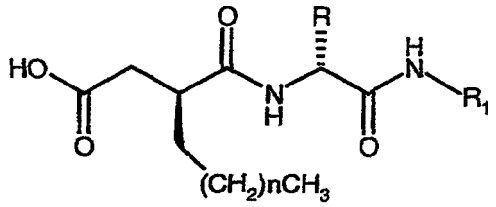
10967 A2

ÚJ MMP-2/MMP-9 INHIBITOROK ÉS ALKALMAZÁSUK FÁJDALOM KEZELÉSÉRE

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány új, (I) általános képletű mátrix metalloproteináz-2 („MMP-2") és mátrix metalloproteináz-9 („MMP-9") kettős inhibitorokra vonatkozik,



(I)

amelyek képletében

R jelentése alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroalkilaril-, (alkil-tio)-alkil-, hidroxi-alkil- és amino-alkil-csoport;

R_1 jelentése alkil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, hataeroaril-alkil-, amino-alkil- és [{[(szubsztituált amino)-szulfonil]-amino}-alkil]-amino-csoport, ahol az amino-alkil-csoport aminocsoportja szubsztituálatlan, vagy alkil- vagy arilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált, vagy egy heterociklusos gyűrű részét képezi, és a (szubsztituált amino)-szulfonil-csoport szubsztituált aminocsoportja szubsztituálatlan, vagy alkil- vagy arilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált, vagy egy heterociklusos gyűrű részét képezi; és

n értéke 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 vagy 16; és a $-(CH_2)_nCH_3$ általános képletű csoport kén- és/vagy oxigénatomokkal lehet megszakítva, ahol a kénatom adott esetben egy vagy két oxigénatomot hordozhat.

- találmány lényege a vegyületek alkalmazásával fájdalom kezelésében.

FK

P03 02316
75.720/DE

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

A1 1099

ÚJ MMP-2/MMP-9 INHIBITOROK ÉS ALKALMAZÁSUK FÁJDALOM KEZELÉSÉRE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány új, mátrix metalloproteináz-2 („MMP-2") és mátrix metalloproteináz-9 („MMP-9") kettős inhibitorokra vonatkozik. A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás fájdalom kezelésére egy betegben, amelynek során egy találmány szerinti vegyület fájdalomcsökkentő mennyiségét adjuk be a betegnek.

Az extracelluláris mátrix (ECM) egy nagymértékben organizált proteinekből és proteoglikánokból álló multifunkciós komplex, amely jelentős mértékben járul hozzá egy szervrendszeren belül a sejtek és a szövet strukturális integritásához. Az erek szerkezeti támaszát biztosító alapmembrán ECM molekulákból, például IV. típusú kollagénből, lamininből és fibronektinből áll. Különféle tényezők játszanak szerepet az ECM és a szövetek integritásának a fenntartásában. Bizonyos patológiás körülmények között azonban az ECM oly mértékben megváltozik (modulált), hogy a szövet szerkezete károsodik vagy összeomlik. A mátrix metalloproteinázok (MMP-k) az extracelluláris mátrix molekuláit degradáló cinkfüggő enzimeknek egy csoportját alkotják. Az MMP család két tagja, az MMP-2 (72 kDa zselatináz/zselatináz A.) és az MMP-9 (92 kDa zselatináz/zselatináz B.) az alapmembrán ECM komponenseit degradálja. Szubsztrátjaik közé tartozik – egyebek mellett – például a IV. és V. típusú kollagén, a fibronektin, az elasztin és a denaturált intersztíciális kollagén. A mátrixdegradáció ezeknek a proteineknek tulajdonítható, amelyekről a korábbiakban már kimutatták, hogy

jelentős szerepet játszanak az olyan betegségek progressziójában, amilyen például az atherosclerosis, a gyulladás, a stroke, valamint a tumornövekedés és -metasztázis.

A constrictio által okozott idegsérülés az idegszövet ischaemiáját és végső soron az idegsejt elhalását okozhatja. A constrictiót követő idegsérülés elsődlegesen a véráramlás csökkenésének és az idegszövetet ellátó mikroerek összenyomódása miatt fellépő energiafogyásnak az eredménye. Ezek az események, kiegészülve a excitotoxicitással, az enzimaktivációval, az ödémával és a gyulladással, az idegszövet infarktusát okozzák. Az idegsérülést követően szignifikáns gyulladásos válaszreakció lép fel. Például neutrofilek szűrődnek be a károsodott szövetbe, ahol növelik az idegsérülés mértékét, tovább fokozva ezáltal a sérülésre adott válaszreakciót. Ezenkívül a kutatók a korábbiakban már bizonyították, hogy a neutrofilek MMP-ket használnak fel a migrációjukhoz. Feltételehzető, hogy az MMP gátlása meg tudná előzni vagy csillapítani tudná az idegsérülést követően fellépő szövetkárosodást. Ezenkívül az MMP gátlása megakadályozhatná a károsodott szövetbe történő gyulladási sejt beszűrődést, illetve csökkenthetné ennek a mértékét.

Nyilvánvaló tehát, hogy szükség van olyan MMP-2 és MMP-9 kettős antagonistát azonosítására és karakterizálására, amelyek szerepet játszanak az olyan betegségek és/vagy állapotok megelőzésében, csillapításában vagy korrigálásában, amilyenek – egyebek mellett – például a következők: stroke; haemorrhagia; reperfúziós sérülés; cerebralis ischaemia; cerebralis in-

farktus; fokozott vagy túlzott fájdalomérzékenység, például hyperalgesia, causalgia és allodynia; akut fájdalom; égési fájdalom; atípusos faciális fájdalom; neuropátiás fájdalom; hátfájás; I. és II. komplex regionális fájdalom szindróma; ízületi fájdalom; sportsérüléses fájdalom; vírusfertőzéssel kapcsolatos fájdalom, például HIV, post-polio szindróma és poszt-herpetikus neuralgia; végtagi fantomfájdalom; szülési fájdalom; rákos fájdalom; poszt-kemoterápiás fájdalom; stroke utáni fájdalom; posztoperatív fájdalom; fiziológiás fájdalom; gyulladási fájdalom; akut gyulladásos állapotok/zsigeri fájdalom, például angina, irritábilis bélszindróma (IBS) és gyulladásos bélbetegség (IBD); neuropathiás fájdalom; neuralgia; fájdalmas diabeticus neuropathia; traumás idegsérülés; gerincvelő-sérülés; valamint narkotikumokkal szembeni tolerancia, illetve narkotikum-elvonás.

A találmány új MMP-2/MMP-9 inhibitorokra és egy olyan eljárásra vonatkozik, amely betegekben a fájdalom kezelésére irányul, és amely eljárás során hordozóval kombinálva egy találmány szerinti vegyületnek a fajdalom kezelése szempontjából hatásos mennyiségét adjuk be egy, a következő állapotokban és/vagy betegségekben szenvedő betegnek: fokozott vagy túlzott fájdalomérzékenység, például hyperalgesia, causalgia és allodynia; akut fájdalom; égési fájdalom; atípusos faciális fájdalom; neuropátiás fájdalom; hátfájás; I. és II. komplex regionális fájdalom szindróma; ízületi fájdalom; sportsérüléses fájdalom; vírusfertőzéssel kapcsolatos fájdalom, például HIV, post-polio szindróma és poszt-herpetikus neuralgia; végtagi

fantomfájdalom; szülési fájdalom; rákos fájdalom; poszt-kemoterápiás fájdalom; stroke utáni fájdalom; posztoperatív fájdalom; fiziológiás fájdalom; gyulladási fájdalom; akut gyulladásos állapotok/zsigeri fájdalom, például angina, irritábilis bélszindróma (IBS) és gyulladásos bélbetegség (IBD); neuropathiás fájdalom; neuralgia; fájdalmas diabeticus neuropathia; traumás idegsérülés; gerincvelő-sérülés; valamint narkotikumokkal szembeni tolerancia, illetve narkotikum-elvonás.

A találmány továbbá a találmány szerinti vegyületekre és egy olyan eljárásra vonatkozik, amely egy ilyen kezelést igénylő betegekben az idegszövet-kárododás kezelésére irányul, és amely eljárás során hordozóval kombinálva egy találmány szerinti vegyületnek az idegszövet-károsodás csökkentése szempontjából hatásos mennyiségét adjuk be egy, a következő állapotokban és/vagy betegségekben szenvedő betegnek: stroke; haemorrhagia; reperfúziós sérülés; cerebralis ischaemia; cerebralis infarktus; fokozott vagy túlzott fájdalomérzékenység, például hyperalgesia, causalgia és allodynia; akut fájdalom; égési fájdalom; atípusos faciális fájdalom; neuropátiás fájdalom; hátfájás; I. és II. komplex regionális fájdalom szindróma; ízületi fájdalom; sportsérüléses fájdalom; vírusfertőzéssel kapcsolatos fájdalom, például HIV, post-polio szindróma és poszt-herpetikus neuralgia; végtagi fantomfájdalom; szülési fájdalom; rákos fájdalom; poszt-kemoterápiás fájdalom; stroke utáni fájdalom; posztoperatív fájdalom; fiziológiás fájdalom; gyulladási fájdalom; akut gyulladásos állapotok/zsigeri fájdalom, például angina, irritábilis bélszindróma (IBS) és gyulla-

dásos bélbetegség (IBD); neuropathiás fájdalom; neuralgia; fájdalmas diabeticus neuropathia; traumás idegsérülés; gerincvelő-sérülés; valamint narkotikumokkal szembeni tolerancia, illetve narkotikum-elvonás.

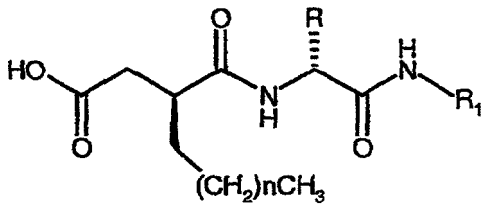
A találmány továbbá a találmány szerinti vegyületekre és stroke-ban, haemorrhagiában, reperfúziós sérülésben, cerebralis ischaemiában és cerebralis infarktusban szenvedő betegek kezelési eljárására vonatkozik, amely eljárás során egy találmány szerinti vegyület hatásos mennyiségét adjuk be.

A találmány tehát az alábbiakban ismertetett (I) általános képletű új vegyületekre és a vegyületek MMP2/9 inhibitorokként történő alkalmazására vonatkozik.

A találmány tárgyát képezik továbbá eljárások MMP2/9 állatokban, ezen belül emberekben történő gátlására, amelyek során egy ilyen kezelést igénylő alanynak egy alábbiakban ismertetett (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adjuk be.

A találmány szerinti eljárásokban felhasználható vegyületek az alábbi (I) általános képletű vegyületek közül kerülnek kiválasztásra.

Az (I) általános képletű vegyületek



(I)

képletében

R jelentése alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroalkilaril-, (alkil-tio)-alkil-, hidroxi-alkil- és amino-alkil-csoport; és

R_1 jelentése alkil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, hataeroaril-alkil-, amino-alkil- és [{[(szubsztituált amino)-szulfonil]-amino}-alkil]-amino-csoport, ahol az amino-alkil-csoport aminocsoportja szubsztituálatlan, vagy alkil- vagy arilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált, vagy egy heterociklusos gyűrű részét képezi, és a (szubsztituált amino)-szulfonil-csoport szubsztituált aminocsoportja szubsztituálatlan, vagy alkil- vagy arilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált, vagy egy heterociklusos gyűrű részét képezi.

Az R és R_1 arilcsoportjait a következő atomok és/vagy csoportok szubsztituálhatják: alkil-, alkenil-, aralkil-, acil-, aril-karbonil-, halogén-alkil-csoport, halogénatom, karboxi-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, alkil-karbamoil-, aril-karbamoil-, ciano-, alkoxi-, hidroxi-, fenil-azo-, amino-, nitro-, alkil-amino-, aril-amino-, aralkil-amino-, acil-amino-, (aril-karbonil)-amino-, alkil-tio-, aralkil-tio-, aril-tio-, alkil-szulfinil-, aril-szulfinil-, aralkil-szulfinil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil-, aralkil-szulfonil-, szulfamoil-, aril-szulfonamido- vagy alkil-szulfonamido-csoport.

A jelen leírásban alkalmazott „alkilcsoport” kifejezés egy adott esetben szubsztituált, egymáshoz egyes szén-szén kötésekkel kapcsolódó szénhidrogéncsoportra vonatkozik. A szénhidrogén alkilcsoportok egyenes vagy elágazó láncúak, ciklusosak,

telítettek vagy telítetlenek lehetnek. Előnyösen a csoport szubsztituálatlan. Előnyösen a csoport telített. Előnyös alkilcsoportok az 1-5 szénatomos alkilcsoportok.

A jelen leírásban alkalmazott „arilcsoport" kifejezés egy adott esetben szubsztituált, legalább egy konjufált π-elektronrendszerrel rendelkező gyűrűt tartalmazó, legfeljebb két konjugált vagy kondenzált gyűrűrendszerből álló aromás csoportra vonatkozik. Az „arilcsoport" karbociklusos arilcsoportokat, heterociklusos arilcsoportokat és biarilcsoportokat foglal magában, amelyek mindegyike adott esetben szubsztituált lehet.

Előnyös arilcsoportok a szubsztituálatlan, monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált fenilcsoportok.

A találmány szerinti megoldásban felhasználható előnyösen (I) általános képletű vegyületek a következő csoportból kerülnek kiválasztásra:

- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*-(3-morfolino-propil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilglicin-*N*-(3-morfolino-propil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-leucin-*N*-(3-morfolino-propil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-metionin-*N*-(3-morfolino-propil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*-(2-morfolino-etil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilalanin-*N*-(3-

-morfolino-propil)-amid;

- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-valin-*N*-(2-morfolino--etil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*-(4-metoxi--fenil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilalanin-*N*-(4--metoxi-fenil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-norvalin-*N*-(4-metoxi--fenil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-arginin-*N*-(4-metoxi--fenil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilglicin-*N*-metil--amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*--ciklopentil-amid; és
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*-[3--(dimetil-amino)-propil]-amid.

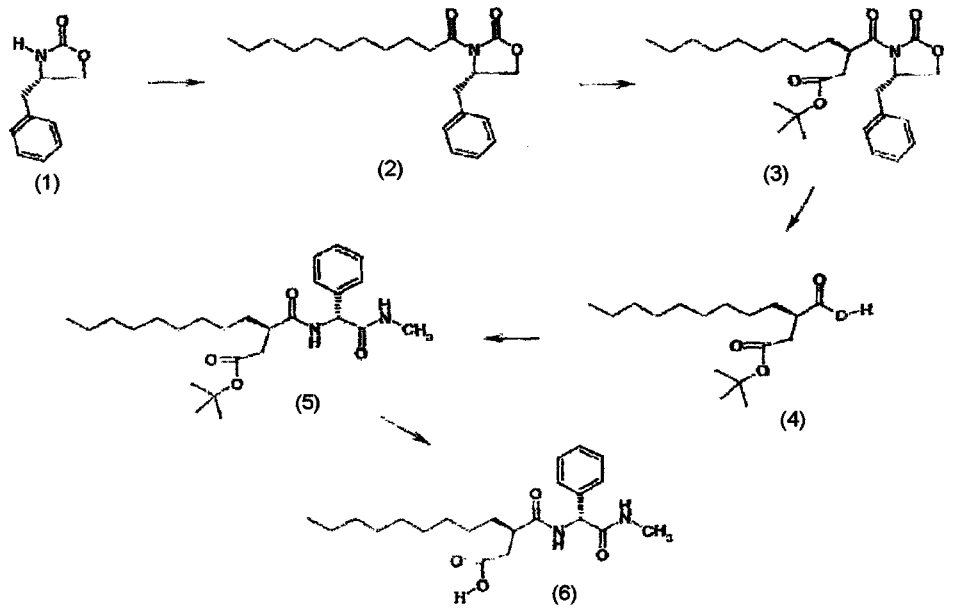
A találmány magában foglalja a gyógyászatilag elfogadható sókat és komplexeket is. Előnyösek a cink-, réz-, nikkel- kobalt- és ródium-komplexek, illetve a hidroklorid-, hidrobromid- és trifluor-acetát-sók. A találmány szerinti vegyületeket egy vagy több aszimmetriás szénatomot tartalmazhatnak, és racém vagy optikailag aktív formákban lehetnek. Valamennyi ilyen vegyület és diasztereomer a találmány oltalmi körébe tartozik.

Szintézis

Az *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilglicin-*N*-metil-amidot az 1. reakcióvázlatnak megfelelően állítottuk elő,

ahol az eljárás során először 4(*S*)-benzil-2-oxazoldiint butil--lítiummal reagáltattunk, majd az így nyert nitrogénaniont undekanoil-kloriddal reagáltatva a (2) képletű (*S*)-4-benzil-3--undekanoil-2-oxo-oxazolidint állítottuk elő. A (2) képletű vegyületet lítium-diizopropil-amiddal reagáltatva átalakítottuk az anionná, amit *terc*-butil-(bróm-acetát)-tal reagáltattunk, és így a (3) képletű 4(*S*)-benzil-3-{2-(*R*)-[(*terc*-butoxi--karbonil)-metil]-undekanoil}-2-oxo-oxazolidint nyertük, amit kromatográfiás úton tisztítottunk. A terméket hidrogén-peroxid jelenlétében lítium-hidroxiddal hidrolizálva a (4) képletű 2--(*R*)-[(*terc*-butoxi-karbonil)-metil]-undekánsavvá konvertáltuk. Ezt követően L-fenilglicin-metil-észtert metil-aminnal reagáltatva L-fenilglicin-*N*-metil-amidot állítottunk elő, amit standard amidképzési reakcióban a (4) képletű vegyülettel kondenzáltunk. Ennek eredményeként az (5) képletű *N*-{2-(*R*)-[(*terc*--butoxi-karbonil)-metil]-undekanoil}-L-fenilglicin-*N*-metil-amidot nyertük. Az (5) képletű vegyületet kromatográfiás úton tisztítottuk, majd 90 %-os trifluor-ecetsavval reagáltatva a kívánt *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilglicin-*N*-metil-amiddá hidrolizáltuk, amit acetonitrilből kristályosítottunk.

1. reakcióvázlat

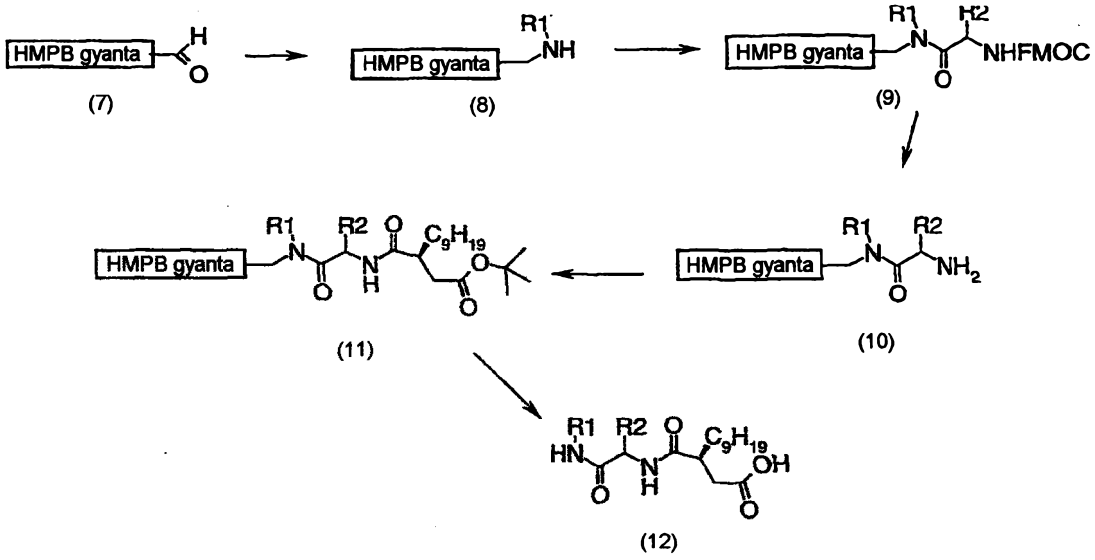


A találmány szerinti vegyületeket egy polisztirolgyantán végrehajtott reakciósorral is előállíthatjuk. Az *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilalanin-*N*-(3-morfolino-propil)--amid előállításához *N*-(3-amino-propil)-morfolint nátrium--[triacetoxi-hidrido-borát](1-) mint redukálószer alkalmazása mellett [(4-formil-3,5-dimetoxi-fenoxi)-metil]-polisztirol--gyantával kondenzáltunk. A terméket 0,25 mmol 1-hidroxi-7--aza-benzotriazol és 1,3-diizopropil-karbodiimid alkalmazása mellett (*S*)-Fmoc-fenilalaninnal kapcsoltuk. Az Fmoc-védőcsoportot piperidinnel eltávolítottuk, majd az így nyert terméket 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol és 1,3-diizopropil-karbodiimid alkalmazása mellett 2(*R*)-nonil-4-(*terc*-butoxi-karbonil)-butánsavval kapcsoltuk. Az *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilalanin-*N*-(3-morfolino-propil)-amidot ezt követően úgy nyertük ki, hogy a gyantát trifluor-ecetsavval reagáltattuk, majd automatizált preparatív HPLC-vel tisztítottuk a terméket. Az

LCMS analízis a várt 517 molekulatömeget mérte.

Hasonló eljárással, aminokként metil-amint, 2-(amino-metil)-piridint, [(dimetil-amino)-propil]-amint, (4-metoxi-fenetil)-amint, ciklopentil-amint, *p*-anizidint, 4-(3-amino-propil)-morfolint és 4-(2-amino-etil)-morfolint, valamint Fmoc--aminosavakként Fmoc-glicint, Fmoc-szerint, Fmoc-valint, Fmoc--norvalint, Fmoc-leucint, Fmoc-izoleucint, Fmoc-fenilalanint, *terc*-butoxi-Fmoc-tirozint, Fmoc-metionint, Fmoc-D-homofenilalanint, Fmoc-fenilglicint és Fmoc-lizint alkalmazva további vegyületeket állítottunk elő. A reduktív aminálashoz más aminokat és egyéb Fmoc-aminosavakat alkalmazva állíthatunk elő hasonló vegyületeket.

2. reakcióvázlat



A funkciós csoportok kémiai átalakításával és védésével a fentiekben, valamint a kísérleti részben ismertetett eljárásokkal analóg módszerekkel állíthatjuk elő a további (I) és

(II) általános képletű vegyületeket.

Egy (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának emberek vagy más emlősök kezelésére történő felhasználásához a vegyületeket szokásosan a standard gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelően gyógyszerkészítményekké formáljuk.

A jelen leírásban alkalmazott a betegségek „kezelése" magában foglalja a betegség prevencióját, retardálását és profilaxisát is. A találmány szerinti vegyületek – egyebek mellett – például a következő betegségek, illetve állapotok kezelésére használhatók fel: stroke; haemorrhagia; reperfúziós sérülés; cerebralis ischaemia; cerebralis infarktus; fokozott vagy túlzott fájdalomérzékenység, például hyperalgesia, causalgia és allodynia; akut fájdalom; égési fájdalom; atípusos faciális fájdalom; neuropátiás fájdalom; hátfájás; I. és II. komplex regionális fájdalom szindróma; ízületi fájdalom; sportsérüléses fájdalom; vírusfertőzéssel kapcsolatos fájdalom, például HIV, post-polio szindróma és poszt-herpetikus neuralgia; végtagi fantomfájdalom; szülési fájdalom; rákos fájdalom; poszt-kemoterápiás fájdalom; stroke utáni fájdalom; posztoperatív fájdalom; fiziológiás fájdalom; gyulladási fájdalom; akut gyulladásos állapotok/zsigeri fájdalom, például angina, irritábilis bélszindróma (IBS) és gyulladásos bélbetegség (IBD); neuropathiás fájdalom; neuralgia; fájdalmas diabeticus neuropathia; traumás idegsérülés; gerincvelő-sérülés; valamint narkotikumokkal szembeni tolerancia, illetve narkotikum-elvonás.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületeket, valamint

1087

gyógyászatilag elfogadható sóikat a jelzett betegségek kezeléséhez standard módokon, például orálisan, parenteralisan, sublingualisan, dermalisan, transdermalisan, rectalisan, inhalációval vagy buccalis úton adhatjuk be.

Orális beadáshoz az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható aktív sóikat szirupokká, tablettákká, kapszulákká vagy cukorkákká formálhatjuk. Az ízesítő- és színezőanyagokat tartalmazó szirupkészítmények általában a vegyületnek vagy sójának folyékony hordozóval, például etanollal, mogyoróolajjal, olívaolajjal, glicerinnel vagy vízzel készített szuszpenziójából vagy oldatából állnak. A tabletta formájában lévő készítmények előállításához a szilárd készítmények formálásában szokásosan alkalmazott bármilyen gyógyszerészeti hordozót felhasználhatunk. Ilyen hordozók — egyebek mellett — például a következők: magnézium-sztearát, fehér agyag, talkum, zselatin, akácmézga, sztearinsav, keményítő, laktóz és szacharóz. A kapszula formájában lévő készítmények előállítására bármely szokásos kapszulázási eljárást felhasználhatjuk, például egy kemény zselatin kapszulahéjban a fentiekben említett hordozókat alkalmazzuk. Lágy zselatin kapszulák esetén a diszperziókban vagy szuszpenziókban szokásosan alkalmazott bármely hordozót felhasználhatjuk, amilyenek — egyebek mellett — például a vizes gumik, cellulózok, szilikátok vagy olajok.

A jellegzetes parenteralis készítmények egy steril vizes vagy nemvizes hordozóval készített, adott esetben parenteralisan elfogadható olajat, például polietilénglikolt, poli(vinil-

10967

-pirrolidon)-t, lecitint, arachiszolajat vagy szezámolajat is magában foglaló oldat vagy szuszpenzió formájában tartalmazzák a vegyületet vagy a vegyület sóját.

A jellegzetes inhalációs készítmények oldatok, szuszpenziók vagy emulziók formájában vannak, amelyeket száraz porként vagy hagyományos hajtógázokkal, például diklór-difluor-metánnal vagy triklór-fluor-metánnal működő aeroszol formájában alkalmazhatunk.

A jellegzetes kúpkészítmények az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható és ilyen beadás esetén aktív sóikat kötőanyagokkal és/vagy lubrikánsokkal, például polimer glikolokkal, zselatinokkal, kakaóvajjal vagy más alacsony olvadáspontú növényi viaszokkal vagy zsírokkal, illetve ezek szintetikus analógjaival együtt tartalmazzák.

A jellegzetes dermalis és transdermalis készítmények hagyományos vizes vagy nemvizes vivőanyagokból, például krémekből, kenőcsökből, lóciókból vagy pasztákból állnak, illetve hatóanyaggal telített flastrom, tapasz vagy membrán formájában vannak.

A készítmény előnyösen olyan egységdózisformában, például tabletta, kapszula vagy adagolt aeroszoldózis formájában van, amellyel a beteg egyetlen dózist tud beadni magának.

Az orális beadásra szolgáló valamennyi egységdózis alkalmasan 0,1 mg/kg és 500 mg/kg, előnyösen 1 mg/kg és 100 mg/kg közötti mennyiségben, illetve a parenteralis beadásra szolgáló valamennyi egységdózis alkalmasan 0,1 mg és 100 mg közötti mennyiségben tartalmazza az (I) képletű vegyületet vagy gyó-

10867

gyászatilag elfogadható sóját (szabad savként számítva). Az intranasalis beadásra szolgáló valamennyi egységdózis személyenként alkalmasan 1-400 mg, előnyösen 10-200 mg hatóanyagot tartalmaz. Egy helyi (topikális) készítmény alkalmasan 0,01--5,0 % mennyiségben tartalmazza az (I) képletű vegyületet.

Orális beadás esetén az (I) képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának a (szabad savként számított) napi dózisa alkalmasan körülbelül 0,01 mg/kg és 40 mg/kg közötti értékű. Parenteralis beadás esetén az (I) képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának a (szabad savként számított) napi dózisa alkalmasan körülbelül 0,001 mg/kg és 40 mg/kg közötti értékű. Intranasalis beadás és orális inhaláció esetén az (I) képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának a (szabad savként számított) napi dózisa alkalmasan személyenként körülbelül 10 mg és körülbelül 500 mg közötti értékű. A hatóanyagot a kívánt hatás eléréséig naponként 1-6 alkalommal adhatjuk be.

Amennyiben a találmány szerinti vegyületeket a találmány szerinti eljárásnak megfelelően adjuk be, el nem fogadható toxikológiai hatások nem várhatók.

Az (I) képletű vegyületek biológiai aktivitását a következő tesztekkel igazoljuk.

3. példa

MMP-2/MMP-2 szkrínelési vizsgálati protokoll

Egy nagyteljesítményű 96-vájatos szkrínelést alkalmaztunk az MMP-9 aktivitás mérésére és a potenciális MMP-9 inhibitorok

1067

detektálására. A szkrínelés egy kioltásos (quenched) fluoreszcens vizsgálat. A vizsgálati komponenseket, köztük a tisztított rekombináns humán MMP-9-et (SB, 3 nM végkoncentráció) és egy fluorogén peptid szubsztrátot (Peptides International, Louisville, Kentucky, Amerikai Egyesült Államok), a vegyület jelenlétében, illetve a vegyület nélkül inkubáltuk. Az enzimaktivitást 30 perces 37 °C-on végzett inkubálás után mérjük, ahol a mennyiségi meghatározást egy, a peptid egyik végén egy Nma fluorofor csoportot, másik végén pedig egy Dnp kioltócsoportot (quencher) tartalmazó peptid [Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)--His-Ala-Lys(NMa)-NH_2 vagy (2,4-dinitro-fenil)-L-prolil-L-ciklohexilalanil-glicil-(metil-L-ciszteinil)-L-hisztidil-L-alanil--N(metiléntranoil)-L-lizinamid] alkalmazásával hajtjuk végre. Ha a peptid intakt, a fluorofor kioltott állapotban van. Amikor az MMP-9 lehasítja a peptidet, a kioltócsoport ledisszociál a fluoroforról, és egy fluoreszcens lemezleolvasóval egyszerűen detektálható fluoreszcens jelet bocsát ki. A peptidben lévő, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 és MMP-13 által is felismert univerzális hasítási hely a Gly-Cys kötés. Azokat a vegyületeket, amelyek az MMP-re nézve 1 (m-nál kisebb IC_{50}-értéket mutattak, az MMP-9-cel szembeni szelektivitás megerősítése érdekében további olyan szkríneléseknek vetettük alá, amelyekben tisztított rekombináns humán MMP-2-t (SB, 10 nM), MMP-13-at (Chemicon, Temecula, California, Amerikai Egyesült Államok), MMP-3-at (Biogenesis, Sandown, New Hampshire, Amerikai Egyesült Államok) és MMP-1-et (Biogenesis, Sandown, New Hampshire, Amerikai Egyesült Államok) alkalmaztunk. Az előbbi szkrínelés

protokoll alkalmazása esetén az *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilglicin-*N*-metil-amidot kettős MMP-2/MMP-9 inhibitorként azonosítottuk. Ennek a vegyületnek a szintézisét részletesen az 1. példában ismertetjük.

A karbonsavvegyületek IC_{50}-értékének a meghatározása

(MMP-9 és MMP-2 gátlás)

Háttér

Egy 96-vájatos kioltásos (quenched) szkrínelést alkalmaztunk az MMP-9 és az MMP-2 aktivitás mérésére és a potenciális MMP-9 és MMP-2 inhibitorok detektálására. A vizsgálati komponenseket, köztük a tisztított rekombináns humán MMP-2-t vagy MMP-9-et és egy fluorogén peptid szubsztrátot, a vegyület jelenlétében, illetve a vegyület nélkül inkubáltuk. A vegyületeket először 1 μM koncentrációnál szkríneljük az MMP-9-cel szemben, és azokat a vegyületeket, amelyek az MMP-9-et 95 %-nál nagyobb mértékben gátolták, tisztított rekombináns humán MMP-2, MMP-1 és MMP-3 alkalmazásával végzett további szkrínelésnek vetettük alá. A további szkrínelésekhez meghatároztuk az IC_{50} értéket.

MMP-9 és MMP-2 szkrínelés

Mértük az enzimaktivitást, ahol a mennyiségi meghatározást egy, a peptid egyik végén egy Nma fluorofor csoportot, másik végén pedig egy Dnp kioltócsoportot (quencher) tartalmazó peptid [Dnp-Pro-Cha-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(NMa)-NH_2 vagy (2,4-dinitro-fenil)-L-prolil-L-ciklohexilalanil-glicil-(metil-L-cisztеinil)-L-hisztidil-L-alanil-N(metiléntranoil)-L-lizinamid

1067

(Peptides International katalógusszám: SDP-3815)] alkalmazásával hajtjuk végre. Ha a peptid intakt, a fluorofor kioltott állapotban van. Amikor egy MMP lehasítja a peptidet, a kioltócsoport ledisszociál a fluoroforról, és egy fluoreszcens lemezleolvasóval (Ex. 355 nm, em. 460 nm) könnyen detektálható fluoreszcens jelet bocsát ki. A peptidben lévő, MMP-2 és MMP-9 által felismert hasítási hely a Gly-Cys kötés.

Minden egyes vegyületből 500 µl 3 µM koncentrációjú törzsoldatot készítettünk. A törzsoldatokat a következő összetételű vizsgálati pufferrel állítottuk elő: 100 mM Trsi, pH 7,5; 100 mM NaCl; 10 mM $CaCl_2$; 0,01 % NaN_3. A törzsoldatokból a vizsgálati puferrel logaritmikus hígításokat készítettünk, majd minden egyes vegyületet három párhuzamos kísérletben a következő koncentrációkban teszteltünk: 1 µM, 300 nM, 100 nM, 30 nM, 10 nM, 3 nM és 1 nM. A peptid szubsztrát koncentrációja 10 µM volt. A vizsgálatban alkalmazott MMP-9 koncentrációja 0,3 nM volt, illetve az MMP-2-t 10 nM koncentrációban alkalmaztuk. Ezeknél a koncentrációknál a peptidhasítás maximális volt, és 37 °C-os inkubálásnál 30 percnél ért el egy platót. A fluoreszcenciát 37 °C-on t = 0 percnél és t = 30 percnél mértük. Az egyes reakciók esetén meghatároztuk a vivőanyag kontrollhoz viszonyított delta fluoreszcenciát, majd kiszámítottuk a százalékos gátlást. Ezeket az értékeket a vegyület koncentrációjának a függvényében grafikusan ábrázoltuk, majd az IC_{50}-értékeket extrapoláltuk.

MMP-1 szkrínelés

Az MMP-1-et az aktív formában kaptuk a következő helyről:

10967

T. Cawston, London, Nagy-Britannia. Az MMP-1 aktivitás és a vegyületgátlás meghatározásához egy 96-vájatú lemezre bemértünk 10 µl 20 %-os koncentrációjú, vizsgálati pufferrel készített dimetil-szulfoxid-oldatot vagy 10 µl inhibitor vegyületet 20 %-os dimetil-szulfoxid-oldatban 10-szeres végkoncentrációban. Ezt követően minden egyes vájatba bemértünk 70 µl vizsgálati puffert, 10 µl SDP-3815 peptid szubsztrátot (Peptides International) vizsgálati pufferes 10 %-os dimetil-szulfoxid-oldattal készített 500 µM koncentrációjú oldat formájában, valamint 10 µl MMP-1-et (vizsgálati pufferrel készített 24 µg/ml végkoncentrációjú oldat formájában).

Egy fluoreszcens lemezleolvasóval (360/460 nm szűrőpár) 30 percig tízperces intervallumokban mértük a fluoreszcenciát. Ha az időtartam végén nem-lineáris, a lineáris részt alkalmazzuk a derivált (slope) meghatározásához. A százalékos MMP-1 gátlás meghatározásához az idő függvényében grafikusan ábrázoltuk a fluoreszcens jel deriváltját.

MMP-3 szkrínelés

A Biogenesistől 230 µg/ml pro-MMP-3-at (pro-stromelizin; katalógusszám: 5980-0357) vásároltunk, majd ismert eljárással [Lark *et al.*, CONNECTIVE TISSUE RES., 25, 52 (1990)] aktiváltuk. Ennek során 5 µl 230 µg/ml pro-stromelizinhez hozzáadtunk 0,15 M Tris Cl, 15 mM $CaCl_2$, 0,2 M NaCl (pH 7,6) összetétel vizsgálati pufferrel készített 5 µl 160 nM tripszin (Fluka) oldatot. A reakciókeveréket 30 percen keresztül 37 °C-on inkubáltuk, majd hozzáadtunk 3,3 µl 1/6 hígítású (0,5 M NaCl-dal hígított) agarózgyöngyön lévő szójabab tripszin inhibitort, ami a trip-

szin 100-szoros mennyiségével volt ekvivalens. A reakciókeveréket további 30 percen keresztül 37 °C-on inkubáltuk, majd a gyöngyök eltávolítása (spin down) érdekében mikrofugacsőben 14 000 fordulat/perc sebességgel centrifugáltuk. Az azonnali felhasználáshoz a mintát jégen tartottuk, vagy részekre osztottuk és -80 °C-on tároltuk. Az MMP-3 végkoncentrációja 1,5 μM volt.

Az MMP-3 aktivitás és a vegyületgátlás meghatározásához egy 96-vájatú lemezre bemértünk 10 μl 20 %-os koncentrációjú, vizsgálati pufferrel készített dimetil-szulfoxid-oldatot vagy 10 μl inhibitor vegyületet 20 %-os dimetil-szulfoxid-oldatban 10-szeres végkoncentrációban. Ezt követően minden egyes vájatba bemértünk 70 μl vizsgálati puffert, 10 μl NNF-3 peptid szubsztrátot (Peptides International) vizsgálati pufferes 10 %-os dimetil-szulfoxid-oldattal készített 500 μM koncentrációjú oldat formájában, valamint 10 μl stromelizint (vizsgálati pufferrel készített 75 nM végkoncentrációjú oldat formájában).

Egy fluoreszcens lemezleolvasóval (320/405 nm szűrőpár) 60 percig tízperces intervallumokban mértük a fluoreszcenciát. A százalékos MMP-3 gátlás meghatározásához az idő függvényében grafikusan ábrázoltuk a fluoreszcens jel deriváltját.

Az alábbi példák illusztratív jellegűek, a találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozzák.

10967

1. példa

N-[2(R)-Nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilglicin-N-metil-amid

(a) (S)-4-Benzil-3-undekanoil-2-oxo-oxazolidin [(2) képletű vegyület]

21,5 g (0,122 mol) (1) képletű 4(*S*)-benzil-2-oxo-oxazolidin 250 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát -78 °C-ra hűtöttük, majd hozzáadtunk 61 ml (0,128 mol) 2,1 M hexános *n*-butil-lítium-oldatot. A reakciókeveréket 45 percen keresztül -78 °C-on kevertettük, majd cseppenként hozzáadtuk 27,5 g (0,134 mol) undekanoil-klorid 50 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket egy órán át -78 °C-on, majd 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezt követően a reakciókeverékhez cseppenként hozzáadtunk 20 ml 0,1 M sósavoldatot. A keverékhez etil-acetátot adtunk, majd a fázisokat elkülönítettük. A szerves réteget vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd vákuumban betöményítve a kívánt terméket nyertük. LC/MS: számított MT 345; mért: M+1 346; R_T = 3,20 perc (1X40 mm C18 kolonna, 4,5 % → 90 % CH_3CN (0,02 % trifluor-ecetsav) 3,2 perc alatt, 0,4 perc tartással és 1,4 perc re-ekvilibrálással, UV és MS detektálás).

(b) 4(S)-Benzil-3-{2-(R)-[(*terc*-butoxi-karbonil)-metil]-undekanoil}-2-oxo-oxazolidin [(3) képletű vegyület]

18,1 ml (13,07 g, 0,129 mol) diizopropil-amin 200 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadtunk 48,2 ml (0,121 mol) 2,5 M tetrahidrofurános *n*-butil-lítium-oldatot. Harminc perccel később az oldathoz hozzáadtuk 40,69 g (0,117 mol) (*S*)-

10967

-4-benzil-3-undekanoil-2-oxo-oxazolidin 150 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. A reakciókeveréket 30 percen keresztül -78 °C-on kevertettük, majd hozzáadtunk előbb 20,75 ml (27,4 g, 0,14 mol) *terc*-butil-(bróm-acetát)-ot, ezt követően pedig ugyanabból a csepptölcsérből 50 ml tetrahidrofuránt. A reakciókeveréket 18 órán keresztül környezeti hőmérsékleten állni hagytuk, ezt követően hozzáadtunk 300 ml 0,5 M sósavoldatot, majd a keveréket etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vízzel, 5 tömeg%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, majd vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk és vákuumban betöményítettük. A maradékként kapott nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 5:95 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. LC/MS: számított MT 459; mért: M+1 460; R_T = 3,45 perc.

(c) 2-(*R*)-[(*terc*-Butoxi-karbonil)-metil]-undekánsav

[(4) képletű vegyület]

7,9 g (17,2 mmol) (3) képletű vegyület 175 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát 0 °C-ra hűtöttük, ezt követően cseppenként hozzáadtunk 9 ml (80 mmol) 30 tömeg%-os hidrogén-peroxid-oldatot, majd az így nyert keverékhez cseppenként hozzáadtuk 1,24 g (29,5 mmol) lítium-hidroxid–monohidrát 50 ml vízzel készített oldatát. A reakciókeveréket 2 órán keresztül környezeti hőmérsékleten kevertettük, ezt követően 0 °C-ra hűtöttük, majd hozzáadtunk 5,2 g (75 mmol) nátrium-nitritet. Harminc perccel később a reakciókeveréket vákuumban betöményítettük, majd a maradékhoz további vizet adtunk. A lúgos olda-

10967

tot dietil-éterrel mostuk, ezt követően 12 M sósavoldattal pH 2,5-ig megsavanyítottuk, majd etil-acetáttal háromszor extraháltuk. A szerves oldatokat egyesítettük, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd vákuumban betöményítettük. A maradékként kapott termék a vártnak megfelelő NMR-spektrumot eredményezett. LC/MS: számított MT 300; mért: M+1 301; R_T = 2,90 perc.

(d) *N*-{2-(*R*)-[(*terc*-Butoxi-karbonil)-metil]-undekanoil}-L-fenilglicin-*N*-metil-amid [(5) képletű vegyület]

7,25 g (44,2 mmol) L-fenilglicin-*N*-metil-amid és 13,27 g (44,2 mmol) (4) képletű vegyület 125 ml *N*,*N*-dimetil-formamiddal készített oldatához hozzáadtunk 8,47 g (44,2 mmol) *N*-etil-*N'*-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid—hidrokloridot (EDC-HCl). A reakciókeveréket 48 órán keresztül kevertettük, ezt követően meghígítottuk etil-acetáttal, majd 0,5 M sósavoldattal, vízzel, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített, vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd betöményítettük. A maradékként kapott nyers terméket szilikagélen kromatografáltuk, amelynek során eluensként 30:70 térfogatarányú etil-acetát/hexán oldószerelegyet alkalmaztunk. LC/MS: számított MT 446; mért: M+1 447; R_T = 3,02 perc.

(e) *N*-[2(*R*)-Nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilglicin-*N*-metil-amid [(6) képletű vegyület]

10,36 g (23,2 mmol) (5) képletű vegyület 80 ml 90 %-os trifluor-ecetsavval készített oldatát 2,5 órán keresztül kevertettük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékot etil-

10967

-acetáttal eldörzsöltük, majd vákuumban betöményítettük. A maradékhoz acetonitrilt adtunk, majd képződött kristályokat kiszűrtük és friss acetonitrillel mostuk. Az egyesített anyalúg és a mosofolyadékok vákuumban végzett bepárlásával a termék második sarzsát nyertük, amit feloldottunk etil-acetátban, majd az oldatot vízzel mostuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítottuk, végül vákuumban betöményítettük. A maradékhoz acetonitrilt adva további kristályokat nyertünk, amelyeket egyesítettünk az első sarzzsal. Színtelen kristályok formájában nyertük a címvegyületet. Olvadáspont: 156-158 °C. LC/MS: számított MT 390; mért: M+1 391; R_T = 2,17 perc.

Elementáranalízis:

számított (%): C 67,66; H 8,78; N 7,17;

mért (%): C 67,87; H 9,16; N 7,15.

2. példa

Polisztirolgyantán előállított *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilalanin-*N*-(3-morfolino-propil)-amid

A gyanta reduktív aminálása

Egy nagy rázólombikban 10 g [(4-formil-3,5-dimetoxi-fenoxi)-metil]-polisztirol-gyantát (1,82 mmol/g; Polymer Laboratories) 100 ml *N*-metil-pirrolidinon és 25 ml ecetsav elegyében szuszpendáltunk. A szuszpenzióhoz hozzáadtunk 0,1 mol *N*-(3-amino-propil)-morfolint, majd a reakciókeveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten rázattuk. Ezt követően a reakciókeverékhez hozzáadtuk 0,05 mol nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát](1-) 50 ml *N*-metil-pirrolidinnel készített oldatát, majd a

reakciókeveréket egy éjszakán át szobahőmérsékleten rázattuk. Ezt követően a gyantát kiszűrtük, majd 1.1 térfogatarányú *N,N*-dimetil-formamid/víz oldószereleggyel háromszor, *N,N*-dimetil-formamiddal háromszor és metilén-dikloriddal négyszer mostuk.

Az Fmoc-aminosav kapcsolása

50 ml reduktívan aminált gyantát 1 ml *N*-metil-pirrolidinonban szuszpendáltunk, majd a szuszpenzióhoz hozzáadtunk 0,25 mmol (*S*)-Fmoc-fenilalanint, 0,25 mmol) 1-hidroxi-7-aza-benzotriazolt és 0,25 mmol 1,3-diizopropil-karbodiimidet. A reakciókeveréket egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten rázattuk, majd szűrtük. A kiszűrt gyantát *N,N*-dimetil-formamiddal négyszer mostuk, majd megimsételtük a kapcsolási reakciót. Ezt követően a gyantát kiszűrtük, majd *N,N*-dimetil-formamiddal négyszer és metilén-dikloriddal négyszer mostuk.

Az Fmoc-csoport eltávolítása

Az előző lépsben nyert termékhez hozzáadtunk 1,5 ml 20 térfogat%-os *N,N*-dimetil-formamidos piperidinoldatot. A reakciókeveréket egy órán keresztül rázattuk, majd a gyantát kiszűrtük és *N,N*-dimetil-formamiddal négyszer mostuk.

A 2-(*R*)-[(*terc*-butoxi-karbonil)-metil]-undekánsav kapcsolása

Az előző lépésben kapott terméket 1 ml *N*-metil-pirrolidinonban szuszpendáltuk, majd a szuszpenzióhoz hozzáadtunk 0,25 mmol 2-(*R*)-[(*terc*-butoxi-karbonil)-metil]-undekánsavat, 0,25 mmol 1-hidroxi-7-aza-benzotriazolt és 0,25 mmol 1,3-diizopropil-karbodiimidet. A reakciókeveréket 16 órán keresztül rázattuk, ezt követően szűrtük, majd a gyantát *N,N*-dimetil-formamiddal négyszer, metanollal négyszer és metilén-dikloriddal

négyszer mostuk.

Az *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilalanin-*N*-(3-morfolino-propil)-amidot eredményező trifluor-ecetsavas hasítás

Az előző lépésben nyert gyantához hozzáadtunk 1,5 ml trifluor-ecetsavat, a keveréket 8 órán keresztül rázattuk, majd szűrtük és a kiszűrt gyantát metilén-dikloriddal mostuk. Az egyesített szűrletet betöményítettük, ezt követően a maradékot automatizált preparatív HPLC alkalmazásával tisztítottuk, majd vákuumcentrifugában betöményítettük. A maradék LCMS analízise 517-es molekulatömeget eredményezett.

3. példa

Inhalációs készítmény

A hatóanyag alkalmazásonkénti kívánt mennyiségének a bejuttatásához 1-100 mg (I) általános képletű vegyületet aeroszolizálunk egy adagolt dózist biztosító inhalátorból.

4. példa

Tabletta készítmény

Tabletták/Komponensek		**Tablettánként**
1.	hatóanyag	40 mg
	[(I) általános képletű vegyület)	
2.	kukoricakeményítő	20 mg
3.	alginsav	20 mg
4.	nátrium-alginát	20 mg
5.	magnézium-sztearát	1,3 mg

10967

Egy alkalmas keverőben összekeverjük az 1., 2., 3. és 4. komponenst. A keverékhez részletekben elegendő vizet adunk, majd minden egyes hozzáadás után óvatosan összekeverjük a keveréket. A víz beadagolását addig folytatjuk, amíg egy nedves granulátumok előállítására alkalmas konzisztenciájú masszát nyerünk. A nedves masszát egy 2,38 mm-es hálóméretű szitával felszerelt oszcilláló granulátorral granulákká alakítjuk. A nedves granulákat kemencében 60 °C-on szárítjuk. A száraz granulákat az 5. komponenssel lubrikáljuk, majd a lubrikált granulákat alkalmas tablettaprésben kompresszáljuk.

5. példa

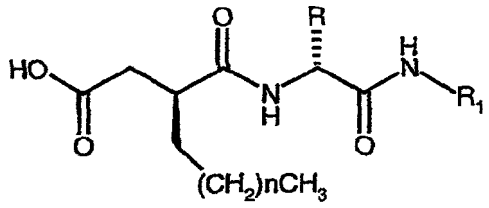
Parenteralis készítmény

A parenteralis beadásra szolgáló gyógyszerkészítményeket úgy állítjuk elő, hogy egy (I) általános képletű vegyület megfelelő mennyiségét melegítés közben polietilénglikolban oldjuk. Az oldatot ezt követően gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) injekciós vízzel 100 ml-re hígítjuk. Az oldatot 0,22 μm-es membránszűrőn végzett szűréssel sterilezzük, majd steril tárolóedényekbe zárjuk.

10967

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (I) általános képletű vegyület,



(I)

amelynek képletében

R jelentése alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, heteroalkilaril-, (alkil-tio)-alkil-, hidroxi-alkil- és amino-alkil-csoport;

R_1 jelentése alkil-, cikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, hataeroaril-alkil-, amino-alkil- és [{[(szubsztituált amino)-szulfonil]-amino}-alkil]-amino-csoport, ahol az amino-alkil-csoport aminocsoportja szubsztituálatlan, vagy alkil- vagy arilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált, vagy egy heterociklusos gyűrű részét képezi, és a (szubsztituált amino)-szulfonil-csoport szubsztituált aminocsoportja szubsztituálatlan, vagy alkil- vagy arilcsoporttal mono- vagy diszubsztituált, vagy egy heterociklusos gyűrű részét képezi; és

n értéke 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 vagy 16; és a $-(CH_2)_nCH_3$ általános képletű csoport kén- és/vagy oxigénatomokkal lehet megszakítva, ahol a kénatom adott esetben egy vagy két oxigénatomot hordozhat.

2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület a következő csoport-

ból kiválasztva:

- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*-(2-morfolino-etil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilalanin-*N*-(3-morfolino-propil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-valin-*N*-(2-morfolino-etil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*-(4-metoxi-fenil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilalanin-*N*-(4-metoxi-fenil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-norvalin-*N*-(4-metoxi-fenil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-arginin-*N*-(4-metoxi-fenil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilglicin-*N*-metil-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*-ciklopentil-amid; és
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*-[3-(dimetil-amino)-propil]-amid.

3. Egy 1. igénypont szerinti vegyület a következő csoportból kiválasztva:

- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*-{2-[(morfolino-szulfonil)-amino]-etil}-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilalanin-*N*-{2-[(morfolino-szulfonil)-amino]-etil}-amid;

10967

- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-valin-*N*-{2-
  -[(morfolino-szulfonil)-amino]-etil}-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*-{3-
  -[(morfolino-szulfonil)-amino]-propil}-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilalanin-*N*-{3-
  -[(morfolino-szulfonil)-amino]-propil}-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-valin-*N*-{3-
  -[(morfolino-szulfonil)-amino]-propil}-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilglicin-*N*-{3-
  -[(morfolino-szulfonil)-amino]-propil}-amid; és
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilglicin-*N*-{2-
  -[(morfolino-szulfonil)-amino]-etil}-amid.

4. Eljárás fájdalom kezelésére, ***azzal jellemezve,*** hogy egy 1. igénypont szerinti MMP-2/MMP-9 inhibitort adunk be.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, ***azzal jellemezve,*** hogy a vegyületet a következő csoportból választjuk ki:

- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*-(3-
  -morfolino-propil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilglicin-*N*-(3-
  -morfolino-propil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-leucin-*N*-(3-
  -morfolino-propil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-metionin-*N*-(3-
  -morfolino-propil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*-(2-
  -morfolino-etil)-amid;

- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilalanin-*N*-(3--morfolino-propil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-valin-*N*-(2-morfolino--etil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*-(4-metoxi--fenil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilalanin-*N*-(4--metoxi-fenil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-norvalin-*N*-(4-metoxi--fenil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-arginin-*N*-(4-metoxi--fenil)-amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-fenilglicin-*N*-metil--amid;
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*--ciklopentil-amid; és
- *N*-[2(*R*)-nonil-3-karboxi-propionil]-L-tirozin-*N*-[3--(dimetil-amino)-propil]-amid.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, ***azzal jellemezve***, hogy a kezelt betegség a következő csoportból kerül kiválasztásra: stroke; haemorrhagia; reperfúziós sérülés; cerebralis ischaemia; cerebralis infarktus; fokozott vagy túlzott fájdalomérzékenység, például hyperalgesia, causalgia és allodynia; akut fájdalom; égési fájdalom; atípusos faciális fájdalom; neuropátiás fájdalom; hátfájás; I. és II. komplex regionális fájdalom szindróma; ízületi fájdalom; sportsérüléses fájdalom; vírusfertőzéssel kapcsolatos fájdalom, például

HIV, post-polio szindróma és poszt-herpetikus neuralgia; végtagi fantomfájdalom; szülési fájdalom; rákos fájdalom; poszt-kemoterápiás fájdalom; stroke utáni fájdalom; posztoperatív fájdalom; fiziológiás fájdalom; gyulladási fájdalom; akut gyulladásos állapotok/zsigeri fájdalom, például angina, irritábilis bélszindróma (IBS) és gyulladásos bélbetegség (IBD); neuropathiás fájdalom; neuralgia; fájdalmas diabeticus neuropathia; traumás idegsérülés; gerincvelő-sérülés; valamint narkotikumokkal szembeni tolerancia, illetve narkotikum-elvonás.

A meghatalmazott:

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