

P 0200100

U.S.O.V.O.
A2

73.097/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

Eljárások és ^{képzőanyagok} ~~összetételek~~ a fehérvérsejtek számának fokozására

A találmány tárgya eljárás a fehérvérsejtek számának növelésére állati szubjektumokban, felhasználva az ~~közvetett~~ (1)-es általános képletű vegyületeket. A fenti vegyületek általános képlete a következő: Z-kapocs-Z', vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sója, ahol Z jelentése 9-32 gyűrűtagból álló ciklikus poli-amin, melyek közül 3-8 nitrogénatom; a szóban forgó nitrogénatomokat legalább 2 szénatom választja el egymástól, és ahol a szóban forgó heterociklikus rész szabadon megválaszthatóan a nitrogén mellett további heteroatomot tartalmazhat, és/vagy további gyűrűrendszerhez kapcsolható; ahol Z' jelentése megegyezhet a fentiekben meghatározott Z-vel, vagy alternatívaként a következő általános képlettel rendelkezhet: $-N(R)-(CR_2)_n-X$, ahol R jelentése egymástól függetlenül H vagy egyenes, elágazó vagy ciklikus alkil (1-6 szénatom) lehet, n jelentése 1 vagy 2, és X jelentése aromás gyűrű, beleértve a heteroaromás gyűrűket, vagy merkaptán; ahol a "kapocs" kötést képvisel, így ez lehet alkilén ~~(1-6 szénatom)~~, vagy az alkilén láncban arilt, fuzionált arilt, oxigénatomokat, vagy ketocsoportot, vagy nitrogén- vagy kénatomot tartalmazhat. A fentiekben jellemzett vegyületeket a WBC szám megemeléséhez hatásos mennyiségben adják be a szóban forgó szubjektumba.

PK

10000100

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

10000100

73.097/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

készítmények
Eljárások és ~~összetételek~~ a fehérvérsejtek számának fokozására

A találmány a gyógyszerészet és az orvosi kémia területeire vonatkozik. Részletesebben a találmány szubjektumokban a fehérvérsejtek számának megemelésével foglalkozik, ami bizonyos ciklikus poliaminokkal végzett kezeléssel érhető el.

A fehérvérsejtek az állatok, beleértve az embereket is, egészségének és életképességének fenntartásában jelentős szerepet játszanak. A fehérvérsejtek közé tartoznak a neutrofilek, a makrofágok és a bazofilek/hízósejtek, valamint az immunrendszer B és a T sejtjei. A hemopoietikus rendszert erőszámos növekedési faktor, mint például a kolóniastimuláló faktor (CSF) és a különböző citokinek hatására a fehérvérsejtek folyamatosan megújulnak (mint a vörösvérsejtek és a vérrögöt képző vérlemezkék). E növekedési faktorokat kódoló nukleotid szekvenciákat klónozták és szekvenálták. Talán a legismertebb ezek közül a granulocita kolóniastimuláló faktor (G-CSF), mely a kemoterápiában fellépő negatív hatások ellentételezésekor hasznosnak bizonyult. A szakirodalomban e faktorok hematopoietikus hatásainak megvitatása megtalálható [az 5,582,823, számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi

bejelentés, amelyet itt teljes egészében hivatkozásként építettünk be].

Bár az endogén növekedési faktorok gyógyszerészetileg hatásosak, mégis e fehérjék és peptidek alkalmazásának a kis molekulákkal szembeni hátrányait jól ismerjük, így a gyógyszerészeti alkalmazások az olyan növekedési faktorokra tartanak igényt, melyek egyben kis molekulák. Más vonatkozásban az ilyen kis molekulák a fehérjékkel és a peptidekkel szemben akkor előnyösek, ha ezek nagymennyiségű termelésére igény mutatkozik.

Az elmúlt néhány évben a szakirodalomban számos antivirális hatású ciklikus poliamint írtak le [az 5,021,409; 5,583,131; 5,698,546; és az 5,817,807 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentések, amelyeket itt teljes egészében hivatkozásként építettünk be]. A csatolt szabadalomban további vegyületeket is leírtak [09/111,895]. Ezek a szabadalmi bejelentések leírták a ciklikus poliamin antivirális szerek strukturális jellemzőit.

Továbbá a szakirodalomban a szóban forgó vegyületek közül néhánynak a javított előállítási eljárását is leírták [az 5,612,478; 5,756,728; 5,801,281; és 5,606,053 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentések]. A fenti számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentéseket itt teljes egészében hivatkozásként építettük be.

Napjainkban azt találták, hogy a fentiekben említett szabadalmi bejelentésekben leírt ciklikus poliamin antivirális szerek

fokozzák a fehérvérsejtek termelését, valamint antivirális tulajdonságokkal rendelkeznek. Így ezek a szerek ott hasznosak, ahol a kezelés a csontvelő azon aktivitására hat, amely leukopéniát eredményez, így a kemoterápia, a radioterápia mellékhatásait szabályozza, növelve a csontvelő transzplantáció sikerét, fokozva a sebgyógyulást és az égési kezelést, valamint a leukémiában fellépő bakteriális fertőzést ellen harcol.

A fenti szabadalmi bejelentések idézése nem jelenti azok elsőbbségének elfogadását. A mai napig tett összes bejelentés vagy e dokumentumok tartalmi állításai olyan információkon alapulnak, melyek a jelen találmány szerzői részére rendelkezésre álltak, és nem jelenti ezek tartalmi helyességének vagy idejének elfogadását. Továbbá, az összes itt felsorolt szakirodalmat teljes egészében hivatkozásként építettük be.

A találmány állatok, különösen háziállatok és emberek kezelési eljárását célozza meg, akiknél a fehérvérsejtek száma (WBC) alacsony, vagy akiknél a WBC szint fokozása jótékony hatású. A találmány eljárásai ciklikus poliaminokat alkalmaznak, beleértve azokat, melyeket az itt hivatkozásként alkalmazott szabadalmakban megjelöltek.

Ezért a jelen találmány egyik megvalósítási formája a fehérvérsejtszám emelést igénylő szubjektumoknál a fehérvérsejtek számának (WBC) növelését célzó eljárás, mely eljárásban a szóban forgó szubjektumba az (1) általános képletű vegyületből, vagy annak gyógyszerészeti összetételéből, a hatásos, a WBC szintek hatásos fokozásához szükséges, mennyiséget adjuk be.

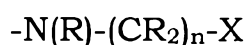
A jelen találmány egy további megvalósítási formája gyógyszerészeti összetételekről gondoskodik, melyek az állati szubjektumok WBC szintjeinek fokozására az (1) általános képletű vegyületet tartalmazzák.

Az (1) vegyületek általános képlete a következő:



ahol Z jelentése 9-32 gyűrűtagból álló ciklikus poliamin, melyek közül 3-8 nitrogénatom; a szóban forgó nitrogénatomokat legalább 2 szénatom választja el egymástól, ahol a szóban forgó heterociklikus rész szabadon megválaszthatóan a nitrogén mellett további heteroatomot tartalmazhat, és/vagy további gyűrűrendszerhez kapcsolható.

A Z' jelentése megegyezhet a fentiekben meghatározott Z-vel, vagy alternatívaként a következő általános képlettel rendelkezhet:



ahol R jelentése egymástól függetlenül H, vagy egyenes, vagy elágazó, vagy ciklikus alkil (1-6 szénatom) lehet,

n jelentése 1 vagy 2, és

X jelentése aromás gyűrű, beleértve a heteroaromás gyűrűket, vagy merkaptán;

A "kapocs" kötést képvisel, így ez lehet alkilén (1-6 szénatom), vagy az alkilén láncban arilt, fuzionált arilt, oxigénatomokat tartalmazhat, vagy ketocsoportot, vagy nitrogén- vagy kénatomot tartalmazhat.

A találmány vegyületeinek előnyben részesített formáit az alábbiakban vitatjuk meg.

Az 1. ábra a humán betegek egyedi válaszát bemutató grafikon, amely választ a jelen találmány vegyületének intravénás beadásának hatására adtak.

A 2. ábra a HIV-vel fertőzött betegeknél a megfigyelt WBC szám emelkedési görbét mutatja be, ezek a betegek 10 egymást követő napon folytonos infúzióban AMD-3100-at kaptak.

A jelen találmányban hasznos vegyületek általános képletét (1) az előzőekben közzétettük. Bizonyos megvalósítási formákat előnyben részesítünk, beleértve azokat is, melyeket a fentiekben hivatkozásként idézett Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentésekben közzétettek.

Általában az előnyben részesített megvalósítási formákban a Z és a Z' ciklikus poliamincsoportok, melyek 9-24 szénatomot, valamint 3-5 nitrogénatomot tartalmaznak. Részletesebben az előnyben részesített vegyületek a következők:

1,5,9,13-tetraazaciklohexadekán; 1,5,8,11,14-pentaazaciklohexadekán; 1,4,8,11-tetraazaciklotetradekán; 1,5,9-triazaciklododekán; 1,4,7,10-tetraazaciklododekán; és hasonló, beleértve az olyan ciklikus poliaminokat, melyeket további aromás vagy heteroaromás gyűrűkkel kapcsolnak, és/vagy amelyek a gyűrűben nitrogénen kívül más heteroatomot tartalmaznak. Azokat a megvalósítási formákat, ahol a ciklikus poliaminhoz további ciklikus rendszer, vagy egy vagy több heteroatom kapcsol, a szakirodalomban már leírták [az 5,698,546 számú

Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés, amelyet itt teljes egészében hivatkozásként építettünk be]. A következő vegyületeket szintén előnyben részesítjük:

3,7,11,17-tetraazabiciklo(13.3.1)heptadeka-1(17),13,15-trién;

4,7,10,17-tetraazabiciklo(13.3.1)heptadeka-1(17),13,15-trién;

1,4,7,10-tetraazaciklotetradekán; 1,4,7-triazaciklotetradekán; és

4,7,10-triazabiciklo(13.3.1)heptadeka-1(17),13,15-trién.

Ahol Z' jelentése más mint ciklikus poliamin, ott a Z jelentése a szakirodalomban közzétetteknek megfelel [az 5,817,807 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés előnyben részesített megvalósítási formája, amelyet itt teljes egészében hivatkozásként építettünk be].

A kapocsrégió előnyben részesített formái, ahol a kapcsolatot egy kötés adja, vagy ahol a kapocsrégió alkilénnel kapcsolt aromás csoport, metiléncsoportokat tartalmaznak. Az előnyben részesített kapocsrégiók közé az alábbi vegyületek metilénnel alkotott formái tartoznak: 1,3-fenilén, 2,6-piridin, 3,5-piridin, 2,5-tiofén, 4,4'-(2,2'-bipirimidin); 2,9-(1,10-fenantrolin) és hasonló. Egy különösen előnyben részesített kapocsrégió az 1,4-fenilén-bisz-(metilén).

Az (1) általános képletű vegyületek különösen előnyben részesített formái közé a 2,2'-biciklám, a 6,6'-biciklám tartoznak [az 5,583,131 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés] és részletesebben az 1,1'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]-bisz-1,4,8,11-tetraazaciklotetradekán tartozik, amelyet közzétettek a szakirodalomban [az 5,021,409 számú Amerikai

Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés, amelyet itt teljes egészében hivatkozásként építettünk be], és amelyet ebben a szabadalmi bejelentésben AMD3100-zal jelölünk.

A további előnyben részesített megvalósítási formákban a következő vegyületek szerepelnek:

N-[1,4,8,11-tetraazaciklotetradekanil-1,4-fenilén-bisz(metilén)]-2-aminometil)piridin;

7,7'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]-bisz-4,7,10,17-tetraazabiciklo-[13.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién;

7,7'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]-bisz-3,7,11,17-tetraazabiciklo-[13.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién;

1,1'-[1,3-fenilén-bisz(metilén)]-bisz-1,4,8,11-tetra-azaciklotetradekán;

1,1'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]-bisz-1,4,8,11-tetra-azaciklotetradekán;

1,1'-[1,4-fenilén-bisz-(metilén)]-bisz-1,4,7,10-tetra-azaciklotetradekán;

1,1'-[1,3-fenilén-bisz-(metilén)]-bisz-1,4,7,10-tetra azaciklotetradekán;

11,11'-(1,2-propándiil)-bisz-1,4,8,11-tetra-azaciklotetradekán;

N-[4-(1,4,7-triazaciklotetra-dekán)-1,4-fenilén-bisz(metilén)]-2-(aminometil)piridin;

N-[7-(4,7,10-triazabiciklo[13.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién)-1,4-fenilén-bisz(metilén)]-2-(aminometil)piridin;

N-[7-(4,7,10,17-tetraazabiciklo[13.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién)-1,4-fenilén-bisz(metilén)]-2-(aminometil)piridin; és

N-[4-[4,7,10,17-tetraazabiciklo[13.3.1]heptadeka-1(17),13,15-triën)-1,4-fenilén-bisz(metilén)]-2-(aminometil)piridin.

A szakirodalomban leírták a jelen találmány szerinti eljárásban hasznos vegyületek előállítási eljárását, amelyet itt teljes egészében hivatkozásként építettünk be.

A jelen találmány vegyületei előgyógyszer formában készíthetők el, azaz védett formában, amely a jelen találmány vegyületeit beadás után a szubjektumba kibocsátja. Tipikusan a védőcsoportok a testfolyadékokban, mint például a véráramban, hidrolizálódnak, így az aktív vegyület kiszabadulhat, vagy a védőcsoportok az aktív komponens kibocsátása érdekében *in vivo* oxidálódnak vagy redukálódnak. Az előgyógyszerekről a szakirodalomban részletesen olvashatunk [Smith és Williams: Introduction to the Principles of Drug Design, Smith; Wright, 2. kiadás, London (1988)].

A jelen találmány vegyületei, mivel poliaminok, savas addíciós sók vagy fémkomplexek formájában elkészítve beadhatók. A megfelelő savas addíciós sók közé a szervetlen savak tartoznak, melyek biológiailag összeférhetők, beleértve a HCl-t, a HBr-t, a kénsavat, a foszforsavat és hasonlókat, valamint a szerves savakat, mint például az ecetsavat, a propionsavat, a vajsavat és hasonlókat, valamint azokat a savakat, melyek több mint egy karboxilcsoportot tartalmaznak, mint például az oxálsavat, a glutársavat, az adipinsavat és hasonlókat. Tipikusan fiziológiás pH-értéken a jelen találmány vegyületei savas addíciós sók formájában vannak. Különösen előnyben részesítjük a hidrobromidokat. To-

vábbá, ha tisztított formában állítják ezeket elő, akkor a vegyületek hidrátokként kristályosíthatók.

A jelen találmány vegyületei önmagukban aktív alkotórészként, az (1) számú általános képletű vegyületek különböző keverékeként és/vagy további aktív alkotórésszel összekeverve beadhatók, mely utóbbi alkotórészek terápiásan vagy táplálkozási szempontból hasznosak, mint például az antibiotikumok, a vitaminok, a növényi kivonatok, a gyulladásgátló szerek, a glükóz, az antipiretikumok, az érzéstelenítők, stb.

A jelen találmány vegyületei állati szubjektumban történő alkalmazáshoz a szakirodalomban ismert, általánosan használt kisserelési technikákkal kisserelhetők. A beadás speciális módjaihoz megfelelő és az (1) általános képletű vegyületeket hordozó kisserelések elkészítése a szakirodalomban megtalálható [Remington's Pharmaceutical Sciences, legutóbbi kiadás, Mack Publishing Company, Easton, PA].

A vegyületeket előnyösen injekcióban adjuk be, legelőnyösebben intravénás injekcióban, de szubkután vagy intraperitoneálisan és hasonló módokon is beadhatók. A további parenterális beadási utak közé az intramuszkuláris és az intraartikuláris injekciók tartoznak. Az intravénás vagy parenterális beadáshoz a vegyületeket a szükséges kötőanyagokkal együtt megfelelő folyékony formában szerelik ki. Az összetételek liposzómákat vagy más alkalmas hordozókat is tartalmazhatnak. Az intravénás injekcióhoz az oldat standard preparátumok - mint például Hank-féle oldat - felhasználásával izotoniássá tehető.

Az injekciók mellett más beadási utak is alkalmazhatók. A vegyületek tablettákba, kapszulákba, szirupokba, porokba vagy az orális beadáshoz más alkalmas formában kisserelhetők. A megfelelő kötőanyag felhasználásával ezek a vegyületek a nyálkás rétegeken keresztül is beadhatók, felhasználva kúpokat vagy az intranazális porlasztást. A megfelelő áteresztést biztosító és a ki-bocsátási arányt befolyásoló anyagokkal a transzdermális beadás szintén befolyásolható.

A választott beadási kisserelés vagy út egyedre szabott, a kezelésre szoruló szubjektum állapotától, és általában a kezelőorvos megítélésétől függ.

Az (1) általános képletű vegyületek megfelelő dózistartományai a fenti megfontolások alapján változhatnak, de általában testtömegre nézve a körülbelül 0,1 µg/kg-5 mg/kg tartományban található; előnyösen a tartomány körülbelül 1 µg/testtömeg kg-tól - 300 µg/testtömeg kg-ig terjed; előnyösebben körülbelül 10 µg/testtömeg kg - 100 µg/testtömeg között van. Egy tipikus 70 kg-os embernél a dózistartomány körülbelül 0,7 µg - 350 mg; előnyösen körülbelül 700 µg - 21 mg; legelőnyösebben 700 µg - 7 mg. A dózisok az iv. beadással szemben az orális vagy transzdermális beadásnál magasabbak lehetnek.

A vegyületek egy bólusban, adott időtartamon belül, így például az iv. vagy a transzdermális beadásnál, vagy többszörös dózisban adhatók be.

A szubjektumok, akik a jelen találmány eljárására előnyösen válaszolnak, általában orvosi vagy állatorvosi szubjektumok,

beleértve a humán betegeket is. A további szubjektumok között, akik részére a jelen találmány eljárásai hasznosak, a következők említhetők meg: macskák, kutyák, nagyobb állatok, madarak, mint például csirkék, és hasonlók. A jelen találmány beadási eljárásához általában azok a szubjektumok felelnek meg, akiknek WBC hiánya van; vagy általánosabban, akik a fehérvérsejtek számának megemeléséből profitálnak.

A tipikus állapotok, melyek a jelen találmány eljárásával javulnak vagy jó irányba fordulnak, a következők: hematopoietikus betegségek, mint például aplasztikus anémia, leukémiák, gyógyszer indukált anémiák, és a kemoterápia vagy a radioterápia eredményeként kialakuló hematopoietikus hiányok. A jelen találmány eljárása a transzplantációk sikerességében, az immun-suppresszív kezelés alatt vagy azt követően, szintén fontos lehet, valamint elősegítheti a sebgyógyulás és a bakteriális gyulladás kezelésének hatékonyságát. A jelen találmány eljárása azoknak a szubjektumoknak a kezelésében is hasznos, akik immunológialag veszélyeztetettek, vagy immunrendszerük más módon sérült. A tipikus állapotok, melyek a jelen találmány eljárásával javulnak vagy jó irányba fordulnak, azoknál a szubjektumoknál lépnek fel, akik retrovírusokkal, pontosabban, akik a humán immundeficiencia vírussal (HIV) fertőződtek. Így a találmány eljárása azon állapotok széles spektrumát célozza meg, melyek a fehérvérsejtszám hiányával jellemezhetők, vagy mely állapotokban a szóban forgó WBC szám emelése jótékony hatású.

Miután a találmányt általánosságban leírtuk a jobb érthetőség érdekében a következő példákra hivatkozunk, melyek bemutató jellegűek, és ezzel a jelen találmány oltalmi körét nem szándékozunk korlátozni, hacsak azt másképpen nem jelezzük.

1. Példa

A WBC szintek klinikai meghatározása - egészséges önkéntesek

A vizsgálatokban tizenegy humán donorral foglalkoztunk, akik kiindulási fehérvérsejtszáma 4000-6500 sejt/mm³ volt. Az AMD3100 oldatot (azaz 1,1'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]-bisz-1,4,8,11-tetraazaciklotetradekán oldatot) az intravénás beadáshoz törzsoldatként (1 mg/ml) készítettük el, ami a koncentrátum 1:10 arányú 0,9 % sóoldattal (fiziológiás sóoldat) steril körülmények között előállított oldata. Ebből a törzsoldatból az intravénás injektáláshoz a 0,9 % sóoldatot tartalmazó 50 ml-es tasakba addig adagoltunk, míg a tasakban a koncentráció a kívánt dóziszszintet elérte (10 µg/kg-80 µg/kg).

Az ebben a példában leírt szubjektumok már bennmaradó perifériás intravénás katéterrel rendelkeztek. Az AMD3100 előírt mennyiségét 15 percen keresztül intravénás fúzióban egy alkalommal adtuk be. A vérmintákat a dózis beadása után és 24 órán keresztül különböző időpontokban gyűjtöttük. Az AMD3100 10, 20, 40, és 80 µg/kg dózisait tizenegy humán személybe intravénásan adtuk be. Öt személy egyszeri szubkután AMD-3100 injekciót is kapott, melyek dózisa 40 és 80 µg/kg voltak. A 11 humán személybe intravénásan beadott AMD3100 dózisok hatásait az 1.

ábrán mutattuk be. Három betegnek 10 $\mu\text{g/kg}$ -ot (nyitott körök), 3 betegnek 20 $\mu\text{g/kg}$ -ot (teli körök), 3 betegnek 40 $\mu\text{g/kg}$ -ot (üres háromszögek) és 2 betegnek 80 $\mu\text{g/kg}$ -ot (teli körök) adtunk be.

Ahogy azt az 1. ábrán bemutattuk, az összes betegnél mindegyik beadott mennyiség hatására a fehérvérsejtek száma a beadás után 5-10 óráig jelentősen megnőtt, ami az elkövetkező 24 órában fokozatosan csökkent, de nem minden esetben tért vissza az eredeti szintre. Általában a WBC szintek a véráramban lévő vegyület szintjeivel párhuzamosan változtak. Például a 80 $\mu\text{g/kg}$ -mal kezelt betegeknél a fehérvérsejtek száma 6000 sejt/ mm^3 -ről 19000 sejt/ mm^3 csúcsértékre fokozódott. Még a legkisebb hatást mutató betegeknél is, akiket 20 $\mu\text{g/kg}$ -mal kezeltünk, a kezelés hatására a fehérvérsejtszám körülbelül 6300 sejt/ mm^3 -ről 9000 sejt/ mm^3 -re emelkedett.

Így látható, hogy humán betegeknél az AMD3100 a fehérvérsejtek számának következetes emelésére képes.

Bár egyik elmélet irányába sem akarjuk magunkat elkötelezni, mégis a különböző fajokban a WBC szám fokozódása és az (1) általános képletű különböző vegyületek antivirális alkalmazásban való használata e vegyületek azonos hatásában és a WBC szám fokozásának azonos mechanizmusában keresendő. A jelen találmány vegyületeiről azt gondoljuk, hogy antivirális hatásukat a HIV vírus második receptorának (CXCR-4) kötődés gátlásával fejtik ki, és így a vírus sejtben tartózkodását gátolják. Ezek a sajátos receptorok a fajok széles tartományában homológok, beleértve az egereket, a patkányokat, a macskákat és az embereket.

2. Példa

A WBC szintek klinikai analízise a HIV-fertőzött betegeknél

A WBC szám fokozódását a HIV-vel fertőzött betegeknél is megfigyeltük, akik folyamatos infúzióban 10 egymást követő napon AMD-3100-at kaptak (2. ábra). Nyolc beteg 2,5 µg/kg/óra (1-4. beteg) és 5,0 µg /kg/óra arányban (5-8. beteg) AMD-3100 infúziót kaptak. Az alapvonalhoz képest a 2., 6. és 11. napon vett mintákban (közvetlenül az infúzió befejezése után) fokozódást lehetett megfigyelni. A WBC szám emelkedési aránya (11. napi minták) az alapvonalhoz képest 1,4-2,8 szoros volt. A WBC számok az infúziót követően 7 nappal az alapszintre tértek vissza. Így látható, hogy a humán betegben az AMD3100 egyszeri dózisa vagy folyamatos infúziója után a WBC szám ténylegesen megemelkedik.

Bár egyik elmélet irányába sem akarjuk magunkat elkötelezni, mégis a különböző fajokban a WBC szám fokozódása és az (1) általános képletű különböző vegyületek antivirális alkalmazásban való használata e vegyületek azonos hatásában és a WBC szám fokozásának azonos mechanizmusában keresendő. A jelen találmány vegyületeiről azt gondoljuk, hogy antivirális hatásukat a HIV vírus második receptorának (CXCR-4) kötődés gátlásával fejtik ki, és így a vírus sejtben való tartózkodását gátolják. Ezek a sajátos receptorok a fajok széles tartományában homológok, beleértve az egereket, a patkányokat, a macskákat és az embereket.

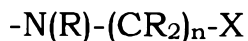
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás szubjektumok kezelésére, akiknél a fehérvérsejtek számának (WBC) növekedése jótékony hatású, mely eljárás a szóban forgó szubjektumba az (1) általános képletű vegyület a szóban forgó szubjektumban a szóban forgó WBC szám megemelésére képes mennyiségének vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sójának beadását tartalmazza, melynek általános képlete a következő:



ahol Z jelentése 9-32 gyűrűtagból álló ciklikus poliamin, melyek közül 3-8 nitrogénatom; a szóban forgó nitrogénatomokat legalább 2 szénatom választja el egymástól, ahol a szóban forgó heterociklikus rész szabadon megválaszthatóan a nitrogén mellett további heteroatomot tartalmazhat, és/vagy további gyűrűrendszerhez kapcsolható;

ahol Z' jelentése megegyezhet a fentiekben meghatározott Z-vel, vagy alternatívaként a következő általános képlettel rendelkezhet:



ahol R jelentése egymástól függetlenül H, vagy egyenes, vagy elágazó, vagy ciklikus alkil (1-6 szénatomos) lehet,

n jelentése 1 vagy 2, és

X jelentése aromás gyűrű, beleértve a heteroaromás gyűrűket, vagy merkaptán;

ahol a "kapocs" kötést képvisel, így ez lehet alkilén (1-6 szénatomos), vagy az alkilén láncban arilt, fuzionált arilt, oxigénatomokat tartalmazhat, vagy ketocsoportot, vagy nitrogén- vagy kénatomot tartalmazhat.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy mind a Z, mind a Z' ciklikus poliamin.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a Z és a Z' azonos.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a Z 14-24 tagú gyűrűből áll és 4 nitrogénatomot tartalmaz.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy mind a Z, mind a Z' 1,4,8,11-tetraazociklotetradekán.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kapocsrégió aromás gyűrűt tartalmaz, melyet két metiléncsoport egészít ki.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kapocsrégió 1,4-fenilén-bisz-metilén.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (1)-es általános képletű vegyület az 1,1'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]-bisz-1,4,8,11-tetraazaciklotetradekán.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (1)-es általános képletű vegyületet a következők közül választjuk ki:

N-[1,4,8,11-tetraazaciklotetradekanil-1,4-fenilén-bisz(metilén)]-2-aminometil)piridin;

7,7'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]-bisz-4,7,10,17-tetraazabiciklo-
[13.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién;

7,7'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]-bisz-3,7,11,17-tetraazabiciklo-
[13.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién;

1,1'-[1,3-fenilén-bisz(metilén)]-bisz-1,4,8,11-tetra-
azaciklotetradekán;

1,1'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]-bisz-1,4,8,11-tetra-
azaciklotetradekán;

1,1'-[1,4-fenilén-bisz(metilén)]-bisz-1,4,7,10-tetra-azaciklotetra-
dekán;

1,1'-[1,3-fenilén-bisz(metilén)]-bisz-1,4,7,10-tetra azaciklotetra-
dekán;

11,11'-(1,2-propándiil)-bisz-1,4,8,11-tetra-azaciklotetradekán;

N-[4-(1,4,7-triazaciklotetra-dekán)-1,4-fenilén-bisz(metilén)]-2-
(aminometil)piridin;

N-[7-(4,7,10-triazabiciklo[13.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trién)-
1,4-fenilén-bisz(metilén)]-2-(aminometil)piridin;

N-[7-(4,7,10,17-tetraazabiciklo[13.3.1]heptadeka-1(17),13,15-
trién)-1,4-fenilén-bisz(metilén)]-2-(aminometil)piridin; vagy

N-[4-[4,7,10,17-tetraazabiciklo[13.3.1]heptadeka-1(17),13,15-
trién)-1,4-fenilén-bisz(metilén)]-2-(aminometil)piridin.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy
az (1)-es általános képletű vegyület savas addíciós sót képez.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a
savas addíciós só hidrobromid formában van.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szubjektum a kemoterápia vagy radioterápia hatására kialakult hematopoetikus hiányban szenved.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szubjektum állapota a következő csoportból választható ki: aplasztikus anémia, leukémia és gyógyszerrel indukált anémia.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szubjektum átültetés alanya volt.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó WBC szám emelkedése a sebgyógyulást elősegíti.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó WBC szám emelkedése a bakteriális fertőzést gyengíti.

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó szubjektumba a vegyületet intravénásan vagy szubkután adják be.

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó szubjektumba az (1)-es általános képletű vegyület testtömegre nézve körülbelül 0,1 µg/kg-5 mg/kg tartományban adják be.

19. Gyógyszerészeti összetétel, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypontban közzétett (1)-es általános képletű vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza egységdózis formában, mely a szubjektumban a fehérvérsejtek számát megemeli.

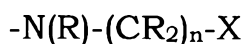
20. Eljárás a fehérvérsejtek (WBC) termelésének stimulálására egy állati szubjektumban, azzal jellemezve, hogy az eljárás

az (1) általános képletű vegyületnek, a szóban forgó szubjektumban a szóban forgó WBC szám megemelésére képes mennyiségének vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sójának beadását tartalmazza, melynek általános képlete a következő:



ahol Z jelentése 9-32 gyűrűtagból álló ciklikus poliamin, melyek közül 3-8 nitrogénatom; a szóban forgó nitrogénatomokat legalább 2 szénatom választja el egymástól, ahol a szóban forgó heterociklikus rész szabadon megválaszthatóan a nitrogén mellett további heteroatomot tartalmazhat, és/vagy további gyűrűrendszerhez kapcsolható;

ahol Z' jelentése megegyezhet a fentiekben meghatározott Z-vel, vagy alternatívaként a következő általános képlettel rendelkezhet:



ahol R jelentése egymástól függetlenül H, vagy egyenes, vagy elágazó, vagy ciklikus alkil (1-6 szénatom) lehet,

n jelentése 1 vagy 2, és

X jelentése aromás gyűrű, beleértve a heteroaromás gyűrűket, vagy merkaptán;

ahol a "kapocs" kötést képvisel, így ez lehet alkilén (1-6C), vagy az alkilén láncban arilt, fuzionált arilt, oxigénatomokat tartalmazhat, vagy ketocsoportot, vagy nitrogén- vagy kénatomot tartalmazhat.

21. Az 1-től 20. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó szubjektum retrovírussal fertőzött.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó retrovírus HIV.

23. Az 1-től 20. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (1) általános képletű vegyületet a szóban forgó szubjektumba egyetlen dózisban vagy folyamatos infúzióban adjuk be.

A meghatalmazott

2 oldal ragaszt

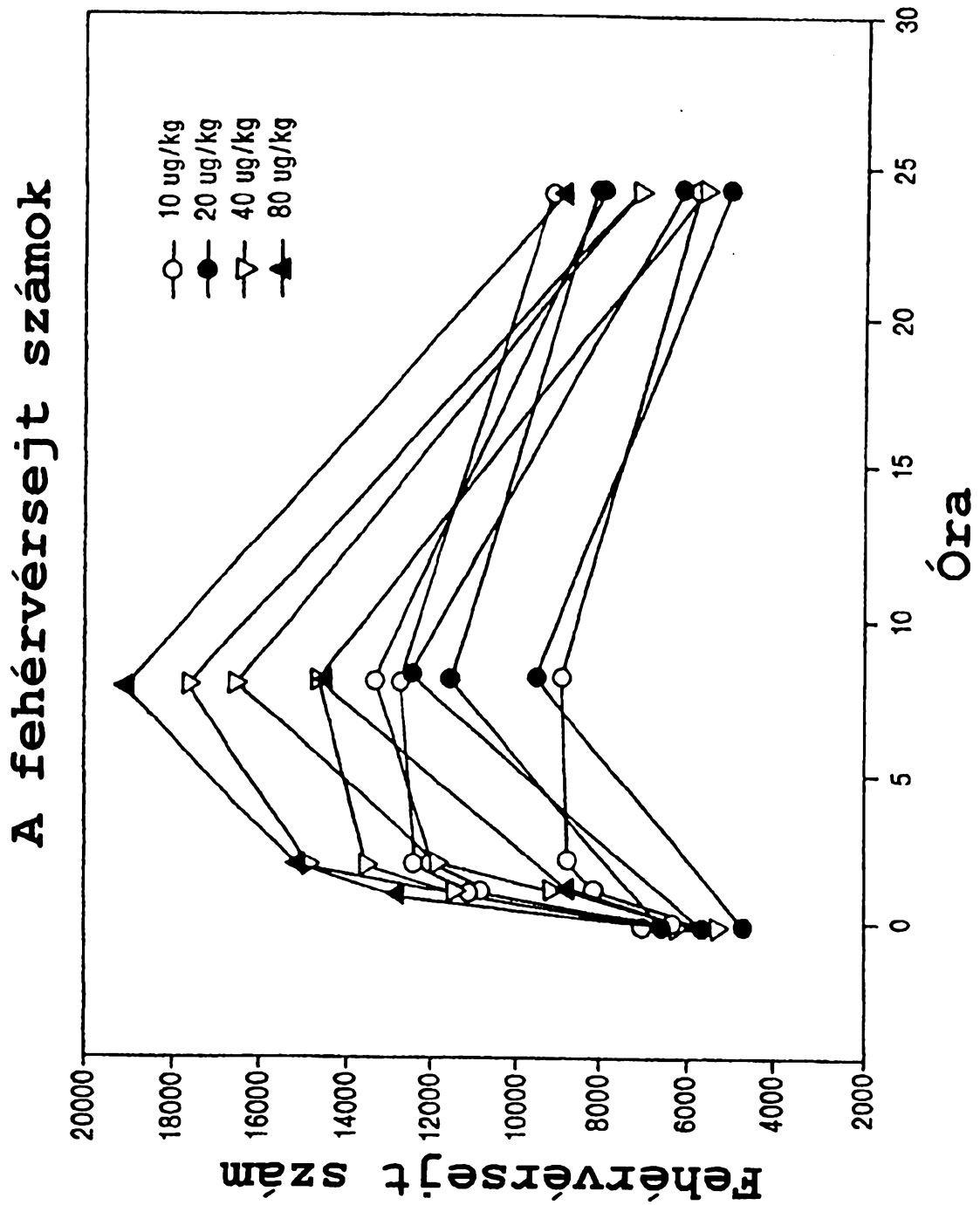
2002.02.14

PK

Vfj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

1. ÁBRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



2. ÁBRA

