

P95-1327

Konzultív eljárás

3034

70500

ELJÁRÁS

2-DEKARBOXI-2-(AMINO-ALKIL)-PROSZTAGLANDIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS
ILYEN HATÓANYAGOK TARTALMAZÓ
ALKALMAZÁSUK A SZEMEN BELÜLI NYOMÁS CSÖKKENTÉSÉRE
ALKALMAZHATÓ GYÓGYSZERTI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA
Allergan Inc., Irvine, CA, Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés napja: 1991. 10. 30.

Elsőbbsége: 1990. 11. 09. (611 029)

Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/07982

A nemzetközi közzététel száma: WO92/08465

Kivonat

A találmány tárgya eljárás ^{ly}2-dekarboxi-2-(amino-alkil)-
-prosztaglandin-származékok és hatóanyagként e vegyületeket
tartalmazó szemgyógyászati készítmények előállítására,
valamint ezek alkalmazása a szemben belüli nyomás csökken-
tésére. A hatóanyagok (I) általános képletében

R₁ és R₂ egymástól függetlenül hidrogénatom; alifás szénhid-
rogéncsoport (hidrokarbilcsoport); vagy -CO(Y) általános
képletű csoport, ahol Y körülbelül 1-6 szénatomos alifás
szénhidrogéncsoportot jelent;

R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; vagy
alifás szénhidrogéncsoport,

R₅ és R₆ jelentése közül az egyiknek a jelentése =O, -OH
vagy -O(CO)R₈ általános képletű csoport; vagy R₅ =O cso-
portot és R₆ hidrogénatomot jelent;

R₇ jelentése -OH vagy -O(CO)R₈ általános képletű csoport,
amelyben R₈ jelentése nemiclusos szénhidrogéncsoport;
vagy -(CH₂)_nR₉ általános képletű csoport, amelyben n ér-

téke 0-10, és R_9 alifás gyűrűs csoportot, vagy aromás, vagy heteroaromás gyűrűs csoportot jelent.

A találmány a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói ^{elégelt a szőlő és} ~~is~~ vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületeket például úgy állítják elő, hogy a $PGF_{2\alpha}$ vegyületet diazo-metánnal észterezik, az így kapott metil-észtert a megfelelő aminnal savamiddá alakítják, és ez utóbbit lítium-[tetrahidrido-aluminát]-tal redukálják.

A találmány szerinti vegyületek előnye az ismert hatóanyagokkal szemben az, hogy a szemben belüli nyomást hatásosan csökkentik, és mellékhatást - például hiperémiát - egyáltalán nem, vagy csak csekély mértékben idéznek elő. Így például glaukóma kezelésére alkalmazhatók.

Székely

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Vélemény
CC 7 (405/02)
A.G.K. 3/55 #

ELJÁRÁS

2-DEKARBOXI-2-(AMINO-ALKIL)-PROSZTAGLANDIN-SZÁRMAZÉKOK
ÉS ISZEM HEMODINAMIKAI TÁRSZÉLYESÍTÉSÉNEK
ÉS ALKALMAZÁSUK A SZEMEN BELÜLI NYOMÁS CSÖKKENTÉSÉRE
ALKALMAZÁSÁHOZ VONATKOZÓ KÉSZÍTMÉNYEK
BEJELENTÉSÉNEK

Allergan Inc., Irvine, CA, Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

CHAN Min Fai, San Diego, CA,

WOODWARD David Frederick, El Toro, CA

Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés napja: 1991. 10. 30.

Elsőbbsége: 1990. 11. 09. (611 029)

Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/07982

A nemzetközi közzététel száma: WO92/08465

A találmány új 2-dekarboxi-2-(amino-alkil)-prosztaglandin-származékokra vonatkozik. Közelebbről a találmány tárgyát olyan, természetes eredetű vagy szintetikus proszta-

77195-5021-GI/gcs

glandinok 2-dekarboxi-2-(amino-alkil)-származékai, azok N-szubsztituált származékai, észter-prekurzorai (észter prodrugjai) és homológjaik képezik, amelyek hatékonyan csökkentik a szem belüli nyomást (szemnyomást), és különösen glaukóma (zöldhályog) kezelésére alkalmazhatók.

A szemnyomáscsökkentő szerek számos, a szemnyomás növekvésével járó kóros állapot, így műtét utáni vagy lézeres kezeléssel végzet trabecula-(gerenda-) kimetszés utáni, magas szemnyomásos állapotok és glaukóma kezelésére, valamint műtét előtti, kiegészítő hatóanyagokként (adjuvánsokként) alkalmazhatók.

A glaukóma olyan szembetegség, amelyre jellemző a szem belüli nyomás növekvése. Kóroktani szempontból a glaukóma elsődleges (primer) vagy másodlagos (szekunder) lehet. Így például felnőtteken az elsődleges glaukóma (veleszületett zöldhályog) nyílt szemzugos vagy akut vagy krónikus, zárt szemzugos lehet. A másodlagos glaukóma előzőleg fennálló szembetegségek - például uveagyulladás, szem belüli daganat vagy kiterjedt szürkehályog (katarakta) - következménye lehet.

Az elsődleges glaukóma alapvető okai még nem ismertek. A szem belüli nyomás növekedése a csarnokvíz kifolyásának akadályozásából ered. Az idült, nyílt szemzugos glaukómában az elülső szemcsarnok és annak anatómiai szerkezete normálisnak látszik, azonban a csarnokvíz kifolyása gátolt. Az akut vagy idült, zárt szemzugos glaukómában az elülső szemcsarnok sekélyes, a szűrési szög csökkent, és a szivárványhártya a Schlemm-csatorna bemeneténél a trabeculáris háló-

zatot elzárhatja. A pupilla tágulata a szivárványhártya gyökerét a szemzug irányába nyomhatja, ennek következtében pupillablokk és heveny roham alakulhat ki. A szűk elülső szemcsarnokkal rendelkező szemek különösen hajlamosak a különböző súlyossági fokú akut, zárt szemzugos, glaukómás rohamokra.

Ha a csarnokvíznek a hátsó szemcsarnokból az elülső szemcsarnokba, ennek következtében a Schlemm-csatornába végbemenő áramlásában bármilyen zavar lép fel, akkor ez másodlagos glaukómát idéz elő. Az elülső szegmentum gyulladáisos megbetegedése a szivárványhártya hátsó részének teljes összenövése útján meggátolhatja a csarnokvíz távozását, és az elvezető csatornát váladékkal zárhatja el. Egyéb általános kórokként szerepelhetnek szemben belüli daganatok, kiterjedt szürkehályog, a központi retina-véna elzáródása, a szem sérülése, műtéti beavatkozások és szemben belüli vérzések.

Ha valamennyi típust együttesen számítjuk, akkor a glaukóma a 40 éven felüli össznépesség körülbelül 2 %-ában lép fel, és egészen a látás gyors vesztésének fellépéséig éveken át tünetmentes maradhat. Azokban az esetekben, ahol a sebészi beavatkozás nem indokolt, tradicionálisan β -adrenoceptor-antagonisták helyi alkalmazásával kezelték a glaukómát (tradicionális értelemben ezek voltak a "drugs of choice").

Közölték, hogy egyes eikozanoidok és származékaik szemnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek, s ezért javasolták alkalmazásukat glaukóma kezelésére. Az eikozanoidok és származékaik csoportjába nagyszámú, biológiai szempontból fontos

vegyület tartozik, így a prosztoglandinok az (1) képletű prosztánsav származékaiként írhatók le.

A szerkezettől és a prosztánsav-váz aliciklusos gyűrűjéhez kapcsolódó szubsztituensektől függően különböző típusú prosztoglandinok ismeretesek. Ezek további osztályozásának alapja: egyrészt az oldalláncban lévő telítetlen kötések száma, amelyet az adott prosztoglandin generikus típusa utáni számindexszel jelölünk [például prosztoglandin E₁ (PGE₁), prosztoglandin E₂ (PGE₂)]; másrészt az aliciklusos gyűrű szubsztituenseinek konfigurációja, amelyet α-val vagy β-val jelölünk [például prosztoglandin F_{2α} (PGF_{2α})].

Régebben úgy vélték, hogy a prosztoglandinok hatékonyan növelik a szemnyomást, az utóbbi évtizedben azonban több bizonyíték adódott arra vonatkozóan, hogy egyes prosztoglandinok nagyon hatékony szemnyomáscsökkentők, s így ideálisan alkalmasak a glaukóma hosszú időtartalmú orvosi ellátására [lásd például: L.Z. Bito: "Biological Protection with Prostaglandins" ("Biológiai védelem prosztoglandinok segítségével"), szerk. M.M. Cohen, Boca Raton, Fla, CRC Press Inc., 231-252 old. (1985); valamint L.Z. Bito: "Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas" ("Az alkalmazott farmakológia szerepe a glaukóma orvosi kezelésében"), szerk. S.M. Drance és A.M. Neufeld, New York, Grune and Stratton, 477-505 old. (1984)]. Ilyen prosztoglandinok például a PGF_{2α}, PGF_{1α}, PGE₂ és egyes lipidekben oldható észterek, például az 1-2 szénatomos alkilcsoportokkal alkotott észterek, valamint például az 1-izopropil-észterek.

Jóllehet a pontos mechanizmus még nem ismeretes, a leg-

újabb kísérleti eredmények arra utalnak, hogy a szem belüli nyomás prosztaglandinok által előidézett csökkenése a szemfehérjéből (érhártyából) és az uveából végbemenő kiáramlásból ered [Nilsson et al.: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 28 (Suppl.), 284 (1987)].

Kimutatták, hogy a $PGF_{2\alpha}$ izopropil-észterének szemnyomáscsökkentő hatása lényegesen nagyobb, mint az alapvegyületé; ez feltehetően annak a következménye, hogy az izopropil-észter könnyebben hatol át a szaruhártyán. Az 1987. évben a vegyületről közölték, hogy "a mindeddig közölt, szem belüli nyomást csökkentő szerek közül a leghatékonyabb" [lásd például: L. Z. Bito: Arch. Ophthalmol. 105, 1036 (1987); valamint Siebold és munkatársai: Prodrug 5, 3 (1989)].

Jóllehet úgy tűnik, hogy a prosztaglandinok jelentősebb szem belüli mellékhatásokat nem okoznak, az ilyen vegyületek különösen a $PGF_{2\alpha}$ és prekursorai, például az 1-izopropil-észtere - embereken végzett szemgyógyászati topikus alkalmazása során folyamatosan tapasztalták a kötőhártya túlzott vérbőségét (hiperémiáját), valamint az idegentest-érzést. A prosztaglandinok klinikai alkalmazásának lehetőségét a megnövekedett szem belüli nyomással kapcsolatos állapotok, például glaukóma kezelésére ezek a mellékhatások nagy mértékben korlátozzák.

Az Amerikai Egyesült Államokban az Allergan cég részéről bejelentett, egyidejűleg vizsgálat alatt álló szabadalmi bejelentések egy sorozatában olyan prosztaglandin-észtereket ismertetnek, amelyek a szem belüli nyomást hatékonyabban csökkentik, azonban mellékhatásuk nincsen, vagy az ismertek-

kel szemben lényegesen csökkent. Így például az 1989. július 27-én benyújtott, jelenleg vizsgálat alatt álló 385 835 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés bizonyos 11-acil-prosztaglandinokra, így a 11-pivaloil-, 11-acetil-, 11-izobutiril-, 11-valeril- és 11-izovaleril-PGF_{2α} származékokra vonatkozik. A jelenleg vizsgálat alatt álló, 1989. május 25-én benyújtott 357 394 sorszámú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben a belső szemnyomást csökkentő hatású 15-acil-prosztaglandinokat ismertetnek. Ismert továbbá, hogy prosztaglandinok 11,15-, 9,15- és 9,11-diésztereinek - így például a 11,15-dipivaloil-PGF_{2α} vegyületnek - szemnyomáscsökkentő hatása van (lásd az 1989. július 17-én benyújtott 385 645, 386 312 és 386 834 sorszámú, jelenleg vizsgálat alatt álló, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentéseket). A jelenleg vizsgálat alatt álló, 1990. június 14-én 07/538 204 sorszámmal benyújtott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben PGF-1-alkoholokat írnak le.

Egyes 2-dekarboxi-2-(amino-metil)-prosztaglandin-származékok ismertek. Így például Fitzpatrick és munkatársai ismertetik az (N-dimetil-amino)-2-dekarboxi-PGF_{2α} származékot [NATO Adv. Study Inst. Ser. Ser. A, A36, 283-289 (1981)]. E vegyület perfúzióval kezelt nyúltüdőben a lobuláris artériás nyomásnak PGF_{2α} által előidézett növekedését csökkenti.

Nelson és munkatársai ismertetik a 2-dekarboxi-2-(amino-metil)-PGF_{2α} típusú analógokat [Prostaglandins 17, 441-449 (1979)]. E közlemény szerint az ott leírt analógok a hörcsögön megfigyelt antifertilitás hatás szempontjából nagyon

közel állnak a $PGF_{2\alpha}$ alapvegyületekhez.

2-Dekarboxi-2-(amino-metil)-5,9 α -prosztaglandin analógokat - különösen F sorozathoz tartozó vegyületeket - írnak le a 860 278 számú publikált belga szabadalmi bejelentésben (amelynek elsőbbsége az 1977. április 19-én benyújtott 788 143 sorszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés).

Maddox és munkatársai [Nature 273, 549-552 (1978)] prosztaglandin F vegyületekből származó 14 amid- és 1-amino-származékok antagonistá hatását vizsgálták $PGF_{2\alpha}$ -val szemben versenyegér vastagbelén.

2-Dekarboxi-2-(amino-metil)-PGE és -PGD analógokat ismertetnek a 4 085 139 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban.

A fentebb idézett irodalmi helyek egyikében sem tesznek említést 1-dekarboxi-1-(amino-metil)-prosztaglandin-származékok szemben belüli nyomást csökkentő hatásáról.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a prosztaglandinok 2-dekarboxi-2-(amino-metil)-származékai határozottan hatásosabbak, mint az alapvegyületek; továbbá, különösen kis adagok alkalmazásakor - lényegesen csekélyebb szemfelületi vérbőséget idéznek elő, mint az alapvegyületek.

Ennek alapján a találmány szemben belüli magas nyomás kezelési módszerére vonatkozik. E módszer abban áll, hogy a szemre a magas szemnyomás kezelésére elegendő mennyiségben egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját juttatjuk. Az (I) képletben a hullámos kötésjel α - vagy β -konfigurációt jelent;

- a vonalkás kötésjel α -konfigurációt jelent;
- a fekete háromszög β -konfigurációt jelent;
- a szaggatott vonal egyszerű vagy kettős kötést jelent, amely cisz- vagy transz-konfigurációjú lehet;
- R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatom; 1-től körülbelül 6 szénatomosig terjedő alifás szénhidrogéncsoport (hidrokarbilcsoport); vagy $-CO(Y)$ általános képletű csoport, ahol Y körülbelül 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoportot jelent;
- R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; vagy körülbelül 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport,
- R_5 és R_6 jelentése közül az egyiknek a jelentése =O, -OH vagy $-O(CO)R_8$ általános képletű csoport; vagy $R_5 =O$ csoportot és R_6 hidrogénatomot jelent;
- R_7 jelentése -OH vagy $-O(CO)R_8$ általános képletű csoport, amelyben R_8 jelentése körülbelül 1-20 szénatomos, telített vagy telítetlen nemiciklusos szénhidrogéncsoport; vagy $-(CH_2)_nR_9$ általános képletű csoport, amelyben n értéke 0-10, és R_9 körülbelül 3-7 szénatomos alifás gyűrűs csoportot, vagy aromás, vagy heteroaromás gyűrűs csoportot jelent.

A találmány továbbá olyan szemészeti (szemgyógyászati) oldatokra is vonatkozik, amelyek egy (I) általános képletű vegyületnek - ahol a betűszimbólumok és kötésjelek jelentése a fenti - vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét nemtoxikus, szemészeti szempontból elfogadható folyékony vivőanyaggal összekeverve, meghatározott, osztott mennyiség kibocsátására alkalmas tar-

tőedényben elhelyezve tartalmazzák.

A találmány továbbá olyan gyógyászati termékre is vonatkozik, amely tartalmának meghatározott, osztott mennyiségben történő kibocsátására alkalmas tartőedényből és egy abban elhelyezett, fentiekben meghatározott szemészeti (szemgyógyászati) oldatból áll.

A találmány tárgya 2-dekarboxi-2-(amino-alkil)-prostaglandin-származékok és analógjaik alkalmazása szemben belüli nyomás csökkentésére. A találmány értelmében alkalmazott proszttaglandinszármazékok szerkezetét az (I) általános képlet szemlélteti, amelyben a betűszimbólumok és kötésjelek jelentése a fentiekben meghatározott.

Az (I) általános képlet magában foglalja az F, D, E, A és B sorozatú proszttaglandinok 2-dekarboxi-2-(amino-alkil)-származékait. E vegyületek közül előnyösek a (II) általános képletű vegyületek - ahol

R_5 és R_6 jelentése egyaránt hidroxilcsoport; vagy $R_5 = O$ csoportot és R_6 hidroxilcsoportot jelent; vagy R_5 hidroxilcsoportot és $R_6 = O$ csoportot jelent -,

valamint e vegyületek észterei. E definíció PGF, PGE és PGD származékokra vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös csoportját képezik a (III) általános képletű vegyületek, valamint azok 9- és/vagy 11- és/vagy 15-észterei.

Valamennyi fenti képletben, valamint az alább következő képletekben az 5-ös és 6-os szénatomok közötti (C-5), a 13-as és 14-es szénatomok közötti (C-13), a 8-as és 12-es szénatomok közötti (C-8), a 10-es és 11-es szénatomok közötti

(C-10), valamint a 17-es és 18-as szénatomok közötti (C-17) szaggatott vonalak egy adott esetben fennálló kémiai kötést jelentenek, és ezek a kettős kötések cisz- vagy transz-konfigurációjúak lehetnek. Ha a kettős kötést két kihúzott vonallal jelöljük, akkor ez a kettős kötés specifikus (konkrétan meghatározott) konfigurációját jelenti. A 9-es, 11-es és 15-ös szénatomokból kiinduló vonalkás kötésjel α -konfigurációt, a fekete háromszög β -konfigurációt jelöl.

A természetes eredetű $\text{PGF}_2\alpha$ sztereokémiája szerint a 9-es, 11-es és 15-ös szénatomokhoz kapcsolódó hidroxilcsoportok α -konfigurációban vannak. A találmány szerinti alkalmazás szempontjából azonban figyelembe kell venni azokat a prosztaglandinszármazékokat is, amelyek 9-es, 11-es vagy 15-ös szubsztituensei β -konfigurációban kapcsolódnak. Amint fentebb már említettük, e leírásban szereplő valamennyi képben a ciklopentángyűrűhöz tört kötésjellel kapcsolódó szubsztituensek α -konfigurációban, a fekete háromszöggel kapcsolódó szubsztituensek β -konfigurációban vannak. Így például a 9β -PGF vegyületek szerkezete azonos a PGF_α vegyületek szerkezetével, azzal a kivétellel, hogy az előbbieken a 9-es szénatomhoz kapcsolódó hidroxilcsoport β -konfigurációban van. Ugyanígy a 11-es és 15-ös szénatomhoz α -helyzetben kötődő hidroxilcsoportot vagy más szubsztituenst tört kötésjel jelöl; így tehát azokat a vegyületeket, amelyben a 15-ös szénatomhoz kapcsolódó hidroxilcsoport epi-konfigurációban van, 15β -jelöléssel látjuk el; ha a β -konfigurációt nem tüntetjük fel, akkor e konfigurációt α -nak vesszük.

A szubsztituensek meghatározásában az "alifás szénhidrogéncsoportok" 1-től körülbelül 6-ig, legelőnyösebben 1-től körülbelül 4 szénatomig terjedő szénatomszámúak. Ezek az alifás szénhidrogéncsoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak, telítettek vagy telítetlenek, így például egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoportok lehetnek. E szénhidrogéncsoportok jellemző képviselői például a metil-, etil-, n- és izopropil-, n-, szek-, izo- és terc-butil-, n- és izopentil-, n- és neohexilcsoportok. Tipikus alkenil- vagy alkinilcsoport például a vinil-, alil-, propenil-, etinil- és propargilcsoport.

Az R_8 jelentése gyűrűs komponens is lehet, amelynek általános képlete $-(CH_2)_nR_9$ általános képletű csoport, amelyben n értéke 0-10, és R_9 körülbelül 3-7 szénatomos alifás gyűrűs csoportot, vagy aromás vagy heteroaromás gyűrűs csoportot jelent. Az "alifás gyűrűs csoport" telített vagy telítetlen, előnyösen például 3-7 szénatomos telített gyűrűs csoport lehet. R_9 helyén az aromás gyűrűs csoport előnyösen fenilcsoport; a heteroaromás gyűrűs csoportok heteroatomként oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmaznak; n értéke 0-4.

A legelőnyösebb (I) általános képletű vegyületek olyan $PGF_{2\alpha}$ -származékok, amelyekben mind R_1 , mind R_2 jelentése hidrogénatom; vagy R_1 és R_2 közül az egyiknek a jelentése hidrogénatom, míg a másik jelentése 1-6 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport. Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben mind R_3 , mind R_4 hidrogénatomot jelent.

Kiemelkedően előnyös (I) általános képletű vegyületek:
a 2-dekarboxi-2-(dimetil-amino-metil)-PGF_{2α}, valamint a
2-dekarboxi-2-(amino-metil)-PGF_{2α}.

A találmány szerinti vegyületek önmagukban ismert mód-
szerekkel előállíthatók. Egy típusos szintézist mutatunk
be a reakcióvázlaton, amelynek "A" lépésében metanolban
vagy etanolban diazo-metánnal észterezünk; a "B" lépésben az
így kapott metil-észtert a megfelelő aminnal vagy annak hid-
rokloridjával zárt csőben körülbelül 70 °C hőmérsékleten
reagáltatjuk. A "C" lépésben az így kapott savamidot feles-
legben vett lítium-[tetrahidrido-aluminát]-tal THF-ben
körülbelül 25 °C hőmérsékleten redukáljuk, s így jutunk a
kívánt (I) általános képletű vegyülethez.

Gyógyászati szempontból elfogadható az olyan só, amely-
nek hatása megegyezik az alapvegyület hatásával, és nem idéz
elő káros vagy nem kívánatos hatást azon az egyénen, akinek
adagoljuk, és azzal kapcsolatban, amiért adagoljuk. Különö-
sen figyelemreméltók a találmány szerinti aminvegyületek
savaddíciós sói.

A gyógyászati készítményeket úgy állítjuk elő, hogy ha-
tóanyagként legalább egy, találmány szerinti vegyületnek
- vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának - ha-
tékony mennyiségét a szemészeti gyakorlatban szokásos, sze-
mészeti szempontból elfogadható vivőanyagokkal összekever-
jük, és helyi, szemészeti használatra alkalmas adagolási
formává alakítjuk. A folyékony gyógyászati készítményekben a
hatóanyag terápiásan hatásos mennyisége általában körülbelül
0,0001 és körülbelül 5 tömeg/térf.%, előnyösen körülbelül

0,001 és körülbelül 1,0 tömeg/térf.% között van.

Szemészeti alkalmazás céljára előnyösen olyan oldatokat állítunk elő, amelyek vivőanyaga legnagyobbbrészt fízíológíás konyhasóoldat. Az ilyen szemészeti oldatok pH-értékét megfelelő pufferrendszer alkalmazásával 6,5 és 7,2 között kell tartani. A készítmények továbbá szokásos, gyógyászati szempontból elfogadható tartósító-, stabilizáló- és nedvesítőszereket tartalmazhatnak.

A találmány szerinti gyógyászati készítményekben például (azonban korlátozás nélkül) tartósítószerekként előnyösen alkalmazhatók a benzalkónium-klorid, klór-butanol, timerozál, fenil-higany(II)-acetát és a fenil-higany(II)-nitrát. Előnyösen alkalmazható nedvesítőszer például a Tween 80. A találmány szerinti szemészeti készítményekben különböző vivőanyagokat is előnyösen alkalmazhatunk, ilyenek például (azonban korlátozás nélkül): a poli-(vinil-alkohol), povidon, (hidroxí-propil)-metil-cellulóz, a poloxamerek, (karboxi-metil)-cellulóz, (hidroxí-etil)-cellulóz és a tisztított víz.

A készítményekhez szükség szerint vagy célszerűen az ozmózisnyomás beállítására alkalmas szereket adhatunk, ilyenek például (azonban korlátozás nélkül): különféle sók, különösen a nátrium- vagy kálium-klorid, mannit, glicerin, valamint bármely más, szemészeti szempontból elfogadható, az ozmózisnyomás beállítására alkalmas szer.

A pH-érték beállítására különböző pufferanyagokat használhatunk olyan értékben, hogy az így kapott készítmény szemészeti szempontból elfogadható legyen. E követelménynek

megfelelően például acetát-, citrát-, foszfát- vagy borát-pufferanyagokat alkalmazhatunk. Szükség esetén a pH beállítására savakat vagy bázisokat is használhatunk.

A találmány szerinti készítményekben természetes (szemgyógyászati) szempontból elfogadható antioxidánsként például (azonban korlátozás nélkül) nátrium-metabiszulfid, nátrium-tioszulfát, acetyl-cisztein, butilezett hidroxianizol vagy butilezett hidroxitoluol alkalmazható.

A találmány szerinti készítményekhez más komponenseket is adhatunk; ilyenek például a kelátképzőszer. Ilyen szerként előnyösen dinátrium-edentátot használunk, azonban ehelyett vagy ezzel együttesen más kelátképzőszer is alkalmazható.

A készítmények a komponenseket általában a következő mennyiségekben tartalmazzák:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség (tömeg/térf.%)</u>
Hatóanyag	körülbelül 0,001-5
Tartósítószer	0-0,10
Vivőanyag	0-40
Ozmózisnyomást szabályzó szer	1-10
Pufferanyag	0,01-10
pH-szabályzó szer, amennyi szükséges 4,5-7,5 pH beállításához	
Antioxidáns	szükség szerint
Nedvesítőszer	szükség szerint
Tisztított víz,	amennyi szükséges 100 %-hoz

A találmány szerinti hatóanyagok adott esetben szükséges adagja az adott hatóanyagtól és a kezelésre szoruló kóros

állapottól függ; a megfelelő adagot az e szakterületen jártas szakember könnyen kiválaszthatja.

A találmány szerinti szemgyógyászati készítményeket célszerűen olyan kiszerezési formában készítjük, amely meghatározott osztott mennyiségek kibocsátásra alkalmas. Ilyen kiszerezési forma például egy cseppentővel ellátott edény, amely a szemre adagolást megkönnyíti. A csepegtetési alkalmazás céljára megfelelő tartóedényeket célszerűen közömbös (inert), nemtoxikus műanyagból készítjük; ezek általában körülbelül 0,5-15 ml oldatot tartalmaznak.

A találmányt az alábbi, nem korlátozó példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

2-Dekarboxi-2-(dimetil-amino-metil)-PGF_{2α} előállítás

47,6 mg (0,129 mmol) PGF_{2α}-metil-észtert nyomásálló edénybe helyezünk, és az edényben - szárazjég-acetonos fürdővel végzett hűtés közben - 78 mg dimetil-amin hidrokloridból fejlesztett 2 ml dimetil-amint kondenzálunk. Ezután az edényt lezárjuk, és 44 órán át 75 °C hőmérsékleten melegítjük, majd -78 °C-ra hűtjük, kinyitjuk, és a dimetil-amin feleslegét argongáz átvezetésével 25 °C hőmérsékleten eltávolítjuk. A maradékot telített ammónium-klorid-oldat és etil-acetát között megoszlatjuk. További, etil-acetáttal végzett extrakció után az egyesített szerves fázist előbb vízzel, majd konyhasóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert eltávolítjuk. Az olajszerű maradékot "flash" kromatográfiával (gyorskromatográfiával) szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként diklór-metán (rövidítve:

DKM) és metanol 14:1 arányú elegyét alkalmazva 38 mg tiszta PGF_{2α}-dimetil-amidot kapunk. IR színekép: 1630 cm⁻¹.

27 mg (0,07 mmol) PGF_{2α}-dimetil-amid 1,0 ml vízmentes THF-fel készült oldatához 0 °C hőmérsékleten 0,28 ml 1,0 mólus lítium-[tetrahidrido-aluminát]-oldatot adagolunk, majd az oldatot szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, és 18 órán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet néhány csepp metanollal elbontjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot 5 ml etil-acetátban felvesszük, előbb vízzel, majd konyhasó-oldattal mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer lepárlása után kapott nyers terméket szilikagél-lapon végzett preparatív vékonyrétegkromatográfiával (röviden: VRK) tisztítjuk. Eluálószerként ammóniával telített metanol és DKM 1:9 arányú elegyét alkalmazva az 1. példa cím szerinti vegyületét 8,5 mg hozammal kapjuk.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,53 (2H, ABX, J_{AB} = 15,3, J_{AX} = 6, J_{BX} = 7,3 Hz), 5,38 (2H, komplex AB), 4,16 (1H, t, J=3,9 Hz), 4,06 (1H, q, J=6,2 Hz), 3,96 (1H, m), 1,7-2,4 (12H, m), 2,21 (6H, s), 1,79 (1H, széles d, J=15 Hz), 1,2-1,65 (12H, m), 0,88 (3H, t, J=6,7 Hz);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 135,30, 132,75, 130,78, 128,77, 78,18, 72,86, 72,60, 59,18, 55,84, 50,59, 45,10, 42,94, 37,14, 31,58, 26,88, 26,69, 26,59, 25,30, 25,05, 22,41, 13,80;

Tömegszínekép (kémiai ionizációval): m/z 584 (M+, 100 %), 512 (8 %), 90 (20 %);

Nagy feloldású tömegszínekép a C₃₁H₆₆O₃NSi₃ összegképlet alapján számított érték: 584,4351; a talált érték

584,4343.

2. példa

2-Dekarboxi-2-(amino-metil)-PGF_{2α} előállítás

Az 1. példában leírt eljárást követve PGF_{2α}-ból, ammónia és ammónium-klorid alkalmazásával állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,48 (2H, ABX, J_{AB} = 15, J_{AX} = 6, J_{BX} = 8 Hz), 5,27-5,4 (2H, m), 4,10 (1H, t, J=4 Hz), 4,02 (1H, q, J=6 Hz), 3,91 (1H, m), 3,2-3,4 (5H, széles s), 2,71 (2H, t, J=7 Hz, CH₂-NH₂), 1,2-2,4 (20H, m), 0,84 (3H, t, J=6 Hz);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 135,60, 132,77, 130,46, 128,90, 77,84, 72,80, 72,46, 55,68, 50,40, 42,96, 40,71, 37,12, 31,60, 30,90, 26,39, 26,16, 25,27, 25,08, 22,43, 13,81;

Tömegszínekép (kémiai ionizációval, NH₃, trimetil-szilil-származék): m/z 628 (M+1, 100 %), 200 (16), 145 (22), 90 (77);

Nagy feloldású tömegszínekép (kémiai ionizációval trimetil-szilil-származék): a C₃₂H₇₀O₃NSi₄ összegképlet alapján számított érték: 628,4433; a talált érték 628,4413.

3. példa

A szemem belüli nyomást (szemnyomást) csökkentő hatás vizsgálata

A vizsgálandó vegyületek különböző kísérleti mennyiségeiből 0,1 % poliszorbátot (Tween 80) és 10 mmol/l TRIS-t tartalmazó szemészeti készítményt állítottunk elő. Minden egyes kísérleti állat egyik szemébe, a szem felületére 25 μl

térfogatú hatóanyagkészítményt cseppentettünk, a másik szembe kontrollként 25 µl vivőanyagot juttattunk. A szem belüli nyomást közvetlenül a hatóanyag adagolása előtt és után, meghatározott időközökben applanációs pneumatonometriával határoztuk meg. E vizsgálatainkban Új-Zéland albino fajjal keresztezett holland nyulakat alkalmaztunk.

A szem felületén jelentkező hiperémiát megfigyeléssel értékeltük a hatóanyag adagolása után meghatározott időközökben, és csupán fellépését vagy hiányát jeleztük.

Így kapott eredményeinket az I. és II. táblázatban összegeztük.

I. táblázat

Prosztanoid	Dózis %	A szemnyomásra kifejtett hatás (Hgm-ben) az adagolás utáni, meghatározott időpontokban (óra)							
		0	0,5	1	2	3	4	6	8
PGF _{2α} -2-N(CH ₃) ₂	0,01	-2,9*	-2,2	-0,6	-1,8	-3,3**	+0,2	-	
PGF _{2α} -2-N(CH ₃) ₂	0,1	+2,0	+0,4	-3,0*	-6,6**	-7,3**	-4,1**		
PGF _{2α} -2-N(CH ₃) ₂	1,0	-	+10,9**	+7,3**	+0,4	-3,4	-8,3**	-10,1**	

Prosztanoid	Dózis %	Szemfelületi hiperémiát mutató állatok %-a							
		0	0,5	1	2	3	4	6	8
PGF _{2α} -2-N(CH ₃) ₂	0,01	87	87	87	-	13	0	-	
PGF _{2α} -2-N(CH ₃) ₂	0,1	100	100	100	87	87	63	-	
PGF _{2α} -2-N(CH ₃) ₂	1,0	-	100	100	100	100	83	67	

II. táblázat

A szemnyomásra kifejtett hatás (Hgmm-ben) az adagolás utáni, meghatározott időpontokban (óra)

Prosztanoid	Dózis %	A szemnyomásra kifejtett hatás (Hgmm-ben) az adagolás utáni, meghatározott időpontokban (óra)							
		0	0,5	1	2	3	4	6	8
PGF _{2α} -2-NH ₂	0,01	-1,7*	-3,8**	-2,7**	-2,9*	-3,8**	-1,8**		
PGF _{2α} -2-NH ₂	0,1	-1,4	-4,0	-1,75	-2,6*	-3,4	-4,9**		
PGF _{2α} -2-NH ₂	1,0	-	+11,9**	+12,4**	+9,5*	+6,6*	-3,7*		

Szemfelületi hiperémiát mutató állatok %-a

Prosztanoid	Dózis %	Szemfelületi hiperémiát mutató állatok %-a							
		0	0,5	1	2	3	4	6	8
PGF _{2α} -2-NH ₂	0,01	0	66	33	17	17	17		
PGF _{2α} -2-NH ₂	0,1	100	100	100	100	100	87,5		
PGF _{2α} -2-NH ₂	1,0	100	100	100	100	100	100		

A fenti leírásban konkrét módszereket és készítményeket írtunk le részletesen, amelyek a találmány gyakorlati megvalósítása céljából felhasználhatók, és az általunk vélt legjobb kiviteli formát képviselik. A szakmai gyakorlattal rendelkező egyén számára azonban nyilvánvaló, hogy analóg módon további, a kívánt farmakológiai sajátságokkal rendelkező vegyületek állíthatók elő; másrészt a leírt vegyületek más kiinduló anyagokból, eltérő kémiai reakciók útján is megkaphatók. Ugyanígy különböző gyógyászati készítmények állíthatók elő, és lényegében hasonló eredményekkel alkalmazhatók. Ennek következtében, jöllehet a fenti leírást részletesen

fogalmazzuk, ez nem fogható fel az oltalmi kör korlátozásá-
 nak; a találmány terjedelmét csupán az alább következő
 igénypontok törvényszerű értelmezése szabja meg.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás szemén belüli magas nyomás (magas szemnyomás) kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy a szemre egy (I) általános képletű vegyületnek - ahol
 - a hullámos kötésjel α - vagy β -konfigurációt jelent;
 - a vonalkás kötésjel α -konfigurációt jelent;
 - a fekete háromszög β -konfigurációt jelent;
 - a szaggatott vonal egyszerű vagy kettős kötést jelent, amely cisz- vagy transz-konfigurációjú lehet; R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatom; 1-től körülbelül 6 szénatomosig terjedő alifás szénhidrogéncsoport (hidrokarbilcsoport); vagy $-\text{CO}(Y)$ általános képletű csoport, ahol Y körülbelül 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoportot jelent;
- R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; vagy körülbelül 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport,
- R_5 és R_6 jelentése közül az egyiknek a jelentése $=\text{O}$, $-\text{OH}$ vagy $-\text{O}(\text{CO})R_8$ általános képletű csoport; vagy $R_5 = \text{O}$ csoportot és R_6 hidrogénatomot jelent;
- R_7 jelentése $-\text{OH}$ vagy $-\text{O}(\text{CO})R_8$ általános képletű csoport, amelyben R_8 jelentése körülbelül 1-20 szénatomos, telített vagy telítetlen nemicikus szénhidrogéncsoport; vagy $-(\text{CH}_2)_nR_9$ általános képletű csoport, amelyben n értéke 0-10, és R_9 körülbelül 3-7 szénatomos alifás gyűrűs csoportot, vagy aromás, vagy heteroaromás gyűrűs csoportot jelent -

vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának a szemben belüli magas nyomás kezelésére elegendő mennyiségét adagoljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (I) általános képletű vegyületként a természetes eredetű proszttaglandin D, E vagy F származékát alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (II) általános képletű proszttaglandinszármazékot alkalmazunk, amelyben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az 1. igénypont szerinti, és mind R_5 , mind R_6 hidroxilcsoportot jelent; vagy R_5 jelentése =O és R_6 jelentése hidroxilcsoport; vagy R_5 jelentése hidroxilcsoport és R_6 =O csoportot jelent; vagy R_5 és R_6 ezek $-O(CO)R_8$ általános képletű csoporttal képzett észtereit is jelenthetik.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (III) általános képletű $PGF_{2\alpha}$ proszttaglandinszármazékot alkalmazunk, amelyben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az 1. igénypont szerinti.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben R_1 és R_2 hidrogénatomot jelent, vagy R_1 és R_2 közül az egyik hidrogénatomot jelent, míg a másiknak a jelentése 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport, és R_3 , valamint R_4 jelentése az 1. igénypont szerinti.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy olyan (III) általános képletű vegyületeket alkalmazunk,

amelyben mind R_3 , mind R_4 hidrogénatomot jelent.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (I) általános képletű vegyületként 2-dekarboxi-2-(amino-metil)-PGF_{2α} vagy 2-dekarboxi-2-(dimetil-amino-metil)-PGF_{2α} vegyületet alkalmazunk.

8. Szemészeti (szemgyógyászati) oldatkészítmény, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület - ahol $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ és a kötésjelek jelentése az 1. igénypont szerinti - vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója terápiásan hatásos mennyiségét nem toxikus, szemészeti szempontból elfogadható, folyékony vivőanyaggal összekeverve, osztott mennyiség kibocsátására alkalmas tartóedényben elhelyezve tartalmazza.

9. Gyógyászati termék, azzal jellemezve, hogy tartalmának meghatározott, osztott mennyiségben kibocsátására képes edényből és az edényben elhelyezett szemgyógyászati oldatkészítményből áll, mely utóbbi az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját - nem toxikus, szemészeti szempontból elfogadható, folyékony vivőanyaggal összekeverve tartalmazza.

10. (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik, azzal jellemezve, hogy a hullámos kötésjel α - vagy β -konfigurációt jelent; a vonalkás kötésjel α -konfigurációt jelent; a fekete háromszög β -konfigurációt jelent;

a szaggatott vonal egyszerű vagy kettős kötést jelent, amely
cisz- vagy transz-konfigurációjú lehet;

R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatom; 1-től körül-
belül 6 szénatomosig terjedő alifás szénhidrogéncsoport
(hidrokarbilcsoport); vagy $-CO(Y)$ általános képletű
csoport, ahol Y körülbelül 1-6 szénatomos alifás szénhid-
rogéncsoportot jelent;

R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; vagy
körülbelül 1-6 szénatomos alifás szénhidrogéncsoport,


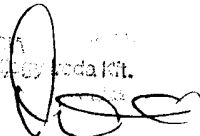
R_5 és R_6 jelentése közül az egyiknek a jelentése =O, -OH
vagy $-O(CO)R_8$ általános képletű csoport; vagy $R_5 =O$ cso-
portot és R_6 hidrogénatomot jelent;

R_7 jelentése -OH vagy $-O(CO)R_8$ általános képletű csoport,
amelyben R_8 jelentése körülbelül 1-20 szénatomos, telít-
tett vagy telítetlen nemciklusos szénhidrogéncsoport;
vagy $-(CH_2)_nR_9$ általános képletű csoport, amelyben n ér-
téke 0-10, és R_9 körülbelül 3-7 szénatomos alifás gyűrűs
csoportot, vagy aromás, vagy heteroaromás gyűrűs cso-
portot jelent.

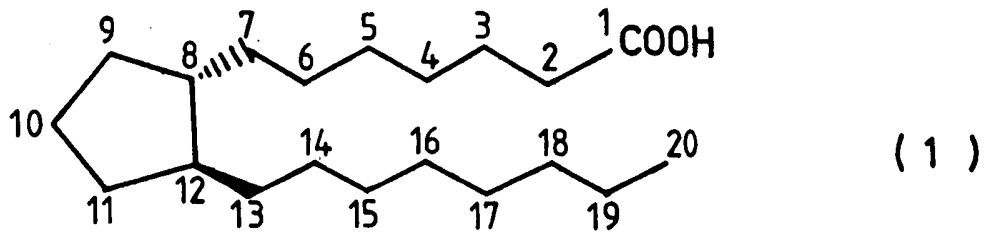
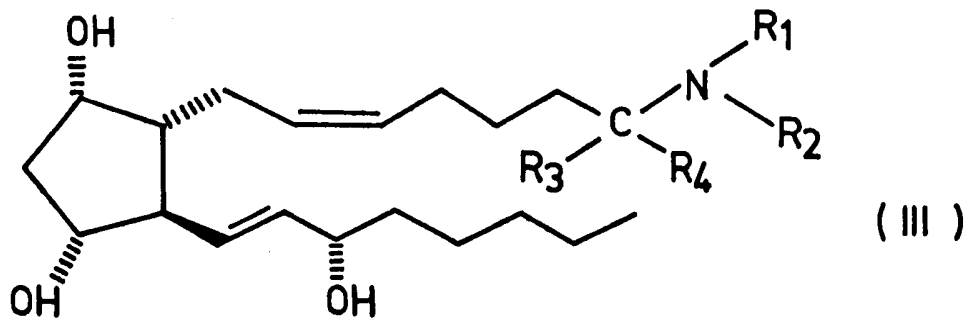
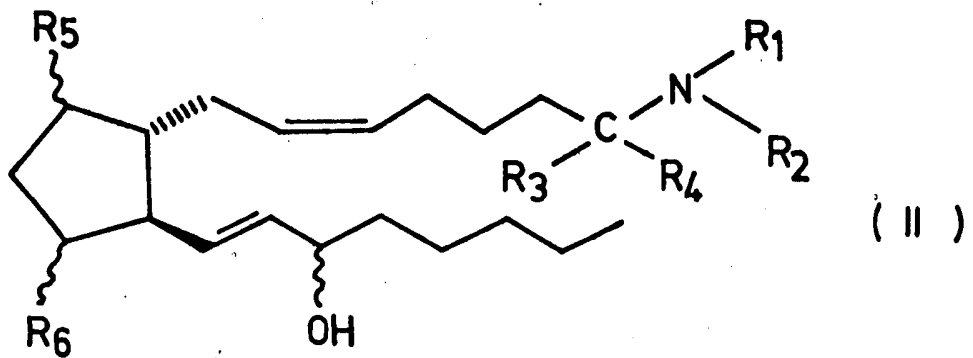
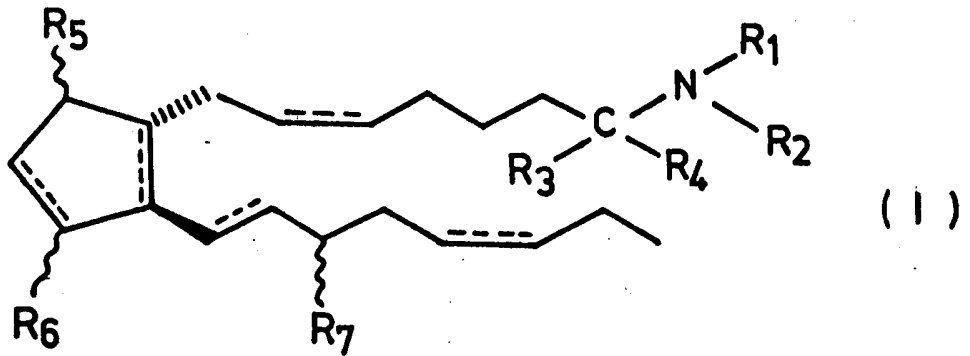
11. Eljárás szemén belüli nyomást csökkentő hatású
gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemez-
ve, hogy hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyület
- ahol $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ és R_7 , valamint a kötésjelek
jelentése az 1. igénypontban meghatározott - vagy annak gyó-
gyászati szempontból elfogadható sója terápiásan hatásos
mennyiségét nem toxikus, szemészeti szempontból elfogadható

vivőanyaggal és adott esetben segédanyagokkal összekeverve
gyógyászati készítménnyé alakítunk.

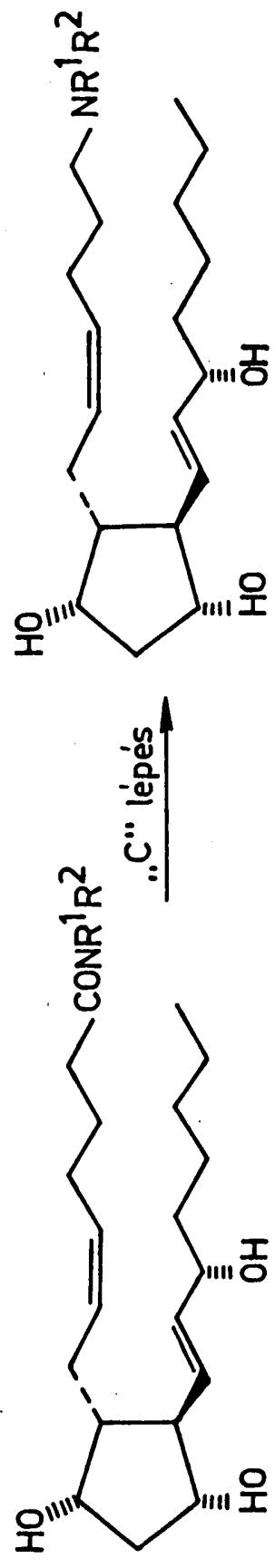
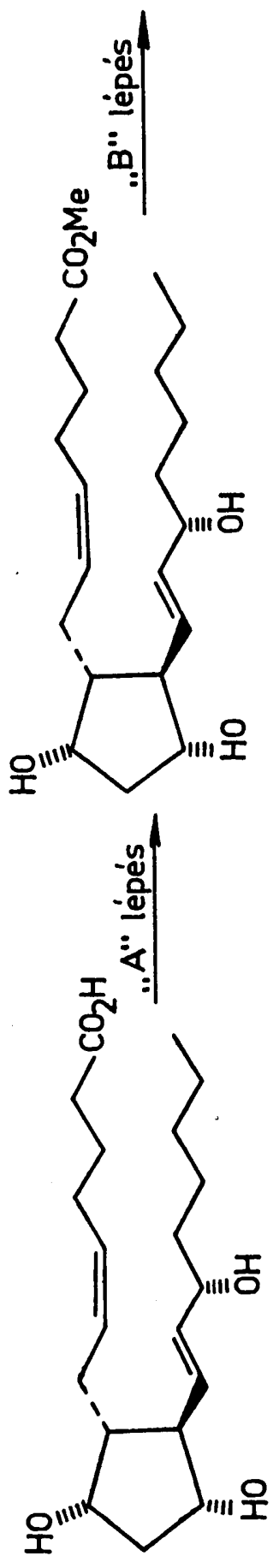
A meghatalmazott:

DR. JÓZSEF
Szabodalmi és Művelődési Igazgatóság
I.  





Reakcióvázlat



R¹, R² = H vagy Me

Reakciókörülmények:

A) CH₂N₂, Et₂O/MeOH; B) R¹R²NH·HCl, zárt csőben, 70°C; C) feleslegben vett LiAlH₄, THF, 25°C

1.