nem-kolinerg idegsejti transzmissziót.

A ciklooxygenáz egy indukálható izomorfjának (COX-2) újabb keletű felfedezése speciális célpontot szolgáltatott a gyulladásos prosztaglandin-szintézis gátlására, miközben a (COX-1) konstitutív ciklooxygenáz által képzett prosztaglandinok fiziológiai akcióit érintetlenül hagyja [Fu et al., J.Biol.Chem., 265, 16740 (1989); D. De Witt, Biophys. Acta, 1083, 121 (1991); J.L. Masferrer és Seibert, Receptor, 94, 17 (1994)]. A prosztaglandinok jelentős szerepet játszanak a gyulladásokban, így mind az arthritis-szel kapcsolatos fájdalomban, mind a duzzadásban. Az általában alkalmazott ciklooxygenáz inhibitorok vagy a nem-steroid gyulladásellenes gyógyszerek (non-steroid anti-inflammatory drugs = NSAIDs) nem szelektívek, amennyiben csökkentik a gyulladásos fájdalomban és duzzanatban szerepet játszó prosztaglandinok hatását, de ugyancsak gátolják a fiziológiás prosztaglandin-képződést, ami viszont szükséges, különösen a gastrointestinalis integritás megtartásához. Számos szelektív COX-2 inhibitor írtak már le, amelyek különböző állati modellekben gyulladásellenes hatásúak, de a nem-szelektív COX inhibitorokkal ellentétben nem okoznak gastrointestinalis patológiát.

Minthogy mind az iNOS inhibitorok, mind a COX-2 inhibitorok szelektívek a gyulladásokban indukált enzim-izomorfokra, amelyek NO-t, illetve proztaglandinokat termelnek és nem hatnak a normá-

lis fiziológiában szereplő konstitutív enzimekre, a kombinációnak lényegesen kisebb szintű káros mellékhatásai lesznek, mint a nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszereknek (NSAIDs) és ugyan-csak a gyulladáscsökkentő glükokortikoszteroidoknak, amelyek gá-tolják mindkét enzim indukcióját [M.V. Radomski et al., Proc. Natl.Acad.Sci. USA, 87, 10043 (1990); J.L.Masferrer et al., J.Clin.Invest., 86, 1375 (1990)].

A COX-2-t szelektíven gátló vegyületeket közölnek az U.S. 5,380,738; 5,344,991; 5,466,823; 5,434,178; 5,474,995; 5,510,368; 5,521,207 és 5,604,260 számú szabadalmi iratokban.

Az iNOS-t szelektíven gátló vegyületeket ismertetnek az U.S. 5,132,453 és 5,273,875 számú szabadalmi iratokban.

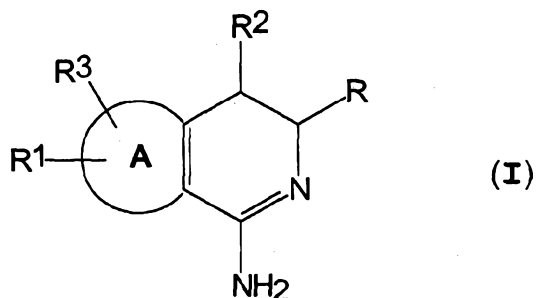
A nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszereknek más gyógy-szerekkel különböző mechanizmusokra irányuló kombinációs terápi-ái ismeretesek a szakterületen. A fájdalomcsillapító diflunisal és egy görcsoldó vegyület kombinációját már leírták [J.Basmajian, Spine, 14, 438 (1989)]. Úgy szintén ismert az ibuprofen és egy görcsoldó kombinációja a reggeli merevség csök-kentésére a primer fibromyalgia szindrómában (V. Fossaluzza és S.De Vita, Int.J.Clin.Pharm.Res., 12, 99 (1992)), valamint a tetraciklin és flurbiprofen kombinációja a rheumatoid arthritis kezelésére [R.Greenwald et al., J.Rheumatol., 19, 927 (1992)].

A COX-2 inhibitoroknak (és az egyéb NSAID-oknak) azonban nem teljes a hatásossága, és ezek nem képesek teljes mértékben úrrá lenni a kezelt gyulladásos állapoton még optimális adagolás esetében sem. Ezért szükséges javítani a COX-2 inhibitorok hatá-sosságát. Most azt találtuk, hogy egy COX-2 inhibitor hatásossá-

ga javítható, ha kombináljuk egy iNOS inhibitorral, és ennek eredményeként a gyulladásos megbetegedések kezelhetők egy iNOS inhibitor és egy COX-2 inhibitor kombinációjával. Bár azt állították, hogy az iNOS gyulladásokkal kapcsolatos hatásai közül egyesek a COX másodlagos aktiválásától és a prosztaglandin képződésének növekedésétől függnnek [D.Salvamini et al., Proc.Nat. Acad.Sci. USA, 90, 7240 (1993); Salvamini et al., J.Clin. Invest., 96, 301 (1995)], úgy véljük, hogy az iNOS és COX-2 szelektív inhibitorainak a kombinációja lényegesen nagyobb gyulladáscsökkentő hatásossághoz vezet, mint az egyes hatóanyagok hatásossága önmagában. Az iNOS-nak és COX-2-nek a gyulladásos helyeken való gátlásával a kombináció a gyulladás súlyosságának nagyobb és tökéletesebb redukcióját eredményezi különböző gyulladásos megbetegedésekben és gyulladással kapcsolatos rendellenességekben.

A találmány első szempontja szerint biztosítjuk egy iNOS inhibitor és egy COX-2 inhibitor vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik kombinációját a gyulladások, gyulladásos megbetegedések és gyulladásokkal kapcsolatos rendellenességek kezelésére.

A találmány szerinti kombinációkban való alkalmazásra előnyös iNOS inhibitorok közé tartoznak a WO 97/38977 számú szabadalmi iratból ismert vegyületek, vagyis az



általános képletű vegyületek — amelyek képletében

R jelentése

- i) fenilcsoport, benzo-tiazolil-csoport vagy 1-3 nitrogénatomot tartalmazó hattagú heterociklusos aromás gyűrűs csoport, ahol a fenilcsoport, a benzo-tiazolil-csoport benzolgyűrűje vagy a heterociklusos aromás gyűrű adott esetben szubsztituálva lehet 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal, hidroxics csoporttal, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoporttal, benzil-oxi-csoporttal vagy $-Q(CH_2)_pNR^4R^5$ általános képletű csoporttal; vagy
- ii) 1-8 szénatomos alkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-8 szénatomos alkinilcsoport, piperidinil-csoport, 7-14 szénatomos fenil-alkil-csoport, amely alkil-, cikloalkil-, alkinil- vagy piperidilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet egy $-(CH_2)_pNR^4R^5$ általános képletű csoporttal, és a fenil-alkil-csoport adott esetben szubsztituálva lehet egy $-(CH_2)_pNR^4R^5$ általános képletű csoporttal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxics csoporttal, halogénatommal vagy nitrocsoporttal; vagy
- iii) egy, az oxigén, nitrogén- vagy kénatom közül egymástól függetlenül választott 1-3 heteroatomot tartalmazó öttagú heterociklusos aromás gyűrűs csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 7-14 szénatomos fenil-alkil-csoporttal vagy halogénatommal; vagy
- iv) hidrogénatom vagy 7-14 szénatomos fenil-alkil-csoport;

Q jelentése oxigénatom, $-NR^6$ általános képletű csoport vagy kémiai kötés;

- R^1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, trimetil-szilil-csoport vagy halogénatom;
- R^2 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal vagy hidroxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom;
- R^4 , R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy $-NR^4R^5$ együttesen piperidil-, pirrolidinil- vagy morfolinilcsoportot jelent;
- p értéke 1-től 5-ig terjedő egész szám; és
- A jelentése tieno- vagy benzo-gyűrű —
vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

R jelentése előnyösen etinil-, ciklopropil-, fluor-fenil-, benzil-oxi-fenil-csoport, metil-tio-fenil-, metil-fenil-, metoxi-fenil-, klór-fenil-csoport, furil-, tienil-, piridil-, fenil-etinil-csoport, (amino-propil)-oxi-fenil-csoport, (amino-etil)-fenil-csoport, (amino-propil)-fenil-csoport, tiazolil-, imidazolil-, metil-, [(dimetil-amino)-metil] -fenil-csoport, propinilcsoport, butil-etinil-, benzil-pirrolil-, metil-pirrolil-csoport, etil-, ciklobutil-, hidroxifenil- vagy propilcsoport.

R jelentése még előnyösebben etil-, propil-, ciklopropil-, ciklobutil-, etinil- vagy 1-propinil-csoport.

R^1 és R^3 jelentése előnyösen hidrogénatom vagy halogénatom.

R^2 jelentése előnyösen hidrogénatom.

Az (I) általános képletű vegyületeket még előnyösebben az alábbiak közül választjuk.

1-amino-3-(2-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-fenil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-[4-(benzil-oxi)-fenil]-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-[4-(metil-tio)-fenil]-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(p-tolil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(m-tolil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-fenil-5-metoxi-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(2-klór-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(3-klór-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(4-klór-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-fenil-5-klór-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-fenil-8-klór-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(3-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-fenil-5-fluor-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-fenil-8-fluor-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-6-bróm-3-fenil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(p-tolil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-fenil-7-metil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-fenil-5-metil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(2-furil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(3-furil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(2-tienil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(3-tienil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-(2-furil)8-klór-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(3-piridil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(4-piridil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-ciklopropil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-{ 2-[(dimetil-amino)-metil] -fenil} -3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-{ 3-[(dimetil-amino)-metil] -fenil} -3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(2-benzo-tiazolil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(4-fluor-fenil)8-klór-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(fenil-etinil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-fenil-8-metil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-5-fluor-3-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-8-fluor-3-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-5,8-difluor-3-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-6-fluor-3-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-7-fluor-3-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-etinil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-{ 4-[(3-amino-propil)-oxi] -fenil} -3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-[3-(2-amino-etil)-fenil] -3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-[4-(2-amino-etil)-fenil] -3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-[3-(3-amino-propil)-fenil] -3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(2-tiazolil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(2-imidazolil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(4-piperidil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-metil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(4-hidroxi-fenil] -3,4-dihidroizokinolin; vagy
7-amino-5-fenil-4,5-dihidrotieno[2,3-c] piridin; vagy
7-amino-5-(3-piridil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c] piridin; vagy

7-amino-5-ciklopropil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(3-furil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(2-furil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(2-tienil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(1-benzil-2-pirrolil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(1-metil-2-pirrolil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-etinil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-propinil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(2-tiazolil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(3,3-dimetilbutinil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(fenil-etinil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-ciklobutil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-etinil-2-metil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-etil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-propil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
4-amino-6-fenil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin; vagy
4-amino-6-etinil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin; vagy
4-amino-6-ciklopropil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin; vagy
7-amino-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
4-amino-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin;
vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

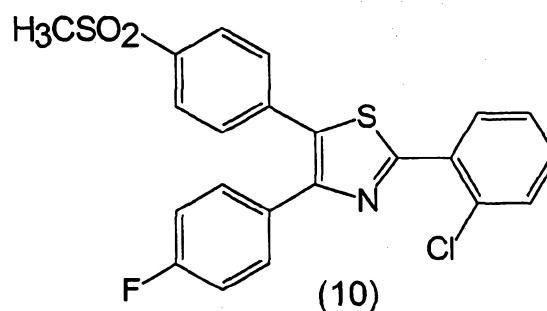
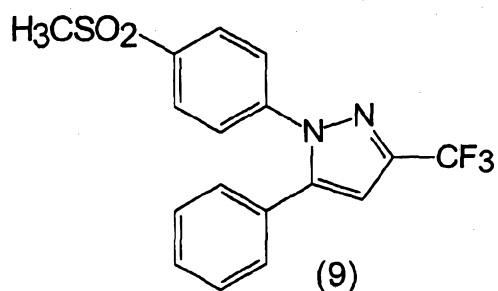
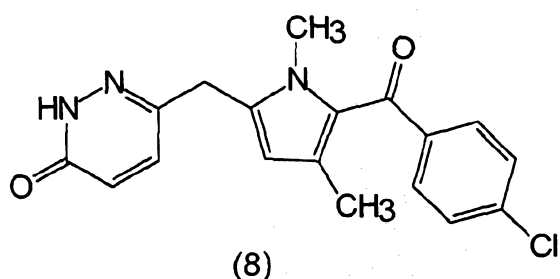
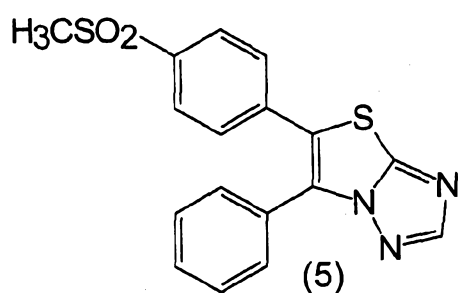
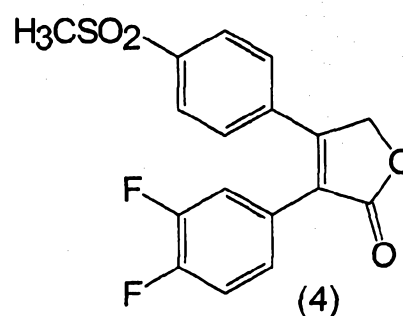
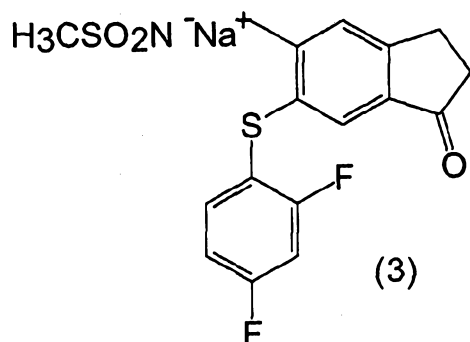
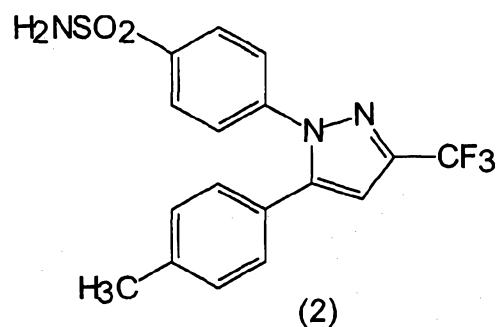
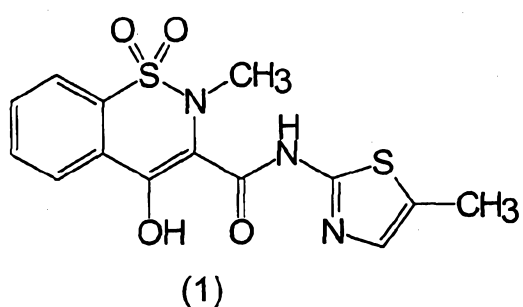
A különösen előnyös vegyületek közé tartoznak a következők:

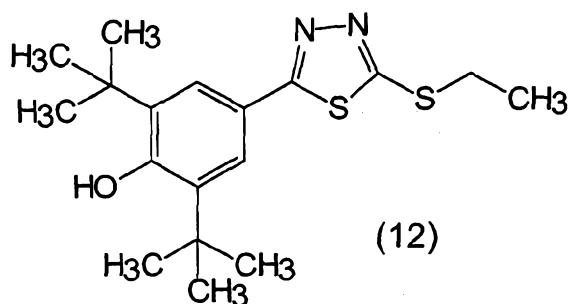
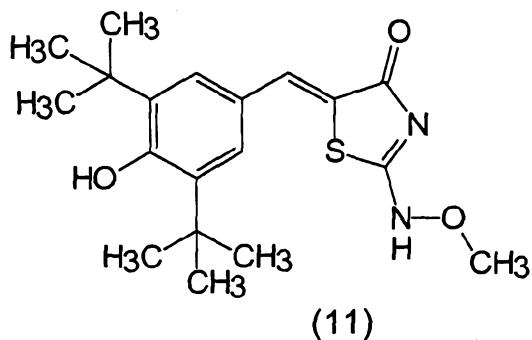
1-amino-3-fenil-8-fluor-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(2-furil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(3-furil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(2-tienil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(3-tienil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-(2-furil)-8-klór-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-ciklopropil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-8-fluor-3-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-5,8-difluor-3-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-etinil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
7-amino-5-ciklopropil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-fenil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(3-furil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(2-furil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(2-tienil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(1-metil-2-pirrolil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-etinil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-propinil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-ciklobutil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-etil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-propil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
4-amino-6-etinil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin; vagy
4-amino-6-ciklopropil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin; vagy
4-amino-6-fenil-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin; vagy
ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

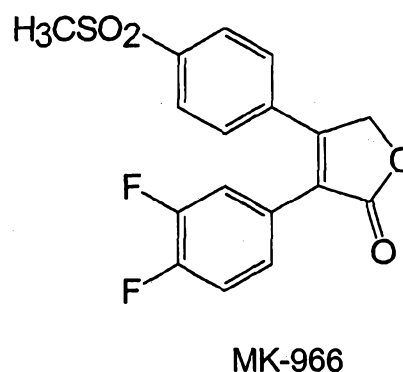
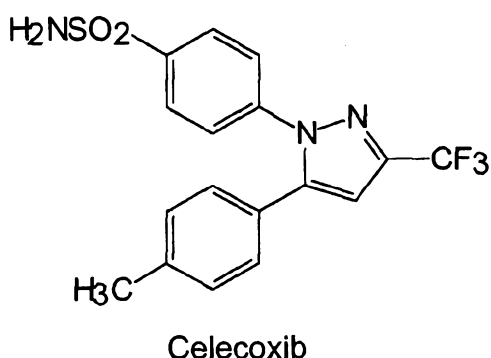
A találmány szerinti kombinációkban való alkalmazásra előnyös COX-2 inhibitorok közé tartoznak a WO 96/41626 számú szabadalmi iratban ismertetettek, különösen a celecoxib néven ismert [Searle; (2) képletű vegyület]. A találmány szerinti kombinációkban való alkalmazásra előnyös egyéb COX-2 inhibitorok közé tartoznak a Drugs of the Future, 22, 711-714 (1997) cikkben ismertetettek (amely dokumentumot itt referenciaként tekintünk),

mégpedig a Meloxicam (1); L-745337 (Merck) (3); MK-966 (Merck) (4); L-768277 (Merck) (5); GRé253035 (Glaxo-Wellcome); JTE-522 (Japan Tobacco); RS-57067-000 (Roche) (8); SC-58125 (Searle) (9); SC-078 (Searle) (10); PD-138387 (Warner-Lambert) (11); NS-398 (Taisho); flosulide és PD-164387 (Warner-Lambert) (12).





A COX-2 inhibitor előnyösebben a celecoxib vagy az MK-966:



Egy iNOS inhibitor és egy COX-2 inhibitor kombinációját alkalmazhatjuk a gyulladásokkal kapcsolatos egyéb rendellenességek kezelésére is, így fájdalomcsillapítóként fájdalmak, fejfájás, vagy lázcsillapítóként láz kezelésére. A kombinációt alkalmazhatnánk arthritis és egyéb vázizom-állapotok, így a rheumatoid arthritis, osteoarthritis, spondyloarthritis, köszvényes arthritis, ifjúkori arthritis és szisztémás lupus erythematosus, valamint tenditis kezelésére. Úgyisntén alkalmazhatnánk a kombinációkat az asztma, a krónikus elzáródásos tüdőbaj, bronchitis, felnőttkori légzőszavar tünetcsoport és a tüdőgyulladás egyéb állapotai, így a cisztás fibrosis és a vírusos fertőzésekkel kapcsolatos állapotok kezelésére is. A kombinációt ugyancsak alkalmazhatnánk a bőr gyulladásos állapotainak, így a pikkelysömör (psoriasis), ekcéma, bőrgyulladás (dermatitis) és égések kezelé-

sére. Ugyancsak alkalmazható volna a kombináció a gyomor-bélcsatona gyulladásos megbetegedéseinek, így a gyulladásos bélbetegség (Crohn-féle betegség és fekélyesedő vastagbélgyulladás), gastritis és peptikus fekélyesedés, valamint az ingerelhető bél szindróma kezelésére is. Azonkívül alkalmazható volna a kombináció a rákféleségek, köztük a colorectalis rák és a mellrák kezelésére. Úgyszintén alkalmas volna a kombináció a cardiovascularis rendszer gyulladásos állapotainak, így az atherosclerosis, periarteritis nodosa és a migrén kezelésére is.

A találmány ezért egy itt leírtak szerinti kombinációt bocsát rendelkezésre a terápiában való alkalmazásra, vagyis mind a betegségek kezelésére, mind megelőzésére.

A megelőzés különösen az olyan személyek esetében tekinthető helytállónak, akik már elszenvedték az illető betegség vagy állapot egy korábbi eseményét, vagy egyéb módon tekinthetők arra fokozottabban veszélyeztetettnek. Egy bizonyos betegség vagy állapot kifejlődése veszélyének kitett személyek közé tartoznak általában azok, akiknek családjában már előfordult az illető betegség vagy állapot, vagy azok, akiket genetikai vizsgálattal vagy szűréssel különösen fogékonnak találtak az illető betegség vagy állapot kialakulására.

A találmány eljárást is bocsát rendelkezésre adott személynél gyulladásos betegség kezelésére vagy megelőzésére, amely eljárás abból áll, hogy az illető személynek a kombináció terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

A „kombináció” kifejezés alatt bármely olyan gyógyszerkészítményt értünk, amelyben az iNOS inhibitort és a COX-2 inhibi-

tort egyetlen egységadagban, például a két hatóanyagot megadott arányban tartalmazó egyedi tablettában vagy kapszulában alkalmazzuk, valamint olyan kombinációs terápiát is értünk, amelyben az iNOS inhibitort és a COX-2 inhibitort különálló adagokban, vagyis az egyes ágenseket egyidejűleg vagy egymás után alkalmazzuk.

Egy további szempont szerint, a találmány tárgyát képezi egy készlet is, amely egy iNOS inhibitor vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának egy vagy több egységadagját és egy COX-2 inhibitor vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának egy vagy több egységadagját tartalmazza. Az ilyen készlet lehet például az egyes gyógyszereket külön egységadagokban tartalmazó buborék-csomagolás alakjában.

A fentiekben említett terápiás indikációkra az alkalmazott adat természetesen változik az alkalmazott vegyülettől, az alkalmazás módjától és a kívánt kezeléstől függően. Általában azonban kielégítő eredményeket kapunk, ha a vegyületeket a szilárd forma napi 1 mg és 2000 mg közötti mennyiségével alkalmazzuk.

A találmány szerinti kombinációkat alkalmazhatjuk önmagukban, vagy előnyösen olyan gyógyszerkészítményként, amelyben a vegyületek vagy származékaik valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható segédanyaggal, hígítószerrel vagy hordozóval készült keverékben vannak. Így például enterális vagy parenteralis alkalmazásra megfelelő formában. A gyógyszerkészítmény előnyösen 80 %-nál kisebb, előnyösebben 50 %-nál kisebb mennyiségben tartalmazza az illető vegyületet vagy származékát. Az alkalmas segédanyagok, hígítószeres és hordozók példái jól ismertek a szakterületen járatosak előtt; ezek közé tartozik a mikrokristályos

cellulóz, kalcium-foszfát, diatomaföld, valamilyen cukor, így laktóz, glükóz vagy mannit; talkum, sztearinsav, keményítő, nátrium-hidrogén-karbonát és/vagy a zselatin.

A találmány egy további szempontja szerint rendelkezésre bocsátunk egy iNOS inhibitor és COX-2 inhibitor fentiekben meghatározott kombinációját gyógyszerészetileg elfogadható segédanyaggal, hígítószerrel vagy hordozóval együtt tartalmazó gyógyszerkészítményt.

Úgyszintén, a találmány egy további szempontja szerint rendelkezésre bocsátjuk a fentiekben meghatározott iNOS inhibitor és COX-2 inhibitor vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy szolvátja kombinációjának alkalmazását a reverzibilis elzáródásos légúti megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer előállítására.

Egy további szempont szerint, a találmány rendelkezésre bocsát egy eljárást a gyulladásos állapotok kezelésére vagy megelőzésére, amely abból áll, hogy a pacienseknek egy iNOS inhibitor és egy COX-2 inhibitor fentiekben meghatározott kombinációjának terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be gyógyszerészetileg elfogadható segédanyaggal, hígítószerrel vagy hordozóval együtt.

A találmányt az alábbi kísérleti adatok szemléltetik.

A gyulladásellenes aktivitás kiértékelése a patkány karragén által okozott mancsi ödémájánál [C.A.Winter et al., Proc. Soc.Exp.Biol.Med., 111, 544 (1962)]

Gyulladást okoztunk 180-250 g-os Charles River CD hím patkányok jobb hátsó mancsában karragenan (tengeri moszat kolloid) 1 %-os nátrium-kloridos oldata 0,1 ml-ét injektálva a láb talpi

területére. A mancs térfogatát pletizmográfiával mértük a karragenan-injekció előtt, valamint 2, 4 és 6 órával a talpba adott injekció után. A mancsödémát minden egyes patkánynál a mancs térfogatának a karragenan-injekció előtt mért térfogatára vonatkoztatott növekedéséből számítottuk. A kezelések ödémagátlását a kezelt állatok lábtérfogata átlagos abszolút növekedésének %-os gátlásaként számoltuk, a kontroll állatokra vonatkoztatva.

A patkányokat fűrézporos almon tartottuk, és a kísérlet napja előtt egy éjszakán át éhezettük (vizet tetszés szerinti mennyiségben kaptak). Az állatok szabadon hozzáférhettek 5 %-os vizes glükózoldathoz a kísérlet egész ideje alatt, és a 4 órás mérés után újból megetettük azokat. Minden egyes jobb hátsó mancs bokaizületét megjelöltük a kísérlet előtti napon, annak a szintnek az indikálására, ameddig a mancs térfogatot a kísérletben mérjük.

A karragenan-szuszpenziót a kísérlet előtti napon készítettük karragenannak nátrium-klorid oldatban 1 tömeg/térfogat % mennyiségben való szuszpendálásával, és mágneses keverővel legalább egy órán át való erélyes keverésével. A szuszpenziót használatig 4 °C-on tároltuk, és alkalmazás előtt hagytuk felmelegedni szobahőmérsékletre. A gyógyszereket a 6 patkányból álló csoportoknak 30 perccel a karragén-injekció előtt orálisan (5 ml/kg) vagy szubkután (2 ml/kg) adtuk be. A COX-2 inhibitorokat orális adagolásra készítettük 1,5 % Tween 80-at tartalmazó 0,25 %-os (karboxi-metil)-cellulóz szuszpenziókban (a diszpergálásig ultrahangos keverővel keverve). Az iNOS inhibitort 6 %-os

desztillált vizes glükózoldatban szubkután adagoltuk (5 perces ultrahangos keveréssel való feloldás után).

Egy iNOS inhibitor vagy COX-2 inhibitor önmagában a gyulladásos válasznak csupán részleges blokkolását eredményezte, míg a kettő kombinációja a gátlás magasabb szintjét hozta létre, miként azt az alábbi táblázat is mutatja, amelyben a karragenan alkalmazása utáni 4 vagy 6 óra utáni gyulladásellenes aktivitás látható:

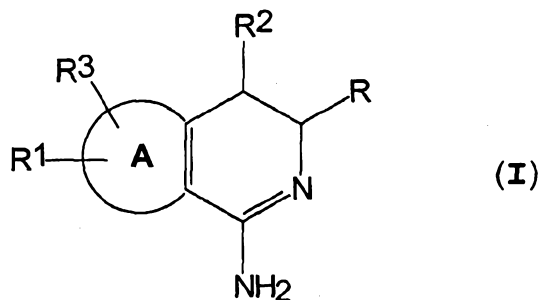
	1. kísérlet %-os gátlás	2. kísérlet %-os gátlás
1. iNOS (n=6)	35	11
2. COX-2 (n=6)	35	32
1. és 2. (n=6)	74	63

1. iNOS = 1-[6-ciano-3-(piridil-karbonil)-5',8' -difluor-spiro-[piperidin-4,2'' (1' H)-kinazolin] -4' -amin-hidroklorid
(30 μ mmol/kg).

2. COX-2 = Celecoxib (3 mg/kg).

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyszerészeti kombináció, amely egy COX-2 inhibitort vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját és egy



általános képletű vegyületet — amely képletben

R jelentése

- i) fenilcsoport, benzo-tiazolil-csoport vagy 1-3 nitrogénatomot tartalmazó hattagú heterociklusos aromás gyűrűs csoport, ahol a fenilcsoport, a benzo-tiazolil-csoport benzolgyűrűje vagy a heterociklusos aromás gyűrű adott esetben szubsztituálva lehet 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal, halogénatommal, hidroxicssoporttal, 1-6 szénatomos alkil-tio-csoporttal, benzil-oxi-csoporttal vagy $-Q(CH_2)_pNR^4R^5$ általános képletű csoporttal; vagy
- ii) 1-8 szénatomos alkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, 2-8 szénatomos alkinilcsoport, piperidinil-csoport, 7-14 szénatomos fenil-alkil-csoport, amely alkil-, cikloalkil-, alkinil- vagy piperidilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet egy $-(CH_2)_pNR^4R^5$ általános képletű csoporttal, és a fenil-alkil-csoport adott esetben szubsztituálva lehet egy $-(CH_2)_pNR^4R^5$ általános képletű csoporttal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicsso-

- porttal, halogénatommal vagy nitrocsoporttal; vagy
- iii) egy, az oxigén, nitrogén- vagy kénatom közül egymástól függetlenül választott 1-3 heteroatomot tartalmazó öttagú heterociklusos aromás gyűrűs csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 7-14 szénatomos fenil-alkil-csoporttal vagy halogénatommal; vagy
- iv) hidrogénatom vagy 7-14 szénatomos fenil-alkil-csoport;
- Q jelentése oxigénatom, $-NR^6$ általános képletű csoport vagy kémiai kötés;
- R^1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, trimetil-szilil-csoport vagy halogénatom;
- R^2 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-6 szénatomos alkoxicsoporttal, halogénatommal vagy hidroxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom;
- R^4 , R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy $-NR^4R^5$ együttesen piperidil-, pirrolidinil- vagy morfolinilcsoportot jelent;
- p értéke 1-től 5-ig terjedő egész szám; és
- A jelentése tieno- vagy benzo-gyűrű —
- vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza.

2. Az 1. igénypont szerinti kombináció, amelyben az (I) általános képletű vegyület R szubsztituensének jelentése etinil-, ciklopropil-, fluor-fenil-, benzil-oxi-fenil-csoport, metil-tio-fenil, metil-fenil-, metoxi-fenil-, klór-fenil-csoport, furil-,

tienil-, piridil-, fenil-etinil-csoport, (amino-propil)-oxi-fenil-csoport, (amino-etil)-fenil-csoport, (amino-propil)-fenil-csoport, tiazolil-, imidazolil-, metilcsoport, [(dimetil-amino)-metil]-fenil-csoport, propinilcsoport, butil-etinil-, benzil-pirrolil-, metil-pirrolil-csoport, etil-, ciklobutil-, hidroxifenil- vagy propilcsoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti kombináció, amelyben az (I) általános képletű vegyület R^1 és R^2 szubsztituenseinek jelentése hidrogénatom vagy halogénatom.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti kombináció, amelyben az (I) általános képletű vegyület R^2 szubsztituensének jelentése hidrogénatom.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti kombináció, amelyben az (I) általános képletű vegyület az alábbiak valamelyike:

1-amino-3-(2-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-fenil-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-[4-(benzil-oxi)-fenil]-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-[4-(metil-tio)-fenil]-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-(p-tolil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-(m-tolil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-fenil-5-metoxi-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-(2-klór-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-(3-klór-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-(4-klór-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-fenil-5-klór-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-fenil-8-klór-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(3-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-fenil-5-fluor-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-fenil-8-fluor-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-6-bróm-3-fenil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(p-tolil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-fenil-7-metil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-fenil-5-metil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(2-furil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(3-furil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(2-tienil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(3-tienil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(2-furil)8-klór-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(3-piridil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(4-piridil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-ciklopropil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-{ 2-[(dimetil-amino)-metil] -fenil} -3,4-dihidro-izokinolin; vagy
1-amino-3-{ 3-[(dimetil-amino)-metil] -fenil} -3,4-dihidro-izokinolin; vagy
1-amino-3-(2-benzo-tiazolil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(4-fluor-fenil)8-klór-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(fenil-etinil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-fenil-8-metil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-5-fluor-3-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-8-fluor-3-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-5,8-difluor-3-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-6-fluor-3-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-7-fluor-3-(4-fluor-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy

1-amino-3-etinil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-{ 4-[(3-amino-propil)-oxi]-fenil}-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-[3-(2-amino-etil)-fenil]-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-[4-(2-amino-etil)-fenil]-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-[3-(3-amino-propil)-fenil]-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(2-tiazolil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(2-imidazolil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(4-piperidil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-metil-3,4-dihidroizokinolin; vagy
1-amino-3-(4-hidroxi-fenil)-3,4-dihidroizokinolin; vagy
7-amino-5-fenil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(3-piridil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-ciklopropil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(3-furil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(2-furil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(2-tienil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(1-benzil-2-pirrolil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(1-metil-2-pirrolil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-etinil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-propinil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(2-tiazolil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(3,3-dimetilbutinil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-(fenil-etinil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-ciklobutil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-etinil-2-metil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy
7-amino-5-etil-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridin; vagy

7-amino-5-propil-4,5-dihidrotieno[2,3-c] piridin; vagy
4-amino-6-fenil-6,7-dihidrotieno[3,2-c] piridin; vagy
4-amino-6-etinil-6,7-dihidrotieno[3,2-c] piridin; vagy
4-amino-6-ciklopropil-6,7-dihidrotieno[3,2-c] piridin; vagy
7-amino-4,5-dihidrotieno[2,3-c] piridin; vagy
4-amino-6,7-dihidrotieno[3,2-c] piridin;
vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti kombináció, amelyben a COX-2 inhibitor a celecoxib, meloxicam, L-745337, MK-966, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, flosulide és a PD-164387 jelű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik valamelyike.

7. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti kombináció, amelyben a COX-2 inhibitor a celecoxib vagy az MK-966 jelű vegyület vagy ezek egy gyógyszerészetileg elfogadható sója.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti kombináció a terápiában való alkalmazásra.

9. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti kombináció alkalmazása gyulladásos megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer előállítására.

10. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1-7. igénypontok bármelyike szerinti kombinációt tartalmaz gyógyszerészetileg elfogadható segédanyaggal, hígítószerrel vagy hordozóval együtt.