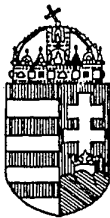


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 040 B

(21) A bejelentés száma: 3613/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 07. 18.
(30) Elsőbbségi adatok:
226 305 1988. 07. 29. US
302 720 1989. 01. 27. US

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 31/395

(40) A közzététel napja: 1990. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 08. 28. SZKV 92/08

(72) Feltaláló:

Houlihan, William Joseph, Mountain Lakes,
New Jersey (US)

(73) Szabadalmaz:

Sandoz AG., Bazel (CH)

(54)

**Eljárás légúti hiperérzékenység kezelésére
vagy asztma megelőzésére alkalmas
5-aril-szubsztituált imidazo [2,1-a] izokinolinokat tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására**

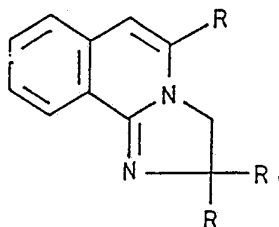
(57) KIVONAT

A találmány légúti hiperérzékenység kezelésére és asztma megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik, amelyek hatóanyagként ismert módon előállított (I) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját tartalmazzák.

A képletben

R jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben R' mindegyike egymástól függetlenül 1-3 szénatomos alkilcsoport,

Y' $-(\text{CH}_2)_{1-5}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-6}-$ vagy $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ csoport.



(I)

A találmány hatóanyagként 5-helyzetben arilcsoporttal helyettesített imidazo[2,1-a]izokinolin-vegyületeket tartalmazó, a trombocitákat aggregáló faktor (PAF) vagy allergén által kiváltott légúti hiperérzékenység kezelésére és asztma megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

A találmány tárgyát képezi a például inhalálás útján adagolható gyógyászati készítmények előállítása, amelyek hatóanyagként a fenti vegyületeket tartalmazzák, és az ilyen készítmények PAF vagy allergén által indukált légúti hiperérzékenység megszüntetésére, valamint asztma profilaktikus kezelésére alkalmasak.

A találmány szerint előállított gyógyszerkészítmények hatóanyagai az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben R' mindegyike egymástól függetlenül 1–3 szénatomos alkoxicsoport.

Y' $-O(CH_2)_{1-5}-$, $-(CH_2)_{1-6}-$ vagy $-CH_2OCH_2-$ csoport –

és amennyiben létezhetnek, gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sók.

Előnyös hatóanyag az 5-[4'-(3, 4, 5-trimetoxi-fenil-etil)-fenil]-2,3-dihidroimidazo[2, 1-a]izokinolin, különösen a vegyület hidrokloridja, azaz az alábbiakban 7E)-vel jelölt származék.

Különösen előnyös gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sók a hidrokloridok.

A találmány szerint előállított gyógyszerkészítményekben hatóanyagként alkalmazott (I) általános képletű vegyületek ismertek, és például a WO 88/06 157 számon nyilvánosságra hozott nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett módon állíthatók elő. Az egyik ismert előállítási módszer például az 5-helyzetben hidroxicsoporttal is helyettesített megfelelő vegyület dehidratálása. Ismert eljárásokon a technika állásából megismerhető eljárásokat értjük.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületek racém vagy enantiomer formában létezhetnek, és minden ilyen forma a találmány körébe tartozik. Az enantiomer formák hagyományos módon, például a végertermékek vagy közbelső termékek rezolválásával vagy optikailag aktív kiindulási anyagok alkalmazásával nyerhetők.

A gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sók magukba foglalják az ásványi savakkal, például hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, foszforsavval és kén-savval, és a szerves savakkal, például borkósavval, ecetsavval, citromsavval, almasavval, maleinsavval, metánszulfonsavval és glükonsavval képezett sókat, amelyeket hagyományos módon állíthatunk elő.

A PAF antagonizmus és bizonyos tüdőrendellenességek közötti összefüggés az irodalomban ismert. Így például a WO 88/06 157 számú nyilvánosságra hozott szabadalmi bejelentésben PAF által kiváltott hörgőszűkület vagy PAF által kiváltott, endotoxin-indukált tüdőbetegség és hasonló módon, endotoxin-indukált széptikus sokk, valamint felnőttkori nehézlégzés szindróma kezelésére ajánlják az (I) általános képletű vegyülete-

ket. Ezek a körülmények betegségek akut megnyilvánulásai, és abból, hogy valamely gyógyszer ezek kezelésére eredményesen alkalmazható, nem lehet megíjósolni, hogy a velük közeli vagy távoli kapcsolatban lévő további betegségek profilaktikus kezelésére a szóbanforgó gyógyszer alkalmas-e vagy sem.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek PAF vagy allergén által kiváltott légúti hiperérzékenység megszüntetésére és asztma profilaktikus kezelésére alkalmazhatók.

Ezt a hatást orális adagolás után a következő, A tesztben leírt eljárás alkalmazásával mérhetjük:

Hartley törzsből származó hím, 250 g testtömegű tengerimalacokat ovalbumin aeroszol inhalálásával szenzibilizálunk. A kísérleti állatokat a következő 2–3 hét alatt 3–6 alkalommal ismét ovalbumin aeroszollal kezeljük. Az utolsó ovalbumin inhaláció után a légúti érzékenységet acetil-kolin dózis-válasz görbe alapján (napi 1-3 alkalommal) ítéljük meg. A vizsgálandó anyagot a légúti hiperérzékenységet megszüntető tulajdonság méréséhez megfelelő hordozóban, orálisan (szondán keresztül) adagoltuk minden egyes ovalbumin allergén inhaláció előtt.

A 7E) vegyületet az antigén inhalációja előtt 2 órával adtuk be, a kapott ED₅₀ = 10 mg/kg; ugyanakkor a prednisone 5 mg/kg dózisban ugyanilyen körülmények között nem gátolja a légutak érzékenységének kifejlődését.

A légutak hiperérzékenységére gyakorolt hatást úgy is meghatározhatjuk, hogy a vizsgálandó vegyület PAF által kiváltott tüdő eozinofíliával szembeni hatását tanulmányozzuk (AA teszt). A vizsgálati módszer a következő volt:

A vizsgálandó anyagot 0,9 tömeg%-os sóoldatban a dexametazont (Sigma) etanol és polietilén-glikol 50 : 50 térfogatarányú elegyében oldottuk. A vizsgálandó anyagot ozmotikus miniatűr pumpába (Alzet) helyeztük, és 350–450 testtömegű Dunker-Hartley törzsből származó hím tengerimalacok nyakszirti régiójába implantáltuk szubkután, éteres anesztetizálás után. (A 7E) vegyületet a PAF inhalálása előtt 1 órával orálisan adtuk be). A miniatűr pumpa implantálása után 5 nappal az állatokat 4 literes kamrákban egy órán át (100 µg, 10 ml 0,25 tömeg/térfogat%-os borjú szérumban) PAF hatásának tettük ki, a kamrákba Devillbiss porlasztóval percenként 7 liter levegőt juttattunk. 48 órával később az állatokat barbiturát túladagolásával (200 mg/kg ip.) megöltük. A légcsőbe kanült helyeztünk, és a légutakat 10 ml térfogatú módosított Tyrode oldattal öblítettük át, amely 19,8 mM EDTA-t, 0,1 tömeg/térfogat% zselatint és 0,5 tömeg/térfogat% BSA-t tartalmazott. A broncho-alveolaris öblítőfolyadék kinyert sejtek összes számát haemocitóméterrel és 500 sejt kvantitatív vérképet Leishman festékkel festett kenetből határoztuk meg.

A teszt vegyületeknek az eozinofil sejtek felhalmozódására gyakorolt hatásvizsgálatának adatait az 1. táblázatban foglaltuk össze. A broncho-alveolaris öblítőfolyadék kinyert sejtek összes száma a PAF-fal való kezelést követően nem nőtt. PAF hatására az eozinofil

sejtek százalékos aránya $9,8 \pm 1,6\%$ -ról (átlag + standard hiba, BSA aeroszol kontroll) $22,2 \pm 2,0\%$ -ra nőtt. A tengerimalacok Cromoglycate-tal vagy 7E/ vegyülettel való előkezelése jelentősen csökkentette az eozinofilek broncho-alveolaris öblítőfolyadékban (BAL) való megjelenését.

lletel való előkezelése jelentősen csökkentette az eozinofilek broncho-alveolaris öblítőfolyadékban (BAL) való megjelenését.

1. táblázat

Tengerimalac pulmonális légútjaiban PAF-indukált eozinofil felhalmozódásra gyakorolt hatás

A vizsgálandó vegyület	Dózis (mg/kg/d)	n	Össz. fehérvérsejt sz. a BAL-ban ($\times 10^6$)	Eozinofilek(5)	A sóoldathoz viszonyított valószínűség x/
sóoldat °	–	10	20,0 \pm 2,1	22,2 \pm 1,6	
Cromoglycate	1,0	10	17,8 \pm 2,3	13,4 \pm 2,0	<0,01
7E) vegyület	10,0	10	24,7 \pm 4,4	10,0 \pm 2,5	<0,001

x/ Student t-tesztel meghatározva

o/ A PAF hatásának ki nem tett kontroll állatokban (n = 10) az össz leukocita-szám $20,8 \pm 2,4 \times 10$ volt, amelyből $5,0 \pm 0,7$ volt eozinofil.

Látható, hogy mind a cromoglycate, mind a 7E) vegyület képes gátolni a légúti hiperérzékenység PAF által való kiváltását, amit az eozinofil akkumuláció gátlása bizonyít. Ezt a tulajdonságot az asztma kezelésében kifejtett profilaktikus hatékonyság előfeltételének tekinthetjük.

A 7E) vegyület fenti hatását a következő, AB teszttel is alátámaszthatjuk.

Az állatokat (n = 3, kétszer ismételve) 5 percig porlasztott PAF-fal (C_{18} : 1–1000 $\mu\text{g/ml}$), lyso-PAF-fal, a kontrollokat 0,25%-os tengerimalac albumint tartalmazó sóoldattal kezeltük. A kezelés után 1–96 órával a légutakat 5×10 ml módosított Tyrode oldattal öblítettük. Az össz leukocita-számot Sysmex véranalizátorral, a teljes vérképet manuálisan határoztuk meg, az értékeket átlagos sejtszám \pm szórás ($\times 10^3/\text{mm}^3$) formában adtuk meg. Az analízist Student t-tesztel végeztük. A PAF 1000 $\mu\text{g/ml}$ dózisban 72 óra alatt maximálisan 12-szeres növekedést ($6,29 \pm 1,39$) eredményezett a lyso-PAF-fal vagy hordozóval ($0,49 \pm 0,18$) kapott értékekhez viszonyítva. A vizsgálandó vegyületeket a PAF-fal való kezelés előtt 24, illetve 6 órával adtuk be, 1×3 napig.

Az eredmények a 2. táblázatban láthatók.

2. táblázat

Vegyület	Dózis (mg/kg po.)	Eozinofilek
7E) vegyület	20	3,4 \pm 0,8 (p<0,01)
	40	1,9 \pm 0,7 (p<0,01)

Ismét látható, hogy a 7E) vegyület a tengerimalac légútjaiban jelentősen gátolja az eozinofiliát, amely tulajdonság a profilaktikus asztma-gyógyszerekre jellemző.

A légúti hiperérzékenység gátlását olyan esetben is mérhetjük, amikor a vizsgálandó vegyületet topikálisan, például inhaláció útján adagoljuk, a következő, B tesztben leírtak szerint.

Hartley törzsből származó 250 g-os hím tengerima-

lacokat ovalbuminnal szenzibilizáltunk oly módon, hogy 6 hét alatt 3 peritonealis ovalbumin injekciót adtunk az állatoknak. A vizsgálat napján a tesztvegyületet topikálisan (azaz inhalálás útján) adagoltuk a kísérleti állatoknak aeroszol formájában, az allergénes kezelés előtt. A kísérleti állatokat úgy helyeztük kis plexiüveg kamrákba, hogy a tesztvegyületet tartalmazó aeroszol permet csak a fejüket érje. Az aeroszolt ultrahangos porlasztóval állítottuk elő, és a permetet a kísérleti állat fejét tartalmazó kamrákba vezettük. A kísérleti állatokat közvetlenül a allergénes kezelés előtt 20 percig tartottuk a fenti körülmények között. Az allergénes kezelés azt jelenti, hogy az állatokat 60 percig tettük ki ovalbumint tartalmazó aeroszol hatásának. A légutak érzékenységét az allergénes kezelés után felvett allergén dózis-válasz görbe segítségével értékeltük.

Az 7E) vegyületnek a légúti hiperérzékenységet megszüntető képességét a fenti eljárást követve, egy hisztamin dózis-válasz görbe felvételével szemléltetjük. A vizsgálathoz a kísérleti állatok következő csoportjait használtuk:

1. csoport– Kontroll állatok, amelyeket sem vizsgálandó vegyülettel, sem allergénnel nem kezeltünk. Ez a csoport szolgáltatja a légút alapérzékenységét jelentő értéket;
2. csoport– A csak allergénnel kezelt állatok, amelyeket vizsgálandó vegyülettel nem, csak allergén aeroszollal kezeltünk. Ez a csoport szolgáltatja a gyógyszer távollétében fellépő hatásra jellemző adatot;
3. csoport– Az allergénes kezelés előtt a vizsgálandó vegyület 2%-os vizes oldatából készült aeroszollal 70 percig kezelt kísérleti állatok;
4. csoport– Az allergénes kezelés előtt a vizsgálandó vegyület 1%-os vizes oldatából készült aeroszollal 20 percig kezelt kísérleti állatok;
5. csoport– Az allergénes kezelés előtt a vizsgálandó vegyület 0,1%-os vizes oldatából készült aeroszollal kezelt kísérleti állatok.

Mint ahogy az az 1. ábrán feltüntetett eredményekből is látható, a 7E) vegyület inhaláció után adagolva nagyon hatásosan szünteti meg az allergénnel indukált légúti hiperérzékenységet.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik bármely hagyományos alkalmazott módon adagolhatók a jelen találmánnyal kapcsolatban ismertetett PAF indikációk esetében. Közlebről, az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik enterálisan, előnyösen orálisan, például tabletták vagy kapszulák formájában, vagy parenterálisan, például injektálható oldatok vagy szuszpenziók formájában adagolhatók. Minden az előzőekben említett készítménynél hagyományos módon azonban azt találtuk, hogy ha az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját inhalálás útján adagoljuk, az eredmények jobbak, mint az enterális, például orális adagolás esetében kapottak. Az inhalálás útján való adagolás különösen megfelelő, mivel a kívánt szervben nagyobb helyi szövet-hatóanyag koncentrációt tesz lehetővé, a felhasznált teljes dózis sokkal kisebb, és ezáltal a szisztémás toxicitás vagy mellékhatások valószínűsége drasztikusan csökken. Az ilyen típusú készítmények a hatóanyagának a tüdő nyálkahártyáján keresztül való szisztémás adagolására alkalmas szokásos formában, a szokásos pulmonális szerkezetek, például inhalációs aeroszol vagy inhalációs por permet előállítására alkalmas szerkezetek alkalmazásával készülhetnek. Az inhalálás történhet orálisan vagy nazálisan.

A vegyületeket ily módon PAF-fal vagy allergénnel kiváltott légúti hiperérzékenység megszüntetésére és az asztma profilaktikus kezelésére való felhasználásra ajánljuk. Erre a célra megfelelő napi dózis orális adagolás esetén kb. 10 mg és kb. 2000 mg, előnyösen kb. 10 mg és 350 mg, között van, amelyet alkalmasan kb. 0,25 mg és kb. 500 mg, különösen kb. 0,25 mg és kb. 350 mg közötti osztott dózisban, legfeljebb napi 4 alkalommal vagy nyújtott hatású formában adunk be. Egy jellemző orális dózis 50 vagy 100 mg napi 2-3 alkalommal beadva. Egy jellemző orális dózisegység kb. 2,5 mg és kb. 500 mg, előnyösen 5 mg és kb. 200 mg, különösen kb. 10 mg és kb. 100 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmazhat

A fenti alkalmazásra ajánlott megfelelő napi dózis inhalálás útján való adagolás esetén kb. 10-szer kb. 1000-szer alacsonyabb, mint az orális dózis. Az inhalálás útján adagolandó megfelelő napi dózist a fentebb az orális adagolásra javasolt dózistartomány figyelembevételével határozhatjuk meg.

A találmány így (I) általános képletű vegyületek, és amennyiben ilyenek létezhetnek, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik PAF vagy allergén által indukált légúti hiperérzékenység vagy asztma profilaktikus kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

A találmány körébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületeket, és ha ilyenek létezhetnek, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóikat tartalmazó, inhalálás útján adagolható gyógyászati készítmények is, amelyek például egy porlasztó vagy egy por spray részét képezhetik.

Az inhalálás útján adagolható gyógyászati készítmények a szakirodalomban ismertek. A vizsgálandó vegyületet alkalmas vivőanyagban oldva vagy 5-10 mik-

ron részecskeméretű finom por formájában olyan szerkezetbe helyezik, amelyek a vizsgálandó vegyület mért, például orálisan inhalálható adagjainak kibocsátására képes. A nyomás kialakítására hajtóanyagot, például diklór-tetrafluor-etánt (DCTFE) és/vagy diklór-difluor-etánt (DCDFE) alkalmazunk. Egy orálisan inhalálható készítmény jellemzően 5-15 térfogat% vizsgálandó anyagot, 82-83 térfogat% hajtóanyagot, például DCTFE-t és/vagy DCDFE-t, valamint 1-3 térfogat% nedvesítő anyagot például trioleátot tartalmaz.

A következő (I) általános képletű vegyületek különösen megfelelőek a fenti új alkalmazásra:

- 3HH) 5-[4'-(3,4-trimetoxi-benzil-oxi)-fenil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-a]izokinolin-hidroklorid;
- 15 3OO) 5-[4'-(3,4,5-trimetoxi-fenil-propil-oxi)-fenil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-a]izokinolin-hidroklorid;
- 3PP) 5-[4'-(3,4,5-trimetoxi-fenil-hexil)-fenil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-a]izokinolin-hidroklorid;
- 3QQ) 5-[4'-(3,4,5-trimetoxi-fenil-etil-oxi)-fenil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-a]izokinolin-hidroklorid;
- 20 7A) 5-[4'-(3,4,5-trimetoxi-benzil-oxi-metil)-fenil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-a]izokinolin-hidroklorid;
- 25 7C) 5-[3'-(3,4,5-trimetoxi-benzil-oxi)-fenil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-a]izokinolin-hidroklorid;
- 7D) 5-[2'-(3,4,5-trimetoxi-benzil-oxi)-fenil]-2,3-dihidroimidazo[1,2-alizokinolin-hidroklorid;
- 7E) 5-[4'-(3,4,5-trimetoxi-fenil-etil)-fenil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-a]izokinolin-hidroklorid;
- 30 7F) 5-[3'-(3,4,5-trimetoxi-fenil-etil)-fenil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-a]izokinolin-hidroklorid;
- 7K) 5-[4'-(3,4,5-trimetoxi-fenil-propil)-fenil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-a]izokinolin-hidroklorid;
- 35 7N) 5-[4'-(3,4,5-trimetoxi-benzil)-fenil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-a]izokinolin-hidroklorid;

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű imidazo[2,1-a]izokinolin-származékot - a képletben R jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben R' mindegyike egymástól függetlenül 1-3 szénatomos alkoxicsoport, Y' -O(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₆- vagy -CH₂OCH₂- csoport - vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására *azzal jellemezve*, hogy az ismert eljárással előállított hatóanyagot a szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal együtt PAF vagy allergén által kiváltott légúti hiperérzékenység kezelésére vagy asztma profilaktikus kezelésére alkalmas gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1989. 07. 18.)
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 5-[4'-(3,4,5-trimetoxi-fenil-etil)-fenil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-a]izokinolint vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1989. 07. 18.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként 5-[4'-(3, 4, 5-trimetoxi-fenil-etil)-fenil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-a]izokinolin-hidrokloridot alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1989. 07.18.)

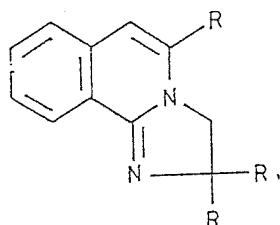
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy PAF vagy allergén által kiváltott légúti hiperérzékenység kezelésére alkalmas gyógyszerkészítményt állítunk elő. (Elsőbbsége: 1988. 07. 29.)

5. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy asztma profilaktikus kezelésére

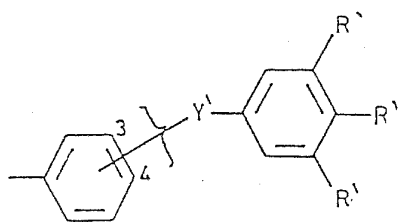
alkalmas gyógyszerkészítményt állítunk elő. (Elsőbbsége: 1989. 07. 18.)

6. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy inhalációs beadásra alkalmas gyógyszerkészítményt állítunk elő. (Elsőbbsége: 1989. 01. 27.)

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy porlasztással vagy porpermetezéssel beadható gyógyszerkészítményt állítunk elő. (Elsőbbsége: 1989. 01. 27.)

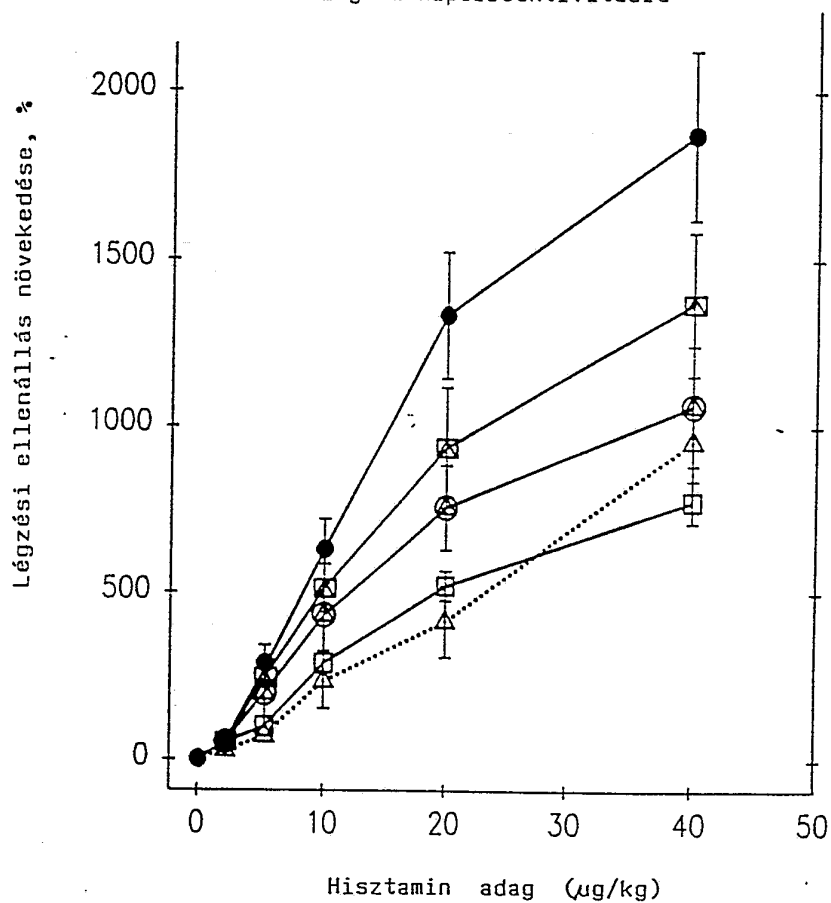


(I)



(a)

A 7E. vegyület aeroszolos beadásának hatása az allergén által kiváltott légúti hiperreaktivitásra



- Kontroll (n = 26)
- △···· allergén + 7E vegyület (2%, 70 perc) (n = 3)
- ⊙--- allergén + 7E vegyület (1%, 20 perc) (n = 3)
- △--- allergén + 7E vegyület (0,1%, 20 perc) (n = 6)
- csak allergén (n = 10)

1. ábra