

PO 4 02 2 15

Pirrolis[2,3-d]pirimidin, előállítás, alkalmazás és az esetet

~~Pirrolispirimidinek~~

tartalmú gyógyszerkészítmények

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány (I) általános képletű pirrolispirimidin-származékokra vonatkozik, a képletben

5 X jelentése adott esetben R^1 és/vagy R^2 csoporttal helyettesített fenil- vagy Het csoport,

R^1 és R^2 jelentése A, OH, OA, SA, SOA, SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2AA' , CN, NO_2 , NH_2 , NHA, NAA', NHCOA, NHCOOA; COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONAA' vagy Hal, vagy

10 R^1 és R^2 együtt -OCH₂O- vagy -OCH₂CH₂O- csoportot jelent,

R^3 jelentése A, OH, OA, SA, SOA, SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2AA' , CN, NO_2 , NH_2 , NHA, NHB, NAA', NHCOA, NHCOOA, NHCOB, NHCOOB, COOH, COOA, COOB, CONH₂, CONHA, CONHB, CONAA' vagy Hal,

R^4 adott esetben helyettesített alkil- vagy alkenil-, cikloalkil- vagy
15 cikloalkenilcsoport,

R^5 jelentése OH, OA, SA, SOA, SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2AA' , CN, NO_2 , NH_2 , NHA, NAA', NHCOA, NHCOOA, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONAA' vagy Hal,

R^6 jelentése H, OH, OA, SA, SOA, SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2AA' , CN,
20 NO_2 , NH_2 , NHA, NAA', NHCOA, NHCOOA, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONAA' vagy Hal,

A és A' jelentése adott esetben helyettesített alkil- vagy alkenilcsoport, vagy

A és A' együtt adott esetben helyettesített alkilcsoportot alkot,

B jelentése adott esetben R^1 és/vagy R^2 csoporttal helyettesített fenil- vagy
25 Het csoport,

Het jelentése 5- vagy 6-tagú aromás heterociklusos gyűrű,

R^7 és R^8 jelentése adott esetben helyettesített alkil- vagy alkenilcsoport,

A" jelentése alkilcsoport, és

Hal jelentése F, Cl, Br vagy I.

30 A vegyületek foszfodiészteráz VII gátló hatásúak, és csonttritkulás, daganatok, cachexia, atheroszklerózis, reumaszerű ízületi gyulladás, sclerosis multiplex, diabetes mellitus, gyulladásos folyamatok, allergiák, asztma, autoimmun betegségek, szívizombetegségek és AIDS kezelésére használhatók.

A találmány tárgya továbbá a vegyületek előállítására szolgáló eljárás és a vegyületek tartalmú gyógyszerkészítmények.

Jelölés: (1)

2001. 11. 1.

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Pirrole[2,3-a]pirimidin és előállításuk, alkalmazásuk és az ezeket
 tartalmazó gyógyszerkészítmények

Pirrolopirimidinek

A találmány (I) általános képletű vegyületekre és gyógyászatilag alkalmazható származékaikra, szolvátjaikra és sztereoizomerjeikre, ezen belül a sztereoizomerek bármilyen arányú keverékeire vonatkozik, a képletben

10 X jelentése fenil- vagy Het csoport, amelyek mindegyike helyettesítetlen vagy R^1 és/vagy R^2 csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített,

R^1 és R^2 mindegyikének a jelentése, egymástól függetlenül, A, OH, OA, SA, SOA, SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2AA' , CN, NO_2 , NH_2 , NHA, NAA',
 15 $NHCOA$, $NHCOOA$, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, CONAA' vagy Hal, vagy

R^1 és R^2 együtt $-OCH_2O-$ vagy $-OCH_2CH_2O-$ csoportot jelent,

R^3 jelentése A, OH, OA, SA, SOA, SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2AA' , CN, NO_2 , NH_2 , NHA, NHB, NAA', $NHCOA$, $NHCOOA$, NHCOB,
 20 $NHCOOB$, COOH, COOA, COOB, $CONH_2$, CONHA, CONHB, CONAA' vagy Hal,

R^4 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 10 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, amely 1-5 fluor- és/vagy klóratommal helyettesített lehet és/vagy amelyben egy vagy több CH_2 csoportot O, S, SO, SO_2 , NH, NA, NHCO, NACO, NHCOO vagy NACOO csoport helyettesíthet,
 25 vagy 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoport, amelyben egy vagy több CH_2 csoportot O, S, SO, SO_2 , SO_2NH , SO_2NA , NH, NHA, NHCONH, NACONH, NACONA, NHCO, NACO, NHCOO vagy NACOO csoport helyettesíthet,

30 R^5 jelentése OH, OA, SA, SOA, SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2AA' , CN, NO_2 , NH_2 , NHA, NAA', $NHCOA$, $NHCOOA$, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, CONAA' vagy Hal,

R^6 jelentése H, OH, OA, SA, SOA, SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2AA' , CN, NO_2 , NH_2 , NHA, NAA' , $NHCOA$, $NHCOOA$, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, $CONAA'$ vagy Hal,

A és A' mindegyikének a jelentése, egymástól függetlenül, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 10 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, amely 1-5 fluor- és/vagy klóratommal helyettesített lehet és/vagy amelyben egy vagy több CH_2 csoportot O, S, SO, SO_2 , NH, NR^7 , $NHCO$, NR^7CO , $NHCOO$ vagy NR^7COO csoport helyettesíthet, vagy

A és A' együtt 3-7 szénatomos alkilcsoportot alkot, amelyben egy vagy két CH_2 csoportot CHR^7 , CHR^7R^8 , O, S, SO, SO_2 , NH, NR^7 , $NHCO$, NR^7CO , $NHCOO$ vagy NR^7COO csoport helyettesíthet,

B jelentése fenil- vagy Het csoport, amelyek mindegyike helyettesítetlen vagy R^1 és/vagy R^2 csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített,

Het jelentése 5- vagy 6-tagú aromás heterociklusos gyűrű, amely 1-3 N, O és/vagy S atomot tartalmaz, amely gyűrű helyettesítetlen vagy A'' , Hal vagy CF_3 csoporttal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesített,

R^7 és R^8 mindegyikének a jelentése, egymástól függetlenül, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 5 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, amely 1-5 fluoratommal és/vagy klóratommal helyettesített lehet és/vagy amelyben egy vagy több CH_2 csoportot O, S, SO, SO_2 vagy NH csoport helyettesíthet,

A'' jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

Hal jelentése F, Cl, Br vagy I.

Foszfodiészteráz VII gátló hatású pirrolszármazékokat például a WO 01/32618 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetnek.

A találmány célja értékes tulajdonságú új vegyületek, közelebbről olyan vegyületek megtalálása, amelyek gyógyszerek előállítására használhatók.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és sóik nagyon értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek és jól tolerálhatók.

Közelebbről, specifikusan gátolják a "rolipramra nem érzékeny" cAMP foszfodiészterázt (PDE VII).

Az (I) általános képletű vegyületek biológiai hatását például az M. A. Giembycz és munkatársai által a Br. J. Pharmacol. (1996), **118**, 1945-1958 irodalmi helyen leírt eljárásokkal határozhatjuk meg.

5 A vegyületek cAMP foszfodiészteráz (PDE VII) iránti affinitását IC₅₀ értékeik mérésével határozzuk meg (ez a gátló anyag azon koncentrációja, amely az enzimaktivitás 50 %-os gátlásának eléréséhez szükséges).

A meghatározásokhoz homogenizált SK-N-SH neuroblasztóma sejteket alkalmaztunk T-limfociták helyett, és a PDE III gátlást CI-930 alkalmazásával végeztük. Ez egy szelektív PDE III gátló (J. A. Bristol és munkatársai, J. Med. 10 Chem., 1984, 27(9), 1099-1101).

Más esetben az SK-N-SH-t HUT-78-cal helyettesítettük, és gátlást CI-930 helyett trequensinnel végeztük (D. Ruppert és munkatársai, Life Sci., 31:2037, 1982).

15 Az (I) általános képletű vegyületek asztmás betegségek kezelésére használhatók.

Az asztmaellenes hatást például a T. Olsson által az Acta allergologica **26**, 438-447 (1971) irodalmi helyen leírt eljárással analóg módon határozhatjuk meg.

20 Mivel a cAMP gátolja az osteoclast (csontfaló) sejteket és stimulálja az oszteogenetikus (csontképző) sejteket (S. Kasugai és munkatársai, M 681, és K. Miyamoto, M 682, az American Society for Bone and Mineral Research társaság 18., éves konferenciájának kivonataiban, 1996), az (I) általános képletű vegyületek csonttritkulás kezelésére használhatók.

25 A vegyületek antagonista hatást is mutatnak a TNF- α (tumor nekrozis faktor) termelésével szemben, és ezért alkalmasak allergiás és gyulladásos betegségek, autoimmun betegségek, például reumaszerű ízületi gyulladás, sclerosis multiplex, Crohn-betegség, diabetes mellitus vagy fekélyes vastagbélgyulladás, transzplantátum kilökődési reakciók, cachexia és szepszis kezelésére.

30 Az (I) általános képletű vegyületeknek a gyulladásgátló hatását és például autoimmun betegségek, így sclerosis multiplex vagy reumaszerű ízületi gyulladás kezelésében mutatott hatékonyságát az N. Sommer és munkatársai által a Nature Medicine **1**, 244-248 (1995), vagy L. Sekut és munkatársai által a Clin. Exp. Immunol. **100**, 126-132 (1995) irodalmi helyen leírt eljárásokkal analóg

módon határozhatjuk meg. A vegyületek cachexia kezelésére alkalmazhatók. A cachexia ellenes hatást a cachexia TNF-függő modelljeiben vizsgálhatjuk [P. Costelli és munkatársai, J. Clin. Invest. **95**, 2367 és további oldalak (1995); J. M. Argiles és munkatársai, Med. Res. Rev. **17**, 477 és további oldalak (1997)].

5 A PDE VII gátlók a daganatsejtek növekedését is gátolhatják, és ezért alkalmasak tumor kezelésére [PDE IV gátlók esetében lásd D. Marko és munkatársai, Cell Biochem. Biophys. **28**, 75. és további oldalak (1998)].

A vegyületek ezen túlmenően szepszis gyógyítására és memória-
rendellenességek, ateroszklerózis, atópiás bőrgyulladás és AIDS kezelésére,
10 emellett T-sejt függő betegségek kezelésére (L. Li és munkatársai, Science, 1999, 283, 848-851) is használhatók.

A PDE IV gátlók például asztma, gyulladásos rendellenességek, cukorbetegség, atópiás bőrgyulladás, pszoriázis, AIDS, cachexia, tumornövekedés vagy tumormetasztázisok kezelésében kifejtett hatását például az EP 77 92 91 számú
15 európai szabadalmi leírásban ismertetik.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag hatásos vegyületekként alkalmazhatók humán- és állatgyógyszerekben. Emellett közbenső termékek-
ként is használhatók további, gyógyászatilag hatásos vegyületek előállítására.

A találmány továbbá (I) általános képletű, 7 típusú foszfodiészteráz gátlók
20 (PDE VII gátlók) betegségek kezelésére való alkalmazására és az (I) általános képletű vegyületeknek más gyógyszerekkel alkotott kombinációira vonatkozik.

Itt a WO 01/57025 számú nemzetközi közrebocsátási iratra utalunk, amelyben PDE IV gátló hatású speciális pirimidin-származékokat ismertetnek, és a vegyületek betegségek kezelésére való alkalmazását és más gyógyszerek-
25 kel alkotott kombinációit írják le.

A fentieknek megfelelően a jelen találmány közelebbről (I) általános képletű vegyületeknek és fiziológiásan elfogadható sóiknak és szolvátjaiknak PDE VII izoenzim által közvetített betegségektől vagy állapotoktól szenvedő egyed kezelésére használható gyógyszer előállítására való alkalmazására vonatkozik,
30 ahol a PDE VII humán eozinofilek aktiválásának és degranulálásának szabályozásában játszik szerepet.

A találmány továbbá (I) általános képletű vegyületekre és fiziológiásan elfogadható sóikra és szolvátjaikra vonatkozik olyan betegségek kezelésére vagy

megelőzésére, amelyek PDE VII-gátló hatású vegyületekkel leküzdhetők vagy befolyásolhatók.

A WO 01/57025 számú nemzetközi közrebocsátási iratban különböző in vitro vizsgálatokat és állat modell kísérleteket írnak le, amelyek elegendő adatot képesek szolgáltatni az (I) általános képletű vegyületek terápiás használhatóságának meghatározására és szemléltetésére, az iratban említett PDE IV gátlókhoz hasonlóan.

Az (I) általános képletű vegyületek gátolják a PDE VII izoenzimet, és ezáltal terápiásan széles körben alkalmazhatók azon lényeges szerep következtében, amelyet az izoenzimiek PDE VII családja minden emlős fiziológiájában játszik. A PDE VII izoenzimiek enzimikus szerepe a pro-gyulladásos leukocitákon belül az adenzin-3',5'-monofoszfát (cAMP) intracelluláris hidrolízise. A cAMP viszont a testben számos hormon hatásának közvetítéséért felelős, következésképpen a PDE VII gátló jelentős szerepet játszik különböző fiziológiai folyamatokban. Az irodalomban számos helyen írják le a PDE gátlók különböző gyulladásos sejtválaszokra gyakorolt hatását, amely a cAMP-szint emelése mellett a szuperoxid-termelés, a degranuláció, a kemotaxis és a tumor nekrosisz faktor (TNF) felszabadulásának gátlását is magában foglalja eozinofilekben, neutrofilekben és monocitákban.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^5 jelentése hidroxilcsoport, az (Ia) általános képletű tautomerjeik formájában is lehetnek. Ezért az (I) általános képletű vegyületek magukban foglalják az (Ia) általános képletű tautomereket is.

A találmány az (I) általános képletű vegyületekre és eljárásra vonatkozik,

a) az R^5 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek és sóik és szolvátjaik előállítására egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben R^3 , R^4 és X jelentése az 1. igénypontban meghatározott,

egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben R^6 jelentése az 1. igénypontban meghatározott, vagy

b) az R^5 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek és sóik és szolvátjaik előállítására egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben R^3 , R^4 , R^6 és X jelentése az 1. igénypontban meghatározott, ciklizálunk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik és szolvátjaik előállítására, amelyekben

R^5 jelentése OA, SA, SOA, SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2AA' , CN, NO_2 , NH_2 , NHA, NAA' , $NHCOA$, $NHCOOA$, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA vagy CONAA' általános képletű csoport,

egy (V) általános képletű vegyületet, a képletben R^3 , R^4 , R^6 és X jelentése az 1. igénypontban meghatározott,

egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben R^5 jelentése az előzőekben meghatározott,

és/vagy egy (I) általános képletű bázikus vegyületet savval kezelve egy sójává alakítunk.

A fentiek mellett a találmány ezen vegyületeknek az optikailag aktív formáira (sztereoizomerjeire), enantiomerjeire, racemátjaira, diasztereomerjeire és hidratjaira és szolvátjaira is vonatkozik. A vegyület szolvátjai fogalom közbős oldószermolekulák és a vegyületek adduktumaira utal, amely adduktumok a molekulák kölcsönös vonzereje következtében alakulnak ki. A szolvátok például monohidrátok, dihidrátok vagy alkoholátok.

A gyógyászatilag alkalmazható származékok fogalom például a találmány szerinti vegyületek sóit és az úgynevezett prodrug vegyületeit jelenti.

A prodrug fogalom például olyan (I) általános képletű vegyületekre utal, amelyek például alkil- vagy acilcsoportokkal, cukrokkal vagy oligopeptidekkel módosítva vannak, amely módosító csoportok a szervezetben gyorsan lehasadnak, és így a találmány szerinti hatóanyagot szabaddá teszik.

Ide sorolhatók a találmány szerinti vegyületek biológiailag lebontható polimer származékai is, amilyeneket például az Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) irodalmi helyen írnak le.

Az olyan csoportoknak a jelentései, amelyek egynél több alkalommal fordulnak elő, minden esetben függetlenek egymástól.

A és A' jelentése előnyösen alkilcsoport, továbbá előnyösen olyan alkilcsoport, amely 1-5 fluoratómmal és/vagy klóráttal helyettesített, továbbá előnyösen alkenilcsoport.

Az előző képletekben az alkilcsoport előnyösen egyenes láncú és 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 vagy 10 szénatomot, előnyösen 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomot

tartalmaz, és előnyösen metil- etil-, trifluormetil-, pentafluoretil- vagy propilcsoport, továbbá előnyösen izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butilcsoport, azonban n-pentil-, neopentil-, izopentil- vagy n-hexilcsoport is lehet. Különösen előnyös a metil-, etil-, trifluormetil-, propil-, izopropil-,
5 butil-, n-pentil-, n-hexil- vagy a n-decilcsoport.

A" jelentése előnyösen 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport, például metil-, etil- vagy propilcsoport, továbbá előnyösen izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butilcsoport, azonban n-pentil-, neopentil-, izopentil- vagy n-hexilcsoport is lehet. Különösen előnyös a metil-, etil-,
10 propil-, izopropil- vagy a butilcsoport.

A cikloalkilcsoport előnyösen 3-7 szénatomos, és előnyösen ciklopropil- vagy ciklobutilcsoport, továbbá előnyösen ciklopentil- vagy ciclohexilcsoport, továbbá cikloheptilcsoport is lehet; különösen előnyös a ciklopentilcsoport.

Az alkenilcsoport előnyösen vinil-, allil-, 2- vagy 3-butenil-, izobutenil-
15 vagy szek-butenilcsoport; előnyös továbbá a 4-pentenil-, izopentenil- vagy az 5-hexenilcsoport.

Az alkilénecsoprt előnyösen egyenes láncú, és előnyösen metilén- vagy etilénecsoprt, továbbá előnyösen propilén- vagy butilénecsoprt.

Hal jelentése előnyösen F, Cl vagy Br, továbbá I is.

Az R^1 és R^2 csoportok azonosak vagy eltérőek lehetnek, és előnyösen a fenilgyűrű 2- vagy 4-helyzetében kapcsolódnak. Jelentésük például, egymástól függetlenül, A vagy Hal, vagy együtt metiléndioxicsoprt. Az R^1 és R^2 csoport mindegyikének a jelentése azonban előnyösen metil-, etil-, propil-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, benziloxicsoprt, de fluor-, difluor- vagy
25 trifluormetoxicsoprt vagy 1-fluor-, 2-fluor-, 1,2-difluor-, 2,2-difluor-, 1,2,2-trifluor- vagy 2,2,2-trifluorettoxicsoprt, továbbá fluoratom vagy klóratom is lehet.

R^1 jelentése különösen előnyösen fluor- vagy klóratom, metil-, etil- vagy propilcsoport.

R^2 jelentése különösen előnyösen fluor- vagy klóratom, metil-, etil- vagy propilcsoport.

X jelentése előnyösen fenilcsoport, amely R^1 csoporttal egyszeresen helyettesített, vagy helyettesítetlen Het csoport.

Het jelentése előnyösen például helyettesítetlen 2- vagy 3-furil-, 2- vagy 3-tienil-, 1-, 2- vagy 3-pirrolil-, 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinil-, továbbá előnyösen 1,2,3-triazol-1-, -4- vagy -5-il-, 1,2,4-triazol-1-, -3- vagy -5-il-, 1,2,3-oxadiazol-4- vagy -5-il-, 1,2,4-oxadiazol-3- vagy -5-il-, 1,3,4-tiadiazol-2- vagy -5-il-, 1,2,4-tiadiazol-3- vagy -5-il- vagy 1,2,3-tiadiazol-4- vagy -5-ilcsoport.

R^4 jelentése előnyösen például egyenes vagy elágazó láncú, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport, amely 1-5 fluoratómmal vagy klóráttal helyettesített lehet, előnyösen metil-, etil-, trifluormetil-, pentafluoretil- vagy propilcsoport, továbbá előnyösebben izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butilcsoport, azonban n-pentil-, neopentil-, izopentil- vagy n-hexilcsoport is lehet. Különösen előnyös a metil-, etil-, trifluormetil-, propil-, izopropil-, butil-, n-pentil-, n-hexil- vagy a n-decilcsoport.

R⁶ jelentése előnyösen H.

az (Ia) jelű vegyületekben X jelentése fenilcsoport, amely R^1 csoporttal egyszerűen helyettesített, vagy helyettesítetlen Het csoport;

az (Ic) jelű vegyületekben R^3 jelentése COOA" általános képletű vagy COOH csoport;

az (Id) jelű vegyületekben R^4 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport, amely 1-5 fluor- vagy klóratommal helyettesített lehet;

az (Ie) jelű vegyületekben R^5 jelentése Cl vagy OH;

5 az (If) jelű vegyületekben R^6 jelentése H;

az (Ig) jelű vegyületekben X jelentése fenilcsoport, amely R^1 csoporttal egyszeresen helyettesített, vagy helyettesítetlen Het csoport,

R^1 jelentése A vagy Hal,

R^3 jelentése COOA" általános képletű vagy COOH csoport,

10 R^4 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport, amely 1-5 fluor- vagy klóratommal helyettesített lehet,

R^5 jelentése Cl vagy OH csoport,

R^6 jelentése H,

15 Het jelentése furil-, tienil-, pirrolil-, imidazolil-, piridil- vagy pirimidinilcsoport,

A és A" mindegyikének a jelentése, egymástól függetlenül, egyenes vagy elágazó láncú 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport, amely 1-5 fluor- vagy klóratommal helyettesített lehet,

Hal jelentése F, Cl vagy Br,

20 és gyógyászati lág alkalmazható származékaik, szolvátjaik és sztereoizomerjeik, ezen belül ezek bármilyen arányú keverékei.

Az (I) általános képletű vegyületeket és az előállításukhoz használt kiindulási anyagokat is önmagában ismert eljárásokkal állítjuk elő, amelyek az irodalomban le vannak írva (például a standard munkákban, mint a Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie" című sorozatban (Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), pontosabban olyan reakciókörülmények között, amelyek ismertek és amelyek az említett reakciók megvalósításához megfelelőek. Olyan variánsokat is használhatunk, amelyek önmagukban ismertek, de amelyeket a leírásban nagyobb részletességgel nem említünk.

30 Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen például az 1. reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

A rajzon az "AD" egy (II) általános képletű vegyületnek felel meg.

A HCOOH egy (III) általános képletű vegyületnek felel meg.

Ami a részleteket illeti, a (II) általános képletű vegyületeket a (III) általános képletű vegyületekkel közömbös oldószer jelenlétében vagy távollétében, körülbelül $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és körülbelül $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösen $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten reagáltatjuk.

5 Megfelelő közömbös oldószerek például a szénhidrogének, így a hexán, petroléter, benzol, toluol vagy a xilol; a klórozott szénhidrogének, például a triklóretilén, 1,2-diklóretán, szén-tetraklorid, kloroform vagy diklórmétán; az alkoholok, így a metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol- vagy a terc-butanol; az éterek, például a dietil-éter, diizopropil-éter, tetrahidrofurán
10 (THF) vagy a dioxán; a glikol-éterek, így az etilén-glikol-monometil- vagy -monoetil-éter, etilén-glikol-dimetil-éter (diglim); a ketonok, így az acetón vagy a butanon; az amidok, így az acetamid, dimetilacetamid vagy a dimetilformamid (DMF); a nitrilek, így az acetonitril; a szulfoxidok, így a dimetil-szulfoxid (DMSO); a szén-diszulfid; a karbonsavak, így a hangyasav
15 vagy az ecetsav; a nitrovegyületek, így a nitrométán vagy a nitrobenzol; az észterek, így az etil-acetát, vagy az említett oldószerek elegyei.

Az (I) általános képletű vegyületeket például az "AE" gyűrűzárásával analóg módon is előállíthatjuk, ahol "AE" egy (IV) általános képletű vegyületnek felel meg.

20 Az "AE" közbenső termékként képződik az "AD" és a hangyasav reakciójában. Az "AE"-t vagy tovább dolgozzuk egy egyedényes reakcióban, vagy elkülönítjük, és ezt követően ciklizáljuk.

Az (V) általános képletű vegyületeket és a (VI) általános képletű vegyületeket, ami a reakcióidőt, a hőmérsékletet és oldószert illeti, a (II) általános képletű vegyületek és (III) általános képletű vegyületek reakciójára leírthoz hasonló körülmények között reagáltatjuk.

Az is lehetséges továbbá, hogy egy (I) általános képletű vegyületben egy X, R^3 , R^5 és/vagy R^6 csoportot egy másik X, R^3 , R^5 és/vagy R^6 csoporttal alakítsunk például nitrocsoportok (például Raney-nikkel vagy szénhordozós
30 palládiumkatalizátor jelenlétében közömbös oldószerben, így metanolban vagy etanolban) aminocsoportokká való redukciójával, vagy cianocsoportok COOH csoportokká való hidrolizálásával. Emellett a szabad aminocsoportokat hagyományos módon, sav-klorid vagy -anhidrid alkalmazásával acilezhetjük, vagy

helyettesítetlen vagy helyettesített alkil-halogeniddel, előnyösen közömbös oldószerben, így diklórmétánban vagy tetrahidrofuránban és/vagy bázis, például trietilamin vagy piridin jelenlétében, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten alkilezhetjük.

5 Az észtercsoportokat elszappanosíthatjuk például NaOH vagy KOH alkalmazásával vízben, víz/tetrahidrofurán vagy víz/dioxán elegyben $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten. A karbonsavak például tionil-kloriddal a megfelelő karbonsav-kloridokká, és ez utóbbiak karboxamidokká alakíthatók. Ezekből ismert módon végzett vízelvonással karbonitrileket kaphatunk.

10 Gyógyászati sók és más formák

Az előzőekben leírt találmány szerinti vegyületeket végső, nem-só formájukban alkalmazhatjuk. Másrészt, a jelen találmány kiterjed ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sók formájában való alkalmazására is, amely sóformákat különböző szerves és szervetlen savakkal és bázisokkal kaphatjuk a szakterületen jól ismert eljárásokkal. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható só formáit legtöbb esetben a szokásos módon állítjuk elő. Ha az (I) általános képletű vegyület karboxilcsoportot tartalmaz, annak egy megfelelő sóját úgy képezhetjük, hogy a vegyületet egy alkalmas bázissal reagáltatjuk, így a megfelelő bázis-addíciós sót kapjuk. Ilyen bázisokra példaként 15 az alkálifém-hidroxidokat, ezen belül a kálium-hidroxidot, nátrium-hidroxidot és a lítium-hidroxidot; az alkáliföldfém-hidroxidokat, így a bárium-hidroxidot és a kalcium-hidroxidot; az alkálifém-alkoxidokat, például a kálium-etoxidot és a nátrium-propoxidot; és a különböző szerves bázisokat, így a piperidint, dietanolamint és az N-metilglutamint említjük. A találmány körébe tartoznak az 20 (I) általános képletű vegyület alumíniumsói is. Bizonyos (I) általános képletű vegyületek esetében savaddíciós sókat képezhetünk oly módon, hogy ezeket a vegyületeket gyógyászatilag elfogadható szerves és szervetlen savakkal, például hidrogén-halogenidekkel, így hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal vagy hidrogén-jodiddal; más ásványi savakkal, amelyeknek megfelelő sók a szulfát, 25 nitrát, foszfát és hasonló sók; és alkil- és monoarilszulfonsavakkal, így etánszulfonsavval, benzolszulfonsavval; és más szerves savakkal kezeljük, amelyeknek megfelelő sók az acetát, tartarát, maleát, szukcinát, citrát, benzoát, szalicilát, aszkorbát sók. Az előzőekkel összhangban az (I) általános képletű 30

vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói többek között, de nem kizárólag, a következők: acetát, adipát, alginát, arginát, aszpartát, benzoát, benzolszulfonát (bezilát), biszulfát, biszulfít, brómide, butirát, kamforát, kámforszulfonát, kaprilát, klóride, klórbenzoát, citrát, ciklopentánpropionát, diglükonát, dihidrogénfoszfát, dinitrobenzoát, dodecilszulfát, etánszulfonát, fumarát, galakterát (nyálkasavból), galakturonát, glükohéptanoát, glükonát, glutamát, glicerofoszfát, hemiszukcinát, hemiszulfát, heptanoát, hexanoát, hippurát, hidrokloride, hidrobromide, hidrojodide, 2-hidroxi-etánszulfonát, jodide, izetionát, izobutirát, laktát, laktobionát, malát, maleát, malonát, mandelát, metafoszfát, metánszulfonát, metilbenzoát, monohidrogénfoszfát, 2-naftalinszulfonát, nikotinát, nitrát, oxalát, oleát, pamoát, pektinát, perszulfát, fenilacetát, 3-fenilpropionát, foszfát, foszfonát, ftalát.

A találmány szerinti vegyületek bázissal alkotott sói közé tartoznak továbbá, de nem kizárólag, az alumínium-, ammónium-, kalcium-, réz-, vas(III)-, vas(II)-, lítium, magnézium-, mangán(III)-, mangán(II)-, kálium-, nátrium- és cinksók. Ezen említett sók közül előnyös az ammóniumsó; az alkálifém nátrium- és káliumsó, és az alkáliföldfém kalcium- és magnéziumsó. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható szerves, nem-toxikus bázisokkal alkotott sói többek között, de nem kizárólag, a primer, szekunder és terciár aminok sói, helyettesített aminok, ezen belül a természetben előforduló helyettesített aminok, gyűrűs aminok és bázikus ioncserélőgyanták sói, például az arginin, betain, koffein, klórprokain, kolin, N,N-dibenziletildiamin (benzatin), diciklohexilamin, dietanolamin, dietilamin, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamin, etildiamin, N-etilmorfolin, N-etilpiperidin, glükamin, glükozamin, hisztidin, hidrabamin, izopropilamin, lidokain, lizin, meglumin, N-metil-D-glükamin, morfolin, piperazin, piperidin, poliamingyanták, prokain, purinok, teobromin, trietanolamin, trietilamin, trimetilamin, tripropilamin és a trisz(hidroximetil)etilamin (trometamin) sók.

A jelen találmány szerinti olyan vegyületek, amelyek bázikus nitrogéntartalmú csoportokat hordoznak, 1-4 szénatomos alkil-halogenidekkel, például metil-, etil-, izopropil- és terc-butil-kloriddal, -bromiddal és -jodiddal; di(1-4 szénatomos alkil)-szulfátokkal, például dimetil-, dietil- és diamil-szulfáttal; 10-18 szénatomos alkil-halogenidekkel, például decil-, dodecil-, lauril-, mirisztil-

és sztearil-kloriddal, -bromiddal és -jodiddal; és aril(1-4 szénatomos alkil)-halogenidekkel, például benzil-kloriddal és fenetil-bromiddal kvaternerizálhatók. Az ilyen sók mind vízben, mind olajban oldódó találmány szerinti vegyületek előállítását teszik lehetővé.

5 Az előzőekben említett előnyös gyógyászati sók többek között, de nem kizárólag, az acetát-, bezilát-, citrát-, fumarát-, glükonát-, hemiszukcinát-, hipurát-, hidroklorid-, hidrobromid-, izetionát-, mandelát-, meglumin-, nitrát-, oleát-, foszfónát-, pivalát-, nátriumfoszfát-, sztearát-, szulfát-, szulfoszalicilát-, tartrát-, tiomalát-, tozilát vagy trometamin-sók.

10 Az (I) általános képletű bázikus vegyületek savaddíciós sóit úgy állítjuk elő, hogy a szabad bázist a kívánt sav megfelelő mennyiségével hozzuk érintkezésbe, így a sót hagyományos módon kapjuk. A szabad bázist a szokásos módon úgy regenerálhatjuk, hogy a só formát egy bázissal hozzuk érintkezésbe, és ezután a szabad bázist elkülönítjük. A szabad bázis formák bizonyos mértékben különböznek a megfelelő só formáktól egyes fizikai tulajdonságokat, például a poláris oldószerekben való oldhatóságukat tekintve; egyébként azonban, a jelen találmány céljaira, a sók ekvivalensek a nekik megfelelő bázis formákkal.

20 Amint már említettük, az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható bázisaddíciós sóit fémekkel vagy aminokkal, így alkálifémekkel és alkáliföldfémekkel vagy szerves aminokkal képezzük. Előnyös fém a nátrium, kálium, magnézium és a kalcium. Előnyös szerves amin az N,N'-dibenziletíldiamin, a klórprokain, a kolin, a dietanolamin, az etíldiamin, az N-metil-D-glükamin és a prokain.

25 A jelen találmány szerinti savas vegyületek bázisaddíciós sóit úgy állítjuk elő, hogy a szabad sav formát a kívánt bázis megfelelő mennyiségével hozzuk érintkezésbe, így a sót hagyományos módon kapjuk. A szabad savat szokásos módon úgy regenerálhatjuk, hogy a só formát egy savval hozzuk érintkezésbe, és a szabad sav formát elkülönítjük. A szabad sav formák bizonyos mértékben eltérnek a nekik megfelelő sóformáktól fizikai tulajdonságaikban, például poláris oldószerekben való oldhatóságukban; egyébként azonban, a jelen találmány céljait tekintve, a sók ekvivalensek a megfelelő szabad sav formákkal.

30

Ha egy találmány szerinti vegyület egynél több csoportot tartalmaz, amely ilyen típusú, gyógyászatilag elfogadható só képzésére képes, a találmány kiterjed a többszörös sókra is. Jellemző többszörös só forma például, de nem kizárólag, a bitartarát-, diacetát-, difumarát-, dimeglumin-, difoszfát-, dinátrium- és a trihidrokloridsó.

Az előzőek alapján látható, hogy a "gyógyászatilag elfogadható só" kifejezés a jelen összefüggésben olyan hatóanyagot jelent, amely egy (I) általános képletű vegyületet egy sója formájában tartalmaz, közelebbről ha ez a só forma a hatóanyagnak javított farmakokinetikai tulajdonságokat kölcsönöz a hatóanyag szabad formájához vagy a hatóanyag bármilyen más só formájához viszonyítva, amelyet korábban már használtak. A hatóanyag gyógyászatilag elfogadható só formája lehet, hogy első alkalommal biztosítja a hatóanyag egy olyan, kívánatos farmakokinetikai tulajdonságát, amellyel az korábban nem rendelkezett, és ennek a hatóanyagnak a farmakodinámiájára a testben kifejtett terápiás hatékonyság vonatkozásában még pozitív hatást is gyakorolhat.

A hatóanyag farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt előnyös hatás megnyilvánulhat például abban a módban, ahogy a hatóanyag a sejtmembránon átjut, ami viszont közvetlenül és pozitívan hathat ezen hatóanyagnak a felszívódására, eloszlására, biotranszformációjára és kiválasztására. Noha a gyógyászati készítmény adagolásának módja fontos, és különböző anatómiai, fiziológiai és patológiai tényezők döntően befolyásolhatják a biológiai hasznosíthatóságot, a hatóanyag oldhatósága általában azon adott só típusától függ, amelyet alkalmazunk. Ezen túlmenően a szakember számára világos, hogy a hatóanyag vizes oldata biztosítja a hatóanyagnak a kezelt beteg testébe való leggyorsabb felszívódását, míg a lipid oldatok és szuszpenziók, valamint a szilárd dózisformák adagolása a hatóanyag kevésbé gyors felszívódását eredményezi.

Egy (I) általános képletű hatóanyag orális bevétele az adagolás legelőnyösebb módja biztonsági, kényelmi és gazdasági okokból, azonban az ilyen típusú orális dózisformák felszívódását hátrányosan érinthetik olyan fizikai tulajdonságok, mint a polaritás, a gyomor-bél nyálkahártyájának irritációja által okozott hányás, az emésztő enzimek és alacsony pH okozta lebomlás, rendellenes felszívódás vagy propulzió étel vagy más gyógyszerek jelenlétében, és a nyálkahártyák enzimek, a bélflóra vagy a máj révén való lebomlás. A hatóanyag kü-

lönböző gyógyászati sók formájában való formulálása hatékony lehet az előzőekben említett egy vagy több probléma megoldásában vagy enyhítésében az orális dózisformák felszívódását illetően.

Egy az itt leírt eljárásokkal előállított (I) általános képletű vegyületet a reakcióelegyből, amelyben végül előállítjuk, bármilyen kívánt, szokásos módon elkülöníthetjük, amelyet a szerves szintézisben jártas kémikus ismer. Az elkülönített vegyületeket ismert eljárásokkal tisztíthatjuk. Különböző eljárásokat és technikákat, többek között például desztillációt, átkristályosítást, oszlopkromatográfiát, ioncserélő kromatográfiát, gélkromatográfiát, affinitás kromatográfiát, preparatív vékonyréteg-kromatográfiát és oldószeres extrakciót alkalmazhatunk az elkülönítésre és tisztításra.

Sztereoizomerek

Egy (I) általános képletnek megfelelő szerkezetű vegyület lehet olyan természetű, hogy a vegyületet alkotó atomok képesek térben két vagy több módon elrendeződni, annak ellenére, hogy vegyértékkötésük azonos. Ennek következtében ezek a vegyületek sztereoizomerek alakjában léteznek. A cisz/transz izomeria csak egyik típusa a sztereoizomériának. Ha a sztereoizomerek egymásnak képei és tükörképei, amelyek egymással fedésbe nem hozhatók, akkor azok enantiomerek, amelyeknek kiralitásuk van, mert az őket alkotó szerkezetben egy vagy több aszimmetriás szénatom van jelen. Az enantiomerek optikailag aktívak, és ezért megkülönböztethetők, mivel a polarizált fény síkját azonos mértékben forgatják el, azonban ellentétes irányokban.

Ha egy (I) általános képletű vegyületben két vagy több aszimmetriás szénatom van jelen, két lehetséges konfiguráció létezik mindegyik ilyen szénatomnál. Ha például két aszimmetriás szénatom van jelen, négy lehetséges sztereoizomer létezik. Emellett, ezen lehetséges négy sztereoizomer hat lehetséges sztereoizomerpárra osztható, amelyek egymástól különböznek. Ahhoz, hogy egy molekula-pár, ahol a molekulák egynél több aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, enantiomer legyen, a molekuláknak mindegyik aszimmetriás szénatomnál eltérő konfigurációval kell rendelkezniük. Azok a párok, amelyek nem enantiomerek, egy eltérő sztereokémiai viszonyban vannak, amely diasztereomer viszonyként ismert. Azokat a sztereoizomereket, amelyek nem

enantiomerek, diasztereoizomereknek, vagy gyakrabban diasztereomereknek nevezik.

Az (I) általános képletű vegyületek sztereoisomeriájának mindezen jól ismert vonatkozásai a jelen találmány részét képezik. A jelen találmány ezért magában foglalja az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek sztereoisomerek, és ha ezek enantiomerek, akkor az egyes enantiomereket, ezen enantiomerek racém elegyeit, és mesterséges, azaz szintetikus keverékeit is, amelyek ezeket az enantiomereket a racém elegyben megfigyelt aránytól eltérő arányban tartalmazzák. Ha egy (I) általános képletű vegyületnek olyan sztereoisomerjei vannak, amelyek diasztereomerek, ez a vegyület magában foglalja az egyes diasztereomereket, valamint ezen diasztereomerek közül bármely kettőnek vagy többnek bármilyen kívánt arányú keverékeit.

A következők magyarázatként szolgálnak: ha egyetlen aszimmetriás szénatom létezik az (I) általános képletű vegyületben, és ennek eredményeként a vegyületnek (-)(R) és (+)(S) enantiomerjei vannak, akkor ez a vegyület magában foglalja az összes gyógyászatilag elfogadható só formát, prodrug formát és metabolitot, amely terápiásan hatásos, és a későbbiekben leírt betegségek és állapotok kezelésére vagy megelőzésére használható. Ha egy (I) általános képletű vegyület (-)(R) és (+)(S) enantiomerek formájában létezik, ez a vegyület magában foglalja a (+)(S) enantiomert önmagában és az (-)(R) enantiomert önmagában, ha az összes terápiás hatás, lényegében az összes terápiás hatás vagy a terápiás hatásnak túlnyomó része csak ezen enantiomerek egyikéhez kötődik, vagy a nemkívánt mellékhatások csak ezen enantiomerek egyikéhez kötődnek. Ha lényeges különbség nincs a két enantiomer biológiai tulajdonságai között, ez az (I) általános képletű vegyület együtt foglalja magában a (+)(S) enantiomert és a (-)(R) enantiomert racém elegyként vagy nem racém elegyként, bármilyen kívánt arányú keverékként.

Egy (I) általános képletű vegyület egy enantiomer párjának vagy enantiomer-készletének - ha jelen van - a fajlagos biológiai hatásai és/vagy fizikai és kémiai tulajdonságai nyilvánvalóvá tehetik ezen enantiomerek bizonyos arányokban való alkalmazását egy végső terápiás termék előállítására. A következő szemléltetésként szolgál: ha egy pár enantiomer létezik, az enantiomereket 90 % (R) - 10 % (S), 80 % (R) - 20 % (S), 70 % (R) - 30 % (S),

60 % (R) - 40 % (S), 50 % (R) - 50 % (S), 40 % (R) - 60 % (S), 30 % (R) - 70 % (S), 20 % (R) - 80 % (S) és 10 % (R) - 90 % (S) arányban használhatjuk. Miután az (I) általános képletű vegyület különböző enantiomerjeinek - ha ilyenek léteznek - a tulajdonságait értékeltük, a bizonyos kívánt tulajdonságokkal rendelkező egy vagy több ilyen enantiomernek a megfelelő mennyiségeit, amelyek a végső terápiás terméket alkotják, egyszerűen meghatározhatjuk.

Izotópok

Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozóknak tekintjük a vegyületek izotóppal jelzett formáit is. Egy (I) általános képletű vegyület izotóppal jelzett formája azonos magával a vegyülettel, attól a tényről eltekintve, hogy a vegyületben egy vagy több atomot olyan atommal vagy atomokkal helyettesítettünk, amely(ek)nek atomtömege vagy tömegszáma eltér attól az atomtömeg-től vagy tömegszámtól, amely általában a természetben előfordul. A kereskedelemben könnyen hozzáférhető izotópokra, amelyek az (I) általános képletű vegyületekbe jól ismert módszerekkel beépíthetők, példaként a hidrogén, szén, nitrogén, oxigén, foszfor, fluor és klór izotópjait, így a ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F és ^{36}Cl izotópokat említjük. Egy olyan (I) általános képletű vegyület, a vegyület prodrugja vagy bármelyikük gyógyászatilag elfogadható sója, amely az említett izotópok közül és/vagy más atomok más izotópjai közül egyet vagy többet tartalmaz, a jelen találmány részét képezi. Egy izotóppal jelzett (I) általános képletű vegyületet számos előnyös módon alkalmazhatunk. Egy izotóppal jelzett (I) általános képletű vegyület, például amelybe egy radioizotópot, így ^3H vagy ^{14}C izotópot foglaltunk, gyógyszerként és/vagy szubsztrát szöveteloszlási meghatározásokban használható. Ezek a radioizotópok, azaz a trícium (^3H) és a szén-14 (^{14}C), különösen előnyösek, mivel ezeket könnyen elő lehet állítani és kiválóan ki lehet mutatni. Nehezebb izotópoknak, például deuteriumnak (^2H) az (I) általános képletű vegyületbe való foglalása terápiás előnyökkel jár az ilyen izotóppal jelzett vegyület nagyobb metabolikus stabilitása miatt. A nagyobb metabolikus stabilitás közvetlenül megnövekedett *in vivo* felezési időt vagy kisebb dózisokat eredményez, ami a legtöbb esetben a jelen találmány egy előnyös megvalósítási módját képviselné. Egy izotóppal jelzett (I) általános képletű vegyületet általában a reakcióvázlatokon és a hozzá kapcsolódó leírásban, a jelen leírás kísérleti részében és előál-

lítási részében bemutatott eljárásokkal állíthatunk elő, oly módon, hogy egy izotóppal nem jelzett reaktánst egy könnyen hozzáférhető, izotóppal jelzett reaktánssal helyettesítünk.

Deuteriumot (^2H) azért is belefoglalhatunk egy (I) általános képletű vegyületbe, hogy a primer kinetikai izotóp effektussal manipuláljuk a vegyület oxidatív metabolizmusát. A primer kinetikai izotóp effektus a kémiai reakció sebességének megváltozása, amit az izotópok magjának cseréje eredményez, amelyet viszont az izotópcseré után a kovalens kötés kialakításához szükséges alapállapot energiákban bekövetkezett változás okoz. A nehezebb izotópok cseréje rendszerint csökkenti ezt az alapállapot energiát, amely egy kémiai kötéshez szükséges, és így csökkenti egy sebesség-meghatározó kötés felhasadásának a sebességét. Ha a vegyértékkötés felhasadása egy sok terméket eredményező reakció koordinátája mentén egy nyeregpontrégióban vagy annak közelében történik, a termékeloszlási arányok lényegesen megváltoztathatók. Magyarázatként: ha a deutérium egy szénatomhoz egy nem-kicserélhető helyzetben kapcsolódik, a sebességkülönbségek aránya k_M/k_D jellemzően 2-7. Ha ezt a sebességkülönbséget sikeresen alkalmazzuk egy olyan (I) általános képletű vegyületre, amely oxidációra érzékeny, ennek a vegyületnek az *in vivo* profilját nagy mértékben módosíthatjuk, és eredményként javított farmakokinetikai tulajdonságokat kapunk.

Amikor a szakember terápiás szerek felfedezésén és kifejlesztésén dolgozik, megkísérli a farmakokinetikai paraméterek optimalizálását a kívánatos *in vitro* tulajdonságok megtartása mellett. Ésszerű feltételezni, hogy számos vegyület, amelynek rossz a farmakokinetikai profilja, érzékeny az oxidatív metabolizmusra. *In vitro* máj mikroszomális meghatározások, amelyek jelenleg rendelkezésre állnak, értékes információt szolgáltatnak az ilyen típusú oxidatív metabolizmus lefolyásáról, ami viszont lehetővé teszi az olyan (I) általános képletű deuterált vegyületek racionális tervezését, amelyek javított stabilitással rendelkeznek, mivel ellenállnak az ilyen oxidatív metabolizmusnak. Ezáltal az (I) általános képletű vegyületek farmakokinetikai profiljában szignifikáns javulások érhetők el, és mennyiségileg az *in vivo* felezési idő ($t/2$), a maximális terápiás hatáshoz ($C_{\max}$) szükséges koncentráció, a dózis-válasz görbe alatti terü-

let (AUC) és az F megnövekedése; és a kiürülés (clearance), a dózis és az anyagköltségek csökkenése formájában fejezhetők ki.

Az itt leírtak az előzőekben említetteket szemléltetik: egy (I) általános képletű vegyületnek több potenciális helye van, ahol az oxidatív metabolizmus támadhat, ilyenek például a benziles hidrogénatomok és egy nitrogénatomhoz kötött hidrogénatomok; ezekből a vegyületekből analógok sorozatát készítjük el, amelyekben a hidrogénatomok különböző kombinációit deutériumatomokra cseréljük, úgy, hogy ezen hidrogénatomok legtöbbjét vagy mindegyiket deutériumatomokkal helyettesítjük. A felezési idő meghatározások lehetővé teszik annak az előnyös és pontos meghatározását, hogy milyen mértékben javult az oxidatív metabolizmussal szembeni rezisztencia. Ily módon meghatározzuk, hogy az eredeti vegyület felezési ideje akár 100 %-kal is meghosszabbítható az ilyen típusú deutérium/hidrogén csere révén.

Egy (I) általános képletű vegyületben a deutérium/hidrogén cserét a kiindulási vegyület metabolit-spektrumának kedvező módosítására is használhatjuk, annak érdekében, hogy csökkentsük vagy elimináljuk a nemkívánt toxikus metabolitokat. Ha egy toxikus metabolit például egy oxidatív szén/hidrogén (C-H) kötés felhasadásán keresztül képződik, joggal feltelezhetjük, hogy a deuterált analóg nagy mértékben fogja csökkenteni vagy meg fogja szüntetni a nemkívánt metabolit képződését, mégha az adott oxidáció nem egy sebesség-meghatározó lépés is. A deutérium-hidrogén cserével kapcsolatos további, a technika állásához tartozó információt például a következő irodalmi helyeken találunk: Hanzlik és munkatársai, J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990; Reider és munkatársai, J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987; Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985; Gillette és munkatársai, Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994; és Jarman és munkatársai, Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993.

Terápiás alkalmazások

A találmány a továbbiakban az (I) általános képletű vegyületek szívizombetegségek kezelésére való alkalmazására vonatkozik.

A koszorúér szívbetegség a leggyakoribb halál-ok a nyugati világban. Ha a koszorúér kritikusan beszűkül, a lecsökkenő véráram szívizom-iszkémiát okozhat. A reperfüzió kezdeményezése, az előző iszkémiás periódus súlyosságától függően, a szívizom reverzibilis vagy irreverzibilis károsodását okozza,

amelyre hosszú ideig tartó depresszió vagy az összehúzódnási funkció irreverzibilis elvesztése jellemző. Az érintett szívizomterület méretétől függően akut vagy krónikus szívelégtelenség fejlődhet ki.

Az előzőekben említett eset egy speciális klinikai problémája a PTCA-val végzett, kezdetben sikeres reperfúzió után, még akár stent (tágító) beültetését követően is, trombolízis vagy egy aorta-szívkoszorú bypass transzplantáció után kifejlődő resztenózis. Kísérleti állatokkal végzett vizsgálatok és klinikai vizsgálatok bizonyítják, hogy az előzőekben említett szívbetegségekben, azaz magában a koszorúér szívbetegségben, reverzibilis vagy irreverzibilis miokardiális iszkémia/reperfúziós károsodás, akut vagy krónikus szívelégtelenség és resztenózis, ezen belül az "in-stent" resztenózis és a "stent-in-stent" resztenózis esetében döntő szerepe van a gyulladásos folyamatoknak. Ezekben a gyulladásos folyamatokban rezidens és támadó makrofágok, valamint neutrofilek, és TH₁ és TH₂ helper sejtek vesznek részt. Ez a leukocita válasz váltja ki a karakterisztikus citokin-összetételt, amelyben TNF- α , IL-1 β , IL-2 és IL-6, valamint IL-10 és IL-13 található (Pulkki K. J.: Cytokines and cardiomyocyte death. *Ann. Med.* **1997** 29: 339-343; Birks E. J. és Yacoub M. H.: The role of nitric oxide and cytokines in heart failure. *Coron. Artery Dis.* **1997** 8: 389-402).

Ezen anyagok képződését miokardiális iszkémiától szenvedő humán betegekben kimutatták. Az állati modellek azt mutatják, hogy a citokintermelés összefüggésben van a perifériás makrofágok és neutrofilek támadásával, ami lehetővé teszi a károsodásnak a még érintetlen szívizomra való áttérjedését.

A citokin válaszban a fő tényező azonban a TNF- α , amely egyesíti a gyulladásos és pro-apoptotikus válaszokat, és emellett közvetlen negatív ionotrop hatással van a szívizomsejtekre (Ceconi C., Curello S., Bachetti T., Corti A., Ferrari R.: Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for the new millennium. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **1998** 41: 25-30.

Mann D. L.: The effect of tumor necrosis factor-alpha on cardiac structure and function: a tale of two cytokines. *J. Card. Fail.* **1996** 2: S165-S172.

Squadrito F., Altavilla D., Zingarelli B. és munkatársai: Tumor necrosis factor involvement in myocardial ischaemia-reperfusion damage. *Eur. J. Pharmacol.* **1993** 237: 223-230).

A miokardiális infarktus állat modelljeiben kimutatták, hogy a reperfúziós fázis alatt a TNF- α gyorsan szabadul fel (Herskowitz A., Choi S., Ansari A. A., Wesselingh S.: Cytokine mRNA expression in postishemic/reperfused myocardium. *Am. J. Pathol.* **1995** 146: 419-428) és hogy a gyógyszerek, így a dexamethason (Arras M., Strasser R., Mohri M. és munkatársai: Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac microembolisation and is antagonised by cyclosporine. *Basic Res. Cardiol.* **1998** 93: 97-107), cyclosporin A (Arras M., Strasser R., Mohri M. és munkatársai: Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac microembolisation and is antagonised by cyclosporine. *Basic Res. Cardiol.* **1998** 93: 97-107; Squadrito F., Altavilla D., Squadrito G. és munkatársai: Cyclosporin-A reduces leukocyte accumulation and protects against myocardial ischaemia reperfusion damage in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **1999** 364: 159-168) vagy clorichromen (Squadrito F., Altavilla D., Zingarelli B. és munkatársai: The effect of clorichromene, a coumarine derivative, on leukocyte accumulation, myocardial necrosis and TNF-alpha production in myocardial ischaemia-reperfusion damage. *Life Sci.* **1993** 53: 341-355) védő hatását a keringő TNF- α csökkenése kíséri.

Az (I) általános képletű PDE VII gátlók a makrofág- és T-sejt citokin-termelés potenciális antagonistái. Gátolják a T-sejtek proliferációját is. A PDE VII gátlása ezért jótékony hatással lehet a szívizombetegségekre, amelyek okozati összefüggésben vannak a citokin-termeléssel és a gyulladásos folyamatokkal.

A találmány célja volt olyan vegyületek új, potenciális alkalmazásának megtalálása, amelyek értékes tulajdonságokkal rendelkeznek, különösen amelyek gyógyszerek előállítására használhatók.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és sóik egyaránt rendkívül értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek és a szívizombetegségek kezelésében jól tolerálhatók.

A találmány előnyösen (I) általános képletű vegyületek alkalmazását ajánlja szívizombetegségek kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására, ahol ezeknek a szívizombetegségeknek gyulladásos és immunológiai sajátosságai vannak.

A találmány legelőnyösebben az (I) általános képletű vegyületek koszorú-ér szívbetegség, reverzibilis vagy irreverzibilis miokardiális iszkémia/reperfúziós károsodás, akut vagy krónikus szívelégtelenség és resztenózis, ezen belül in-stent resztenózis és stent-in-stent resztenózis kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására való alkalmazását ajánlja.

A találmány előnyösen (I) általános képletű vegyületek alkalmazását ajánlja a következő betegségek, patológiai rendellenességek vagy állapotok közül egynek vagy többnek a kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszer előállítására:

asztma, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például atópiás asztma, nem-atópiás asztma, allergiás asztma, atópiás, hörgő-, IgE-közvetített asztma, hörgőasztma, eredeti asztma, valódi asztma, pato-fiziológiai zavarok által okozott inherens asztma, környezeti tényezők által okozott exogén asztma, ismeretlen vagy nem nyilvánvaló ok által kiváltott eredeti asztma, nem-atópiás asztma, hörghurutos asztma, emphysemás asztma, testgyakorlás által kiváltott asztma, foglalkozási asztma, bakteriális, gomba-, protozoa- vagy vírusos fertőzés által kiváltott fertőző asztma, nem-allergiás asztma, kezdődő asztma vagy nehezen lélegző csecsemő szindróma;

krónikus vagy akut hörgőszűkület, krónikus hörghurut, kis légúti elzáródás és emphysema;

elzáródásos vagy gyulladásos légúti betegségek, bármilyen típusúak, etiológiájúak vagy patogenezisűek, például elzáródásos vagy gyulladásos légúti betegség, például asztma, pneumoconiosis, krónikus eosinophiles tüdőgyulladás, krónikus elzáródásos pulmonális betegség (COPD), COPD, amely krónikus hörghuruttal, pulmonális emphysemával vagy nehézlégzéssel társul, COPD, amelyre irreverzibilis, progresszív légút-elzáródás jellemző, adult respiratory distress syndrome (ARDS) vagy légúti hiper-reaktivitás fokozódása más gyógyszeres terápia következtében;

pneumoconiosis, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például aluminosis vagy bauxit-munkás betegség, anthracosis vagy bányász-asztma, asbestosis vagy gőzvezeték-szerelő asztma, chalicosis vagy mész-pneumoconiosis, ptilosis, amelyet a strucc tollából származó por belégzése okoz, siderosis, amelyet vasrészecskék belégzése vált ki, silicosis vagy daráló-

-munkás betegség, byssinosis vagy gyapotpor asztma és talkumbelégzéses pneumoconiosis;

hörghurut, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például akut bronchitis (hörghurut), akut gége-légcsövi bronchitis, arachidines bronchitis, hurutos bronchitis, croupos bronchitis, száraz bronchitis, fertőző asztmás bronchitis, produktív bronchitis, staphylococcus vagy streptococcus által okozott bronchitis vagy vezikuláris bronchitis;

bronchiectasia, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például hengeres bronchiectasia, betokolódott bronchiectasia, orsóalakú bronchiectasia, kapillárisos bronchiectasia, cisztás bronchiectasia, száraz bronchiectasia és tüszős bronchiectasia,

szezonális allergiás nátha vagy több éven át tartó allergiás nátha, vagy sinusitis (melléküreggyulladás), bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például gennyes vagy nem-gennyes sinusitis, akut vagy krónikus sinusitis és rostacsonti, frontális, maxilláris vagy sphenoidalis sinusitis;

reumaszerű ízületi gyulladás, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például akut ízületi gyulladás, akut köszvényes ízületi gyulladás, krónikus gyulladásos ízületi gyulladás, degeneratív ízületi gyulladás, fertőző ízületi gyulladás, Lyme ízületi gyulladás, proliferatív ízületi gyulladás, pszoriázisos ízületi gyulladás és csigolya-ízületi gyulladás;

köszvény, és gyulladást kísérő láz és fájdalom;

eozinofillel kapcsolatos patológiai rendellenesség, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például eosinophilia, pulmonális infiltrációs eosinophilia, Löffler-szindróma, krónikus eozinofil tüdőgyulladás, trópusi pulmonális eosinophilia, bronchopulmonaris aspergillosis, aspergilloma, eozinofileket tartalmazó granulomák, allergiás granulomás érgyulladás (angiitis) vagy Churg-Strauss szindróma, polyarteritis nodosa (PAN) és szisztémás nekrotizáló érgyulladás (vasculitis);

atópiás bőrgyulladás, allergiás bőrgyulladás vagy allergiás vagy atópiás ekcéma;

csalánkiütés, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például immun-közvetített csalánkiütés, komplement-közvetített csalánkiütés, urticariogén anyag által kiváltott csalánkiütés, fizikai inger által kiváltott csa-

lánkiütés, stressz által kiváltott csalánkiütés, idiopátiás csalánkiütés, akut csalánkiütés, krónikus csalánkiütés, angioedema, kolinerg csalánkiütés, hideg csalánkiütés az autoszomális domináns formában vagy a szerzett formában, kon-takt csalánkiütés, Quincke-oedema vagy papulás csalánkiütés;

5 kötőhártyagyulladás, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, vagy ibolyántúli fény okozta kötőhártyagyulladás, akut hurutos kötőhártyagyulladás, akut ragályos kötőhártyagyulladás, allergiás kötőhártyagyulladás, atópiás kötőhártyagyulladás, krónikus hurutos kötőhártyagyulladás, gennyes kötőhártyagyulladás vagy tavaszi kötőhártyagyulladás;

10 uveitis, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például az uvea egészének vagy részének gyulladása, elülső uveitis, szivárványhártyagyulladás, sugártestgyulladás, szivárványhártya-sugártest-gyulladás, granulomás uveitis, nem-granulomás uveitis, szemlencse-antigén uveitis, hátsó uveitis, érhártyagyulladás vagy érhártya-retinagyulladás;

15 pszoriázis;

 sclerosis multiplex, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például primer progresszív sclerosis multiplex vagy kiújuló remittens sclerosis multiplex;

 autoimmun/gyulladásos betegségek, bármilyen típusúak, etiológiájúak
20 vagy patogenezisűek, például autoimmun hematológiai rendellenességek, hemolitikus vérszegénység, aplasiás vérszegénység, tiszta vörös sejt vérszegénység, idiopátiás thrombocytopeniás purpura, szisztémás lupus erythematosus, polichondritis, scleroma, Wegner-granulomatosis, dermatomyositis, krónikus aktív májgyulladás, myasthenia gravis, Stevens-
25 Johnson szindróma, idiopátiás sprue, autoimmun gyulladásos bélbetegségek, fekélyesedő vastagbélgyulladás, Crohn-betegség, endokrin szembetegség, Grave-betegség, sarcoidosis, fogmedencegyulladás, krónikus túlérzékenységi helyi tüdőgyulladás, primer epecirrhosis, fiatalkori diabetes vagy 1 típusú diabetes mellitus, elülső uveitis, granulomás vagy hátsó uveitis,
30 keratoconjunctivitis sicca, járványos szaru- és kötőhártyagyulladás, diffúz interstitialis pulmonaris fibrózis vagy interstitialis tüdőfibrózis, idiopátiás tüdőfibrózis, cisztás fibrózis, pszoriázisos ízületi gyulladás, glomerulonephritis nephrosisos szindrómával vagy a nélkül, akut glomerulonephritis, idiopátiás

nephrosisos szindróma, minimális változású nephropathia, gyulladásos/hiperproliferatív bőrbetegségek, pszoriázis, atópiás bőrgyulladás, kontakt bőrgyulladás, allergiás kontakt bőrgyulladás, jóindulatú örökletes pemphigus, pemphigus erythematosus, pemphigus foliaceus vagy pemphigus vulgaris;

5 idegen transzplantátum kilökődésének megelőzése szervátültetést követően;

gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease, IBD), bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például fekélyesedő vastagbélgyulladás (ulcerative colitis, UC), kollagén vastagbélgyulladás, colitis polyposa, falon átterjedő vastagbélgyulladás vagy Crohn-betegség (Crohn's disease, CD);

10 szepszises sokk, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például veseelégtelenség, akut veseelégtelenség, cachexia, maláriás cachexia, hipofízis cachexia, uraemiás cachexia, szív-cachexia, cachexia suprarenalis vagy Addison-betegség, rákos cachexia vagy humán immunhiány vírus (HIV) által

15 okozott fertőzés következtében kialakult cachexia;

májkárosodás;

pulmonalis magas vérnyomás és hypoxia által kiváltott pulmonalis magas vérnyomás;

20 csontvesztéses betegségek, primer csonttritkulás és szekunder csonttritkulás;

a központi idegrendszer patológiás rendellenességei, bármilyen típusúak, etiológiájúak vagy patogenezisűek, például depresszió, Parkinson-betegség, tanulási és memóriagyengülés, retardált dyskinesia, drogfüggőség, arterioszlerózis dementia vagy a Huntington-kórt, Wilson-betegséget,

25 paralytic agitans-t és a thalamus-sorvadásokat kísérő dementiák;

fertőzések, különösen vírusos fertőzések, ahol ezek a vírusok fokozzák a gazdájukban a TNF- α termelést és ahol ezek a vírusok érzékenyek a gazdáikban a TNF- α "up-regulációjára", úgyhogy ez a replikációjukat vagy más életaktivitásukat károsan érinti, ezen belül a HIV-1, HIV-2 és HIV-3, a

30 citomegalovírus, CMV, influenza, adenovírusok vagy a Herpes vírusok, ezen belül a Herpes zoster és a Herpes simplex által okozott fertőzések;

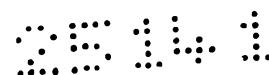
élesztő- és gombafertőzések, ahol ezek az élesztők és gombák érzékenyek a TNF- α általi "up-regulációra" vagy a TNF- α termelést váltanak ki gazdáik-

ban, például gomba által okozott agyhártyagyulladás, különösen amikor a szisztémás élesztő- és gombafertőzések kezelésére választott más gyógyszerekkel, többek között, de nem kizárólag, polymycinekkel, például polymycin B-vel, imidazolokkal, például clotrimazollal, econazollal, miconazollal és ketoconazollal, triazolokkal, például fluconazollal és itranazollal, és amphotericinekkel, például amphotericin B-vel és liposzomális amphotericin B-vel együtt adagolják;

iszkémiás-reperfúziós károsodás, autoimmun diabetes, retinás autoimmunitás, krónikus limfocitás leukémia, HIV fertőzések, lupus erythematosus, vese- és húgyvezeték-betegség, húgy-ivarszervi és gyomor-bél rendellenességek és prosztatabetegségek.

Közelebbről, az (I) általános képletű vegyületek alkalmasak (1) gyulladásos betegségek és állapotok, ezen belül izületgyulladás, reumaszerű ízületi gyulladás, reumaszerű csigolyagyulladás, csont-ízületi gyulladás, gyulladásos bélbetegség, fekélyesedő vastagbélgyulladás, krónikus glomerulonephritis, bőrgyulladás és Crohn-betegség, (2) légúti betegségek és állapotok, ezen belül asztma, akut légzési nehézség szindróma (acute respiratory distress syndrome, ARDS), krónikus pulmonális gyulladásos betegség, bronchitis (hörghurut), krónikus elzáródásos légúti betegség és silicosis, (3) fertőzőes betegségek és állapotok, ezen belül szepszis, szepszises sokk, endotoxin sokk, Gram-negatív szepszis, toxikus sokk szindróma, láz és myalgia, amelyeket bakteriális, vírusos vagy gombafertőzés okoz, és influenza (4) immunbetegségek és állapotok, ezen belül autoimmun diabetes, szisztémás lupus erythematosus, GvH reakció, idegen transzplantátumok kilökődése, sclerosis multiplex, pszoriázis és allergiás nátha, és (5) más betegségek és állapotok, ezen belül csontabszorpciósi betegségek, reperfúziós károsodás, fertőzést vagy malignanciát követő szekunder cachexia, humán szerzett immunhiány szindrómát (AIDS) követő szekunder cachexia, humán immunhiány vírus (HIV) fertőzés vagy AIDS related complex (ARC), keloidképződés, heges szövetképződés, 1 típusú diabetes mellitus és leukémia kezelésére.

A jelen találmány a továbbiakban egy (I) általános képletű vegyületnek és egy vagy több, a következő csoportból választott vegyületnek a kombinációjára is vonatkozik:



(a) leukotrién bioszintézist gátló vegyületek: 5-lipoxigenáz (5-LO) gátlók és 5-lipoxigenázt aktiváló fehérje (FLAP) antagonisták, például zileuton, ABT-761, fenleuton, tepoxalin, Abbott-79175, Abbott-85761, N-(5-helyettesített)-tiofén-2-alkilszulfonamidok, 2,6-di(terc-butil)fenol-hidrazonok, a metoxitetra-
5 hidropiránok csoportja, ezen belül Zeneca ZD-2138, az SB-210661 és a csoport, amelyhez tartozik, a piridinilcsoporttal helyettesített 2-cianonaftalinvegyületek, ezen belül az L 739,010, a 2-cianokinolin-vegyületek csoportja, ezen belül az L-746,530, az indol- és kinolinvegyületek csoportjai, ezen belül az MK-591, MK-886 és a BAY x 1005; (b) az LTB₄, LTC₄, LTD₄ és az LTE₄
10 leukotrién receptor antagonisták, például a fenotiazin-3-on-vegyületek csoportja, ezen belül az L-651,392, az amidinovegyületek csoportja, ezen belül a CGS-25019c, a benzoxazolaminok csoportja, ezen belül az ontazolast, a benzolkarboximidamidok csoportja, ezen belül a BIIL 284/260, és a vegyületek azon csoportjaim amelyekhez a zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast,
15 verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) és a BAY x 7195 tartozik; (c) PDE IV gátlók; (d) 5-lipoxigenáz (5-LO) gátlók; vagy 5-lipoxigenázt aktiváló fehérje (FLAP) antagonisták; (e) az 5-lipoxigenáz (5-LO) kettős gátlói és a vérlemezke aktiváló faktor (PAF) antagonistái; (f) leukotrién antagonisták (LTRA-k), ezen belül LTB₄, LTC₄, LTD₄ és LTE₄
20 antagonisták; (g) antihisztamin H₁ receptor antagonisták, ezen belül cetirizin, loratadin, desloratadin, fexofenadin, astemizol, azelastin és chlorpheniramin; (h) gyomorvédő H₂ receptor antagonisták; (i) α_1 - és α_2 -adrenoceptor agonista érszűkítő szimpatomimetikus szerek, amelyeket orálisan vagy topikálisan adagolnak pangáscsökkentő alkalmazásra, ezen belül propilhexedrin,
25 phenylephrin, phenylpropanolamin, pseudoephedrin, naphazolin-hidroklorid, oxymetazolin-hidroklorid, tetrahydrozolin-hidroklorid, xylometazolin-hidroklorid és ethylnorepinephrin-hidroklorid; j) α_1 - és α_2 -adrenoceptor agonisták 5-lipoxigenáz (5-LO) gátlókkal kombinációban; (k) antikolinerg szerek, ezen belül ipratropium-bromid, tiotropium-bromid, oxitropium-bromid,
30 pirenzepin és telenzepin, (l) β_1 - β_4 adrenoceptor agonisták, ezen belül metaproterenol, isoproterenol, isoprenalin, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalin, orciprenalin, bitolterol-mezilát és pirbuterol; (m) metilxantaninok, ezen belül theophyllin és aminophyllin; (n) cromoglykat-nátrium;

(o) muszkarin receptor (M1, M2 és M3) antagonisták; (p) COX-1 gátlók (NSAID-ok); COX-2 szelektív gátlók, ezen belül rofecoxib, és nitrogén-oxid NSAID-ok; (q) I típusú inzulinszerű növekedési faktor (IGF-1) mimetikumok; (r) ciclesonid, (s) inhalációs glükokortikoidok csökkentett szisztémás mellékhatásokkal, ezen belül prednison, prednisolon, flunisolid, triamcinolon-acetonid, beclomethason-dipropionát, budesonid, fluticason-propionát és mometason-furoát, (t) triptáz gátlók; (u) vérlemezke aktiváló faktor (PAF) antagonisták; (v) monoklonális antitestek endogén gyulladásos elemek ellen; (w) IPL 576; (x) tumor nekrozis faktor (TNF- α) elleni szerek, ezen belül etanercept, infliximab és D2E7; (y) DMARD-ok, ezen belül leflunomid; (z) TCR peptidek; (aa) interleukint konvertáló enzim (ICE) gátlók; (bb) IMPDH gátlók; (cc) adhézións molekula gátlók, ezen belül VLA-4 antagonisták; (dd) cathepsinek; (ee) MAP kináz gátlók; (ff) glükóz-6-foszfát dehidrogenáz gátlók; (gg) kinin B₁ és B₂ receptor antagonisták; (hh) arany aurotiocsoport formájában különböző hidrofíls csoportokkal együtt; (ii) immunszuppresszív szerek, például cyclosporin, azathioprin és methotrexat; (jj) köszvényellenes szerek, például colchicin; (kk) xantin oxidáz gátlók, például allopurinol; (ll) uricaciduria kezelésére alkalmas szerek, például probenecid, sulfinpyrazon és benzbromaron; (mm) antineopláziás szerek, különösen antimitotikus gyógyszerek, ezen belül vinkaalkaloidok, például vinblastin és vincristin; (nn) olyan szerek, amelyek elősegítik a növekedési hormon szekrécióját; (oo) mátrix metalloproteázok (MMP-k), azaz a stromelizinek, kollagenázok és zselatinázok, valamint az aggrokanáz, különösen a kollagenáz-1 (MMP-1), kollagenáz-2 (MMP-8), kollagenáz-3 (MMP-13), stromelizin-1 (MMP-3), stromelizin-2 (MMP-10) és stromelizin-3 (MMP-11) gátlói; (pp) transzformáló növekedési faktor (TGF- β); (qq) vérlemezkéből származó növekedési faktor (platelet-derived growth factor, PDGF); (rr) fibroblaszt növekedési faktor, például bázikus fibroblaszt növekedési faktor (bFGF); (ss) granulocita makrofág telep stimuláló faktor (GM-CSF); (tt) capsaicin; (uu) tachykinin NK₁ és NK₃ receptor antagonisták, így például NKP-608C, SB233412 (talnetant) és D-4418; és (vv) elasztáz gátlók, így UT-77 és ZD-0892.

A jelen találmány egy (I) általános képletű vegyületnek és egy vagy több további terápiás szernek a kombinációjára vonatkozik egy betegnek való együtt-

tes adagolásra egy speciálisan kívánt terápiás végeredmény elérése érdekében. A második és további terápiás szer ugyanígy lehet az előzőekben leírt vegyületek közül egy vagy több vegyület vagy egy vagy több PDE IV gátló anyag, amelyet ezen a szakterületen ismernek, és amelyet nagyobb részletességgel itt írunk le. Közelebbről, a második vagy további terápiás szert a terápiás szerek eltérő csoportjából választjuk. Ezeket a kiválasztott kombinációkat a következőkben részletesen ismertetjük.

A jelen összefüggésben az "együttes adagolás", "együttesen adagolt" és a "vele kombinációban" kifejezések, amennyiben azok az (I) általános képletű vegyületre és egy vagy több más terápiás szerre utalnak, a következőket jelentik és a következőkre utalnak és a következőket foglalják magukban:

(a) az ilyen típusú vegyület(ek) és terápiás szer(ek) kombinációjának szimultán adagolása ilyen kezelést igénylő betegnek, ha ezek a komponensek együttesen, egyetlen dózisformaként vannak formulálva, amelyből ezek a komponensek lényegében azonos időben szabadulnak fel a betegben;

(b) ilyen típusú vegyület(ek) és terápiás szer(ek) kombinációjának lényegében szimultán adagolása egy ilyen kezelést igénylő betegnek, ha ezek a komponensek külön-külön, elkülönült dózisformákként vannak formulálva, amelyeket a beteg lényegében azonos időben vesz be, és a komponensek a betegben lényegében azonos időben szabadulnak fel;

(c) ilyen típusú vegyület(ek) és terápiás szer(ek) kombinációjának egymást követő adagolása ilyen kezelést igénylő betegnek, ha ezen komponensek egymástól elkülönülten, külön dózisformákként vannak formulálva, amelyeket a beteg egymást követő időben, az egyes bevételek között egy nyilvánvaló időintervallumot hagyva vesz be, és a komponensek a betegben lényegében eltérő időben szabadulnak fel; és

(d) ilyen típusú vegyület(ek) és terápiás szer(ek) kombinációjának egymást követő adagolása ilyen kezelést igénylő betegnek, ha ezen komponensek együttesen, egyetlen dózisformaként vannak formulálva, amely ezeket a komponenseket szabályozott módon adja le, és a komponensek a betegben egyidőben, egymást követően és/vagy egymást átfedően ugyanabban az időben és/vagy különböző időkben szabadulnak fel.

Kombinációk leukotrién bioszintézist gátlókkal: 5-lipoxigenáz (5-LO) gátlókkal és 5-lipoxigenázt aktiváló fehérje (FLAP) antagonistákkal

A találmány szerinti megvalósítási módokban egy vagy több (I) általános képletű vegyületet leukotrién bioszintézist gátlókkal, azaz 5-lipoxigenáz gátlókkal, vagy 5-lipoxigenázt aktiváló fehérje antagonistákkal kombinációban használunk. Az 5-lipoxigenáz (5-LO) egyike az enzimek azon két csoportjának, amely az arachidonsavat metabolizálja, a másik csoportot a ciklooxygenázok, a COX-1 és COX-2 alkotják.

Az 5-lipoxigenázt aktiváló fehérje egy membránhoz kötött, arachidonát-kötő fehérje, amelynek nagysága 18 kDa, és amely a sejtben az arachidonsavnak az 5-lipoxigenáz általi átalakítását stimulálja. Az arachidonsav 5-hidroperoxieikoztetraénsavvá (5-HPETE) alakul, és ez az út végül gyulladásos leukotriének termeléséhez vezet; az 5-lipoxigenázt aktiváló fehérjének vagy magának az 5-lipoxigenáz enzimnek a blokkolása ezért kívánatos cél ahhoz, hogy ezt az utat kedvezően befolyásoljuk. Ezen 5-lipoxigenáz gátlók egyike a zileuton.

A leukotrién szintézist gátlók csoportjai, amelyek alkalmasak arra, hogy az (I) általános képletű vegyületekkel terápiás kombinációkat alkossanak, többek között a következők:

(a) redox-aktív szerek, ezen belül N-hidroxikarbamidok, N-alkilhidroxamidsavak, szelenit, hidroxibenzofuránok, hidroxilaminok és katecholok, lásd Ford-Hutchinson és munkatársai "5-Lipoxygenase", Ann. Rev. Biochem. **63**, 383-415, 1994; Weitzel és Wendel, "Selenoenzymes regulate the activity of leukocyte 5-lipoxygenase via the peroxide tone", J. Biol. Chem. **268**, 6288-92, 1993; Björnstedt és munkatársai "Selenite incubated with NADPH and mammalian thioredoxin reductase yields selenide, which inhibits lipoxygenase and changes the electron spin resonance spectrum of the active site iron", Biochemistry **35**, 8511-6, 1996; és Stewart és munkatársai, "Structure-activity relationships of N-hydroxyurea 5-lipoxygenase inhibitors", J. Med. Chem. **40**, 1955-68, 1997;

(b) az alkilezőszerekre és az olyan vegyületekre vonatkozóan, amelyek SH csoportokkal reagálnak, azt találták, hogy *in vitro* gátolják a leukotrién szintézist; lásd Larsson és munkatársai "Effects of 1-chloro-2,4,6-trinitrobenzene on

5-lipoxygenase activity and cellular leukotriene synthesis", *Biochem. Pharmacol.* **55**, 863-71, 1998; és

(c) tiopiranoindol és metoxialkiltiazol szerkezeteken alapuló kompetitív 5-lipoxigenáz gátlók, amelyek az 5-lipoxigenáz nem-redox gátlóként hatnak; lásd Ford-Hutchinson és munkatársai, *ibid*; és Hamel és munkatársai, "Substituted (pyridylmethoxy)naphthalenes as potent and orally active 5-lipoxygenase inhibitors - synthesis, biological profile and pharmaco-kinetics of L-739,010", *J. Med. Chem.* **40**, 2866-75, 1997.

Az a megfigyelés, hogy az arachidononsav-hidroxamát gátolja az 5-lipoxigenáz, klinikailag használható, szelektív 5-lipoxigenáz gátlók, például az N-hidroxikarbamid-származék zileuton és ABT-761 felfedezéséhez vezetett.

Egy másik N-hidroxikarbamid vegyület a fenleuton (Abbott-76745).

Egy további N-hidroxikarbamid vegyület az Abbott-79175.

Az Abbott-79175 hatása hosszabb ideig tart, mint a zileutoné; Brooks és munkatársai, *J. Pharm. Exp. Therapeut.* **272**, 724, 1995.

Egy még további N-hidroxikarbamid vegyület az Abbott-85761.

Az Abbott-85761-et egy homogén, fizikailag stabil és virtuálisan monodiszperz készítmény aeroszol formában való adagolásával juttatják el a tüdőhöz; Gupta és munkatársai, "Pulmonary delivery of the 5-lipoxygenase inhibitor, Abbott-85761, in beagle dogs", *International Journal of Pharmaceutics*, **147**, 207-218, 1997.

A találmány szerinti megvalósítási módokhoz a fenleutont, az Abbott-79175-öt, az Abbott-85761-et vagy bármelyik előzőekben leírt származékaikat vagy tepoxalin-származékokat (I) általános képletű vegyületekkel kombinálunk.

Az 5-LO bioszintézis-útjának felderítése óta állandó vita folyt arról, hogy melyik az előnyösebb, az 5-lipoxigenáz enzim gátlása vagy a peptido- vagy nem-peptidoleukotrién receptorok antagonistáinak az alkalmazása. Az 5-lipoxigenáz gátlókról azt tartják, hogy jobbak, mint az LT receptor antagonisták, mivel az 5-lipoxigenáz gátlók az 5-LO termékek hatásának egész tartományánát blokkolják, míg az LT antagonisták hatásának spektruma szűkebb. A találmány szerinti megvalósítások azonban magukban foglalják az (I) általános képletű vegyületeknek nemcsak az 5-LO gátlókkal, hanem a LT

antagonistákkal alkotott kombinációit is, amint azt a következőkben leírjuk. Azokat az 5-lipoxigenáz gátlókat, amelyeknek kémiai szerkezete eltér az N-hidroxikarbamidok és hidroxámsavak előzőekben ismertetett csoportjaitól, szintén kombináljuk az (I) általános képletű vegyületekkel, és így a találmány további megvalósítási módjait kapjuk. Ezen típus egy eltérő csoportját például a (VII) általános képletű N-(5-helyettesített)-tiofén-2-alkilszulfonamidok alkotják, a képletben X jelentése O vagy S; R' jelentése metil-, izopropil-, n-butil-, n-oktil- vagy fenilcsoport, és R jelentése n-pentil-, ciklohexil-, fenil-, tetrahydro-1-naftil-, 1- vagy 2-naftil- vagy fenilcsoport, amely Cl, F, Br, CH₃, OCH₃, SCH₃, SO₂CH₃, CF₃ vagy izopropilcsoporttal egyszeresen vagy kétszeresen helyettesített. Egy előnyös vegyület a (VIII) képletű vegyület.

Ezen vegyületek pontosabb leírása Beers és munkatársai, "N-(5-substituted)thiophene-2-alkylsulfonamides as potent inhibitors of 5-lipoxygenase" című közleményében, a Bioorganic & Medicinal Chemistry 5(4), 779-786, 1997 irodalmi helyen található.

Az 5-lipoxigenáz gátlók egy másik eltérő csoportját a 2,6-di(terc-butil)fenol-hidrazonok alkotják, amelyeket Cuadro és munkatársai a "Synthesis and biological evaluation of 2,6-di-terc.-butylphenol hydrazones as 5-lipoxygenase inhibitors" című cikkben írták le a Bioorganic & Medicinal Chemistry 6, 173-180, 1998 irodalmi helyen. Ilyen típusú vegyületek a (IX) általános képletnek megfelelő szerkezetűek, a képletben "Het" jelentése benzoxazol-2-il-, benzotiazol-2-il-, piridin-2-il-, pirazin-2-il-, pirimidin-2-il-, 4-fenilpirimidin-2-il-, 4,6-difenilpirimidin-2-il-, 4-metilpirimidin-2-il-, 4,6-dimetilpirimidin-2-il-, 4-butilpirimidin-2-il-, 4,6-dibutylpirimidin-2-il- és 4-metil-6-fenilpirimidin-2-ilcsoport.

Az N-(5-helyettesített)-tiofén-2-alkilszulfonamidokat vagy a 2,6-di(terc-butil)fenol-hidrazonokat vagy az előzőekben leírt származékok bármelyikét az (I) általános képletű vegyületekkel kombináljuk, és így a találmány megvalósítási módjait kapjuk.

Az 5-lipoxigenáz gátlók egy további eltérő csoportját a metoxitetrahidropiránok alkotják, amelyekhez a Zeneca ZD-2138 is tartozik.

A ZD-2138 nagyon szelektív és nagyon aktív orális adagolást követően különböző fajokban, és hatását asztma és reumaszerű ízületi gyulladás kezelé-

sében, orális adagolást követően értékelték. A ZD-2138-ra és származékaira vonatkozó további részletek Crawley és munkatársai cikkeiben található: J. Med. Chem., **35**, 2600, 1992 és J. Med. Chem. **36**, 295, 1993.

Az 5-lipoxigenáz gátlók egy további eltérő csoportjába tartozik a (X) képletnek megfelelő szerkezetű, SB-210661 jelű SmithKline Beecham vegyület.

Az 5-lipoxigenáz gátlók két még további, eltérő csoportját különböző piridinilcsoporttal helyettesített 2-cianonaftalin vegyületek és különböző 2-cianokinolin vegyületek alkotják, amelyeket Merck Frosst fedezett fel. Az 5-lipoxigenáz gátlók ezen két csoportját az L-739,010, illetve az L-746,530 képviseli.

Az L-739,010-re és az L-746,530-ra vonatkozóan további részleteket Dubé és munkatársai a "Quinolines as potent 5-lipoxygenase inhibitors: synthesis and biological profile of L-746,530", Bioorganic & Medicinal Chemistry **8**, 1255-1260, 1998 irodalmi helyen, és Friesen és munkatársai a WO 95/03309 számú nemzetközi közrebocsátási iratban adnak.

A metoxitetrahidropiránok csoportját, ezen belül a Zeneca ZD-2138-at, vagy az SB-210661 ólom vegyületet, és azt a csoportot, amelyhez tartozik, vagy a piridinilcsoporttal helyettesített 2-cianonaftalin vegyületek sorozatát, ezen belül az L 739,010-et, vagy a 2-cianokinolin vegyületek sorozatát, ezen belül az L-746,530-at, vagy az előzőekben említett csoportok bármelyikéhez tartozó, az előzőekben leírt bármelyik származékot az (I) általános képletű vegyületekkel kombináljuk, és így találmány szerinti megvalósítási módokat kapunk.

A másik endogén anyag, amely az 5-lipoxigenáz enzim mellett jelentős szerepet játszik a leukotrién bioszintézisében, az 5-lipoxigenázt aktiváló fehérje (FLAP). Az 5-lipoxigenáz enzim közvetlen szerepével szemben, ennek a fehérjének közvetett szerepe van. Az 5-lipoxigenázt aktiváló fehérje antagonistáit a sejtekben leukotrién szintézis gátlására alkalmazzák, és mint ilyeneket, az (I) általános képletű vegyületekkel kombinációban szintén használjuk, és így találmány szerinti megvalósítási módokat kapunk.

Olyan vegyületeket, amelyek az 5-lipoxigenázt aktiváló fehérjéhez kötődnek és így blokkolják az arachidonsav jelenlevő endogén készletének felhasználását, indol- és kinolinszerkezettel szintetizáltak; lásd Ford-Hutchinson és

munkatársai *ibid.*, Rouzer és munkatársai "WK-886, a potent and specific leukotriene biosynthesis inhibitor blocks and reverses the membrane association of 5-lipoxygenase in ionophore-challenged leukocytes", *J. Biol. Chem.* **265**, 1436-42, 1990, és Gorenne és munkatársai "{(R)-2-quinolin-2-yl-methoxy)phenyl)-2-cyclopentyl acetic acid} (BAY x 1005), a potent leukotriene synthesis inhibitor: effects on anti-IgE challenge in human airways", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **268**, 868-72, 1994.

Az MK-591 jelű vegyület neve quiflipon-nátrium.

Az előzőekben említett indol- és kinolin vegyületcsoportokat, ezen belül az MK-591-et, az IVIK-886-ot és a BAY x 1005 vegyületet, vagy az előzőekben leírt bármely csoportba tartozó vegyületek előzőekben leírt bármely származékát az (I) általános képletű vegyületekkel kombináljuk, és így találmány szerinti megvalósítási módokat kapunk.

Kombinációk LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 és LTE_4 leukotrién receptor antagonistákkal

Egy (I) általános képletű vegyületet vagy több (I) általános képletű vegyületet LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 és LTE_4 leukotrién receptor antagonistákkal kombinálva alkalmazunk. Ezen leukotriének közül legjelentősebbek a gyulladásos válasz közvetítése szempontjából az LTB_4 és az LTD_4 . Ezen leukotriének receptorainak antagonistáit magukba foglaló csoportokat a következő bekezdésekben írunk le.

A 4-bróm-2,7-dimetoxi-3H-fenotiazin-3-onokat, ezen belül az L-651,392-t, amelyek az LTB_4 receptor hatékony antagonistái, Guindon és munkatársai a 4 939 145 számú, és Lau és munkatársai a 4 845 083 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik.

Azon amidinovegyületek egy csoportját, amelybe a CGS-25019c tartozik, Morrissey és Suh az 5 451 700 számú, Morrissey az 5 488 160 számú és Morrissey és Suh az 5 639 768 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban írja le. Ezen LTB_4 antagonisták jellemző képviselője a CGS-25019c.

Az ontazolastot, amely LTB_4 antagonista benzoxazolaminok egy csoportjának tagja, Anderskewitz és munkatársai az 535 521 számú európai szabadalmi leírásban ismertetik.

Ugyanezen kutatócsoport egy olyan benzolkarboximidamid vegyületcsoportot is felfedezett, amelynek tagjai LTB₄ antagonisták, ezek ismertetése a WO 97/21670 számú (Anderskewitz és munkatársai) és a WO 98/11119 számú (Anderskewitz és munkatársai) nemzetközi közrebocsátási iratban található, és ezeknek a BIIL 284/260 egy jellemző képviselője.

A zafirlukast egy LTC₄, LTD₄ és LTE₄ receptor antagonistá, amely a kereskedelemben Accolate® néven kapható. Ez a vegyület azon heterociklusos amidszármazékok csoportjába tartozik, amelyeket Bernstein és munkatársai a 4 859 692 számú, Holohan és Edwards az 5 319 097 számú, Edwards és Sherwood az 5 294 636 számú, Bernstein és munkatársai az 5 482 963 számú és az 5 583 152 számú, valamint Timko és munkatársai az 5 612 367 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetnek.

Az ablukast egy LTD₄ receptor antagonistá, amelynek jele Ro 23-3544/001.

A montelukast egy LTD₄ receptor antagonistá, amely a kereskedelemben Singulair® néven kapható, és amelyet az 5 565 473 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetnek.

További LTD₄ receptor antagonistá többek között a pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) és a BAY x 7195.

Az előzőekben említett fenotiazin-3-on vegyületcsoportot, amelybe az L-651,392 tartozik, az amidinovegyületek csoportját, amelybe a CGS-25019c tartozik, a benzoxazolaminok csoportját, amely az ontazolastot foglalja magában, a benzolkarboximidamidok csoportját, amelynek jellemző képviselője a BIIL 284/260, a heterociklusos amidszármazékokat, amelyek közé a zafirlukast, ablukast és a montelukast tartozik, és azokat a vegyületcsoportokat, amelyekhez ezek tartoznak, vagy az előzőekben említett bármely csoport előzőekben említett bármely származékát az (I) általános képletű vegyületekkel kombináljuk, így találmány szerinti megvalósítási módokat kapunk.

Kombinációk más terápiás szerekkel

Egy vagy több (I) általános képletű vegyületet más terápiás szerekkel, valamint nem-terápiás szerekkel együtt alkalmazunk, és az így kapott kombinációk a találmány további megvalósítási módjai, amelyek alkalmasak az itt leírt különböző betegségek, patológiai rendellenességek és állapotok egész sorának

a kezelésére. Ezek a megvalósítási módok egy vagy több (I) általános képletű vegyületet és egy vagy több itt felsorolt anyagot foglalnak magukban:

(a) PDE IV vagy VII gátlók;

(b) 5-lipoxigenáz (5-LO) gátlók vagy 5-lipoxigenázt aktiváló fehérje (FLAP) antagonisták;

(c) 5-lipoxigenáz (5-LO) kettős gátlási vagy vérlemezke aktiváló faktor (PAF) antagonisták;

(d) leukotrién antagonisták (LTRA-k), ezen belül LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 és LTE_4 antagonisták;

(e) antihisztamin H_1 receptor antagonisták, ezen belül cetirizin, loratadin, desloratadin, fexofenadin, astemizol, azelastin és chlorpheniramin;

(f) gyomorvédő H_2 receptor antagonisták;

(g) α_1 - és α_2 -adrenoceptor agonista érszűkítő szimpatomimetikus szerek, amelyeket orálisan vagy topikálisan adagolnak pangáscsökkentő alkalmazásra, ezen belül propylhexedrin, phenylephrin, phenylpropanolamin, pseudoephedrin, naphazolin-hidroklorid, oxymetazolin-hidroklorid, tetrahydrozolin-hidroklorid, xylometazolin-hidroklorid és methylnorepinephrin-hidroklorid;

(h) α_1 - és α_2 -adrenoceptor agonisták 5-lipoxigenáz (5-LO) gátlókkal kombinációban;

(i) antikolinerg szerek, ezen belül ipratropium-bromid, tiotropium-bromid, oxitropium-bromid, pirenzepin és telenzepin;

(j) β_1 - - β_4 -adrenoceptor agonisták, ezen belül metaproterenol, isoproterenol, isoprenalin, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalin, orciprenalin, bitolterol-mezilát és pirbuterol;

(k) theophyllin és aminophyllin;

(k) cromoglycat-nátrium;

(l) muszkarinreceptor (M_1 , M_2 és M_3) antagonisták;

(n) COX-1 gátlók (NSAID-ok); COX-2 szelektív gátlók, ezen belül rofecoxib, és nitrogén-oxid NSAID-ok;

(o) I típusú inzulinszerű növekedési faktor (IGF) mimetikumok;

(p) ciclesonid;

(q) inhalációs glükokortikoidok csökkent szisztémás mellékhatásokkal, ezen belül prednison, prednisolon, flunisolid, trimcinolon acetamid, beclomethason-dipropionát, budesonid, fluticason-propionát és mometason-furoát;

- 5 (r) triptáz gátlók;
 (s) vérlemezke aktiváló faktor (PAF) antagonisták;
 (t) monoklonális antitestek endogén gyulladásos elemek ellen;
 (u) IPL 576;
 (v) tumor necrosis factor (TNF- α) ellenes szerek, ezen belül etanercept,
10 infixamab és D2E7;
 (w) DMARD-ok, ezen belül leflunomid;
 (x) TCR peptidek;
 (y) interleukin átalakító enzim (ICE) gátlók;
 (z) IMPDH gátlók;
15 (aa) adhéziós molekula gátlók, ezen belül VLA-4 antagonisták;
 (bb) catepsinek;
 (cc) MAP kináz gátlók;
 (dd) glükóz-6-foszfát dehidrogenáz gátlók;
 (ee) kinin B₁ és B₂ receptor antagonisták;
20 (ff) arany aurotiocsoport formájában különféle hidrofíl csoportokkal
 együtt;
 (gg) immunszuppresszív szerek, például cyclosporin, azathioprin és
 methotrexat;
 (hh) köszvényellenes szerek, például colchicin;
25 (ii) xantin oxidáz gátlók, például allopurinol;
 (jj) uricaciduria kezelésére alkalmas szerek, például probenecid,
 sulfinpyrazon és benzbromaron;
 (kk) antineopláziás szerek, különösen antimetabolikus gyógyszerek, ezen be-
 lül vinkaalkaloidok, például vinblastin és vincristin;
30 (ll) növekedési hormon szekréciót elősegítő szerek;
 (mm) mátrix metalloproteázok (MMP-k), azaz stromelizinek,
 kollagenázok és zselatinázok, valamint aggregináz gátlói, különösen
 kollagenáz-1 (MMP-1), kollagenáz-2 (MMP-8), kollagenáz-3 (MMP-13),

stromelizin-1 (MMP-3), stromelizin-2 (MMP-10) és stromelizin-3 (MMP-11) gátlók;

(nn) átalakító növekedési faktor (TGF β);

(oo) vérlemezkéből származó növekedési faktor (PDGF);

5 (pp) fibroblaszt növekedési faktor, például bázikus fibroblaszt növekedési faktor (bFGF);

(qq) granulocita makrofág telep stimuláló faktor (GM-CSF);

(rr) capsaicin;

(ss) tachykinin NK₁ és NK₃ receptor antagonisták, amelyeket az NKP-
10 608C; SB-233412 (talnetant); és a D-4418 közül választunk;

(tt) elasztin gátló, amely UT-77 vagy ZD-0892; és

(uu) adenosin A2a receptor antagonisták.

Gyógyászati készítmények és formulák

A következő leírás arra a módra vonatkozik, ahogy az (I) általános képletű
15 vegyületeket, kívánt esetben más terápiás szerekkel vagy nem-terápiás szerekkel, főként hagyományos, gyógyászatilag elfogadható segédanyagokkal kombináljuk olyan dózisformák előállítására, amelyek különböző úton való adagolásra alkalmasak, bármely beteg esetében használhatók, és megfelelnek azon betegségnek, patológiai rendellenességnek vagy állapotnak, amellyel egy adott
20 beteget kezelnek.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények az előzőekben leírt, találmány szerinti gátló vegyületek, vagy azoknak az előzőekben szintén leírt, gyógyászatilag elfogadható sója közül egyet vagy többet gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal együtt tartalmazznak az ilyen segédanyagok tulajdonságaival
25 és várt viselkedésével összhangban, amelyeket a szakemberek jól ismernek.

A hatóanyag mennyisége, amelyet a segédanyagokkal kombinálhatunk egyetlen dózisforma előállítására, a kezelt betegről és az adagolás adott módjától függően változik. Az nyilvánvaló, hogy egy bizonyos dózis és kezelési rend egy adott beteg esetében különböző tényezőktől, ezen belül az alkalmazott speciális vegyület aktivitásától, a kortól, testtömegtől, általános egészségi állapot-
30 tól, nemtől, táplálkozástól, az adagolás idejétől, a kiválasztás sebességétől, a gyógyszerkombinációtól és a kezelőorvos megítélésétől, valamint a kezelt speciális betegség súlyosságától függ. A hatóanyag mennyisége azon terápiás vagy

megelőző szertől függően is változhat, ha van ilyen, amellyel a hatóanyagot együttesen adagoljuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket savak, észterek vagy más kémiai vegyületcsoport formájában használhatjuk, amelyhez a leírt vegyületek tartoznak.

5 A jelen találmány körébe tartozik ezen vegyületeknek különböző szerves és szervetlen savakkal és bázisokkal alkotott, gyógyászatilag elfogadható sók formájában való alkalmazása is. Egy hatóanyagot, amely egy előnyös vegyület, gyakran egy sója formájában használunk, különösen, ha ez a só a hatóanyagnak javított farmakokinetikai tulajdonságot biztosít a hatóanyag szabad formájához
10 vagy a hatóanyag korábban használt másik só formájához viszonyítva. Az is előfordulhat, hogy csak a hatóanyag gyógyászatilag elfogadható só formájának van olyan kívánt farmakokinetikai tulajdonsága, amellyel a vegyület korábban nem rendelkezett, és akár pozitív hatást is gyakorolhat a hatóanyag farmakodinamikájára a testben kifejtett terápiás hatás tekintetében.

15 A hatóanyag azon farmakokinetikai tulajdonsága, amely esetében a kedvező hatás megnyilvánulhat, például az a mód, ahogy a hatóanyag a sejtmembránokon keresztül jut, ami viszont közvetlen és pozitív hatást fejthet ki ezen hatóanyag felszívódására, eloszlására, biotranszformációjára és kiválasztására. Noha a gyógyászati készítmény adagolási módja fontos, és különböző anatómiai, fiziológiai és patológiai vonatkozások döntően meghatározhatják a biológiai
20 hasznosíthatóságot, a hatóanyag oldhatósága rendszerint a vegyület alkalmazott só formájának természetétől függ. Emellett az is világos a szakember számára, hogy a hatóanyag vizes oldata biztosítja a hatóanyagnak a kezelt beteg testébe való leggyorsabb felszívódását, míg a lipid oldatok és szuszpenziók, valamint a szilárd dózisformák a hatóanyag kevésbé gyors felszívódását eredményezik.
25 Egy (I) általános képletű hatóanyag orális bevétele az adagolás legelőnyösebb módja a biztonság, kényelmesség és gazdaságosság miatt, de egy ilyen típusú orális dózisforma felszívódását károsan befolyásolhatják fizikai tulajdonságok, például a polaritás, a gyomor-bél nyálkahártya irritációja által okozott hányás,
30 az emésztő enzimek és alacsony pH okozta lebomlás, szabálytalan felszívódás és propulzió étel vagy más gyógyszer jelenlétében, és a nyálkahártya-enzimek, bélflóra vagy a máj általi metabolizmus. A hatóanyag különböző gyógyászatilag elfogadható só formákként való formulálása hatékony lehet az orális dózis-

Az előzőekben említett gyógyászati lag előnyös sók többek között, de nem kizárólag, az acetát, bezilát, citrát, fumarát, glükonát, hemiszukcinát, hippurát, hidroklorid, hidrobromid, izetionát, mandelát, meglumin, nitrát, oleát, foszfonát, pivalát, nátrium-foszfát, sztearát, szulfát, szulfoszalicilát, tartarát, tiomalát, tozilát és a trometamin.

Ha egy (I) általános képletű vegyület egynél több olyan csoportot tartalmaz, amely ilyen típusú gyógyászatilag elfogadható só képzésére képes, a tá-
lálmány a többszörös sókat is magában foglalja. Jellemző többszörös sóforma
10 többek között, de nem kizárólag, a bitartarát-, diacetát-, difumarát-,
dimeglumin-, difoszfát-, dinátrium- és a trihidrokloridsó.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények egy vagy több előzőekben leírt gátló vegyületet, vagy a vegyületeknek az előzőekben szintén leírt gyógyászatilag elfogadható sóját gyógyászatilag elfogadható segédanyaggal együtt tartalmazza az ilyen segédanyagok tulajdonságaival és várt viselkedésével összhangban, amelyeket a szakemberek jól ismernek.

A "segédanyag" a jelen összefüggésben, elfogadható hígítóanyagokat, hordozóanyagokat, adjuvánsokat, alkotórészeket, szolubilizálószerkeket, 20 viszkozitás-módosítókat, tartósítószerkeket és más olyan szereket jelent, amelyeket a szakemberek jól ismernek, és amelyek a végső gyógyászati készítmény kedvező tulajdonságait biztosítják. Ezen segédanyagok bemutatására egy rövid áttekintést adunk a gyógyászatilag elfogadható segédanyagokról, amelyek a találmány szerinti gyógyászati készítményekben 25 alkalmazhatók, és ezután az összetevők különböző típusait írjuk le részletesebben. Jellemző segédanyagok többek között, bár semmiképpen nem kizárólag, az ioncsrelő készítmények, az alumínium-oxid, alumínium-sztearát, lecitin, szérumfehérjék, például humán szérum albumin, foszfátok, glicin, szorbinsav, kálium-szorbát, telített növényi zsírsavak részleges gliceridjeinek 30 keverékei, hidrogénezett pálmaolajok, víz, sók vagy elektrolitok, például prolamin-szulfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, kálium-hidrogén-foszfát, nátrium-klorid és cinksók, koloid szilícium-dioxid, magnézium-triszilikát, polivinilpirrolidon, cellulóz-alapú anyagok, például nátrium-

rium-karboximetilcellulóz, polietilén-glikol, poliakrilátok, viaszok, polietilén-polioxipropilén blokk polimerek és a gyapjúzsír.

Közelebbről, a találmány szerinti gyógyászati készítményekben alkalmazott segédanyagok az adalékanyagok különböző csoportjait és típusait foglalják magukban, amelyeket lényegében a következő bekezdésekben említett csoportokból egymástól függetlenül választunk.

Savanyító és lúgosító szereket alkalmazunk a kívánt vagy előre meghatározott pH-érték eléréshez; ezek savanyító szerek, például ecetsav, jégecet, almasav és propionsav. Erősebb savak, így hidrogén-klorid, salétromsav és kén-sav ugyancsak használhatók, azonban kevésbé előnyösek. Lúgosító szer többek között például az edetol, kálium-karbonát, kálium-hidroxid, nátrium-borát, nátrium-karbonát és a nátrium-hidroxid. Olyan lúgosító szerek, amelyek aktív aminos csoportot tartalmaznak, például a dietanolamin és a trolamin, szintén használhatók.

Aeroszol hajtógázok szükségesek, ha a gyógyászati készítmény jelentős nyomás alatt, aeroszolként adagolandó. Ilyen hajtógázok többek között az elfogadható klórozott fluorozott szénhidrogének, például a diklórdifluormetán, a diklórtetrafluoretán és a triklórmonofluormetán, a nitrogén, egy illékony szénhidrogén, például a bután, propán, izobután, vagy ezek keverékei.

Mikróbaellenes szereket, ezen belül baktériumellenes, gombaellenes és protozoaellenes szereket adunk a készítményhez, amennyiben azt a bőr felszínén topikálisan alkalmazzuk, amely felületek sérült állapotban vannak vagy összefüggő horzsolások és vágások vannak rajta, amelyek a bőrt baktériumok, gombák és protozoák általi fertőzésre fogékonyá teszik. A mikróbaellenes szerekre példaként a benzil-alkoholt, klórbutanolt, feniletil-alkoholt, fenilhigany-acetátot, kálium-szorbátot és a szorbinsavat említjük. Gombaellenes szer többek között a benzoésav, a butilparaben, az etilparaben, a metilparaben, propilparaben és a nátrium-benzoát.

Mikróbaellenes tartósítószereket adunk a találmány szerinti gyógyászati készítményekhez, hogy megvédjük azokat a potenciálisan veszélyes mikroorganizmusok növekedésével szemben, amelyek általában a vizes fázist támadják meg, de néhány esetben egy készítmény olajfázisában is képesek nőni. Ily módon olyan tartósítószerekre van szükség, amelyek mind a vizes, mind a



lipidfázisban oldódnak. Alkalmas mikrobaellenes tartósítószer-
ek többek között az alkil-p-hidroxibenzoátok, a propionátsók, a fenoxietanol, a metilparaben-
nátrium, a propilparaben-nátrium, a nátrium-dehidroacetát, a benzalkónium-
klorid, a benzetónium-klorid, a benzil-alkohol, a hidantoin-származékok, a
5 kvaterner ammóniumvegyületek és a kationos polimerek, az
imidazolidinilkarbamid, a diazolidinilkarbamid és a trinátrium-etiléndiamin-
tetraacetát (EDTA).

A tartósítószereket előnyösen körülbelül 0,01 tömeg% és körülbelül 2,0
tömeg% közötti mennyiségben alkalmazzuk a teljes készítményre vonatkoztat-
10 va.

Antioxidánsokat adunk a készítményhez, hogy annak minden összetevőjét
megvédjük magában a készítményben, vagy az alkalmazás környezetében je-
lenlevő oxidálószer-
ek károsító hatásától vagy az általuk okozott lebomlástól,
ilyenek például a következők: anoxomer, aszkorbil-palmitát, butilhidroxianizol,
15 butilhidroxitoluol, hipofoszforsav, kálium-metabiszulfid, propil-, oktil- és
dodecil-gallát, nátrium-metabiszulfid, kén-dioxid és a tokoferolok.

Puffer anyagokat a készítmény kívánt pH-jának fenntartására használunk,
miután azt beállítottuk, hogy kivédjük a külső ráhatásokat és a készítmény al-
kotórészeinek egyensúly-eltolódása által okozott hatást. A puffer anyagot a
20 gyógyszerkészítésben jártas szakember által ismertek közül választhatjuk, ilyen
például a kalcium-acetát, kálium-metafoszfát, kálium-dihidrogénfoszfát és a
borkősav.

A kelátképző szerek a gyógyászati készítmény ionos erősségének a fenn-
tartására szolgálnak; ezek a veszélyes vegyületekhez és fémekhez kötődnek, és
25 ezáltal hatékonyan eltávolítják azokat. Ilyen kelátképző például a dikálium-
edetát, a dinátrium-edetát és az EDTA.

Dermatológiailag aktív anyagot foglalunk a találmány szerinti készítmé-
nyekbe, ahol a készítmények tokpikálisan alkalmazandók; ilyen anyagok töb-
bek között például a sebgyógyító szerek, például a peptidszármazékok, az
30 élesztő, pantenol, hexilrezorcin, fenol, tetraciklin-hidroklorid, lamin és a
kinetin; a retinoidok bőrrák kezelésére, például retinol, tretinoin, isotretinoin,
etretinat, acitretin és az arotinoid, enyhe baktériumellenes szerek bőrfertőzések
kezelésére, például rezorcin, szalicilsav, benzoil-peroxid, erythromycin-

benzoil-peroxid, erythromycin és clindamycin; gombaellenes szerek tinea corporis, tinea pedis, candidiasis és tinea versicolor kezelésére, például grizeofulvin, azolok, így miconazol, econazol, itraconazol, fluconazol és ketoconazol, és allilaminok például naftifin és terfinafin, vírusellenes szerek a
5 bőr herpes simplexének, övsömör és bárányhimlő kezelésére, például acyclovir, famcyclovir és valacyclovir, antihisztaminok pruritis, atópiás és kontakt bőrgyulladás kezelésére, például diphenhydramin, terfenadin, asternizol, loratadin, cetirizin, acrivastin és temelastin, topikális érzéstelenítők fájdalom, irritáció és viszketés csillapítására, például benzocain, lidocain, dibucain és
10 pramoxin-hidroklorid, topikális fájdalomcsillapítók fájdalom és gyulladás csökkentésére, például metil-szalicilát, kámfor, mentol és rezorcin, topikális antiszeptikumok fertőzés megelőzésre, például benzalkónium-klorid és povidon-jód, és vitaminok és azok származékai, például tocopherol, tocopherol-acetát, retinasav és retinol.

15 Diszpergáló és szuszpendálószerket segédanyagként használunk stabil készítmények előállítására, ilyenek többek között a poligeenan, a povidon és a szilícium-dioxid.

A puhító szerek előnyösen nem-olajos és vízben oldódó szerek, amelyek a bőrt puhítják és lágyítják, különösen az olyan bőrt, amely túlzott mértékű víz-
20 vesztés következtében szárazzá vált. Ilyen anyagokat használunk a találmány szerinti gyógyászati készítményekkel együtt, amelyek topikális adagolásra készülnek; ilyen anyagok többek között például a szénhidrogén olajok és viaszok, triglicerid-észterek, acetilezett monogliceridek, 10-20 szénatomos zsírsavak metil- és más alkil-észterei, 10-20 szénatomos zsírsavak, 10-20 szénatomos
25 zsíralkoholok, a lanolin és származékai, többértékű alkoholok észterei, például polietilén-glikol (200-600), polioxietilén-szorbitán-zsírsav-észterek, viasz-észterek, foszfolipidek és szterinek; emulgeálószer az olaj-a-vízben emulziók előállítására; segédanyagok, például laurocapram és polietilén-glikol-monometil-éter; nedvességmegtartó szerek, például szorbit, glicerín és
30 hialuronsav; kenőcsalapok, például vazelin, polietilén-glikol, lanolin és poloxamer; áthatolást fokozó anyagok, például dimetil-izoszorbid, dietilén-glikol-monoetil-éter, 1-dodecilazacikloheptán-2-on és dimetil-szulfoxid (DMSO); tartósítószer, például benzalkónium-klorid, benzetónium-klorid,

10

30

kel együtt, amelyek szacharóz és/vagy pentaeritrit allil-éterekkel vannak térhálósítva, és különböző viszkozitásúak és a terméknevük carbomer 910, 934, 934P, 940, 941 és 1342. Aktív aminocsoportokat tartalmazó kationos emulgeálószerket szintén használhatunk, többek között olyanokat, amelyek kvaterner ammónium-, morfolinium- és piridiniumvegyületeken alapulnak. Az előzőekhez hasonlóan aktív aminocsoportokat tartalmazó amfoter emulgeálószerket is alkalmazhatunk, ilyenek például a cocobetainok, a lauril-dimetilamin-oxid és a cocoylimidazolin. További használható emulgeálószer és sűrítő anyag a cetilalkohol és a nátrium-sztearát, és az olyan emulziós segédanyag, mint az olajsav, sztearinsav és a sztearil-alkohol.

Segédanyag például a laurocapram és a polietilén-glikol-monometil-éter.

Ha a találmány szerinti gyógyászati készítmény topikális adagolásra készül, penetrációt fokozó anyagokat alkalmazhatunk, ilyen például a dimetil-izoszorbid, dietilglikol-monoetil-éter, 1-dodecilazacikloheptán-2-on és a dimetil-szulfoxid. Az ilyen készítmények jellemzően kenőcsalapokat, így vazelint, polietilén-glikolt, lanolint és poloxamert is tartalmaznak, amely utóbbi egy polioxietilén-polioxipropilén blokk kopolimer, amely felületaktív anyagként vagy emulgeálószerként is szolgálhat.

Tartósítószerket használunk a találmány szerinti gyógyászati készítményeknek a környezeti mikroorganizmusok általi lebontással szembeni védelmére, ilyen szer többek között a benzalkónium-klorid, benzetónium-klorid, alkil-p-hidroxibenzoátok, hidantoin-származékok, cetilpiridinium-klorid, monotioglicerin, fenol, fenoxietanol, metilparaben, imidazolidinilkarbamid, nátrium-dehidroacetát, propilparaben, kvaterner ammóniumvegyületek, különösen olyan polimerek, mint a polixetónium-klorid, kálium-benzoát, nátrium-formaldehid-szulfoxilát, nátrium-propionát és a thimerosal.

Komplexxképző szereket a találmány szerinti gyógyászati készítmények stabilitásának javítására alkalmazunk; ilyen szerek többek között a ciklodextrinek, amelyek a természetes gyűrűs oligoszacharidoknak egy családját alkotják, ezek a vegyületek igen különböző anyagokkal képesek zárványkomplexekeket alkotni, és gyűrűméretük változó, a 6, 7 és 8 glükózcsoport által alkotott gyűrűjű vegyületekre általában α -ciklodextrinekként, β -ciklodextrinekként, illetve γ -ciklodextrinekként utalnak.

Megfelelő ciklodextrin többek között például az α -ciklodextrin, a β -ciklodextrin, a γ -ciklodextrin, a δ -ciklodextrin és a kationizált ciklodextrinek.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállításánál használható oldószer többek között például az aceton, alkohol, amilén-hidrát, butil-alkohol, kukoricaolaj, gyapotmagolaj, etil-acetát, glicerín, hexilén-glikol, izopropil-alkohol, izosztearil-alkohol, metil-alkohol, metilén-klorid, ásványolaj, földimogyoróolaj, foszforsav, polietilén-glikol, polioxipropilén-15-sztearil-éter, propilén-glikol, propilén-glikol-diacetát, szezámolaj és a tisztított víz.

Az alkalmazásra megfelelő stabilizátorokra példaként a kalcium-szacharátot és a timolt említjük.

Sűrítőszereket jellemzően a topikális alkalmazásra szánt készítményekben használunk, hogy azok a kívánt viszkozitással és kívánt kezelési tulajdonságokkal rendelkezzenek; ilyen szer például a cetil-észter viasz, a mirisztil-alkohol, a paraffin, a szintetikus paraffin, az emulgeáló viasz, a mikrokristályos viasz, a fehérített viasz és a sárga viasz.

Cukrokat gyakran alkalmazunk, hogy különböző kívánt tulajdonsággal rendelkező találmány szerinti gyógyászati készítményeket állítsunk elő, és javítsuk az elért eredményeket; ilyen cukrok például a monoszacharidok, diszacharidok és a poliszacharidok, például a glükóz, xilóz, fruktóz, reóz, ribóz, pentóz, arabinóz, allóz, tallóz, altróz, mannóz, galaktóz, laktóz, szacharóz, eritroz, gliceraldehid vagy ezek bármilyen kombinációja.

Felületaktív anyagokat alkalmazunk, hogy a sokkomponensű találmány szerinti gyógyászati készítményeket stabillá tegyük, ezen készítményeknek a meglevő tulajdonságait fokozzuk, és hogy a készítményeknek új, kívánt tulajdonságokat biztosítsanak. Felületaktív anyagokat nedvesítőszerként, habzágatlóként, a víz felületi feszültségének csökkentésére és emulgeálószerként, diszpergálószerként és penetrációt fokozó szerként használunk; felületaktív anyag például a lipyrium-klorid, a laureth 4, azaz az α -dodecil-omega-hidroxi-poli(oxi-1,2-etándiil) vagy a polietilén-glikol-monododecil-éter, a lauerth 9, azaz az olyan polietilén-glikol-monododecil-éterek keveréke, amelyek átlagosan molekulánként 9 etilén-oxidcsoporthat tartalmaznak, monoetanolamin, nonoxynol-4, -9 és -10, azaz polietilén-glikol-mono(p-nonilfenil)-éter, nonoxynol-15, azaz α -(p-nonilfenil)-omega-hidroxipentadeka(oxietilén),

nonoxynol 30, azaz α -(p-nonilfenil)-omega-hidroxitriakonta(oxietilén), poloxalen, azaz egy polietilénpolipropilénglikol típusú nemionos polimer, amelynek molekulatömege megközelítőleg 3000, poloxamer, amelyre az előzőekben a kenőcsalapok tárgyalásánál utaltunk, polyoxyl (8), (40) és (50)-sztearát, azaz poli(oxi-1,2-etándiil)- α -hidro-omega-hidroxi-oktadekanoát, 5 polyoxyl(10)-oleil-éter, azaz, α [(Z)-9-oktadecenil-omega-hidroxi-poli(oxi-1,2-etándiil), polysorbate 20, azaz poli(oxi-1,2-etándiil)-szorbitán-monododekanoát, polysorbate 40, azaz poli(oxi-1,2-etándiil)-szorbitán-monohexadekanoát, polysorbate 60, azaz poli(oxi-1,2-etándiil)-szorbitán-monooktakekanoát, polysorbate 65, azaz poli(oxi-1,2-etándiil)-szorbitán-trioktadekanoát, polysorbate 80, azaz poli(oxi-1,2-etándiil)-szorbitán-mono-9-monodecenoát, polysorbate 85, azaz poli(oxi-1,2-etándiil)-szorbitán-tri-9-oktadecenoát, nátrium-lauril-szulfát, szorbitán-monolaurát, szorbitán-monooleát, szorbitán-monopalmitát, szorbitán-monosztearát, szorbitán-szeszkviolet, szorbitán-trioleát és szorbitán-trisztearát. 15

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket rendkívül egyszerű módon állíthatjuk elő, amint azt az átlagos szakember jól tudja. Ha a találmány szerinti gyógyászati készítmények egyszerű vizes oldatok vagy más oldószerrel készült oldatok, a készítmény különböző összetevőit bármilyen kívánt sorrendben kombinálhatjuk, amely sorrendet főként a kényelmi megfontolások határozzák meg. A vízben kevésbé oldódó, de ugyanabban a kisegítő oldószerben vízzel megfelelően oldódó komponenseket ebben a kisegítő oldószerben fel lehet oldani, majd a kisegítő oldatot a segédanyag víztartalmához hozzá lehet adni, miáltal a benne oldott anyagok a vízben oldódnak. Ezen diszperziós folyamat vagy oldási folyamat támogatására felületaktív anyagot alkalmazhatunk. 20 25

Ha a találmány szerinti gyógyászati készítmények emulziók formájában vannak, a gyógyászati készítmények összetevőit a következő általános eljárásoknak megfelelően kombináljuk. A folytonos vizes fázist először körülbelül 60 °C és körülbelül 95 °C közötti, előnyösen körülbelül 70 °C és körülbelül 95 °C közötti tartományban levő hőmérsékletre melegítjük, ahol a hőmérsékletet az olaj-a-vízben emulziót alkotó összetevők fizikai és kémiai tulajdonságaitól függően választjuk meg. Amint a folytonos vizes fázis eléri a kiválasztott hőmérsékletet, a végső készítmény azon összetevőit, amelyeket ebben a szakaszban kell adagolni, élénk keveréssel a vízzel elegyítjük és abban 30

ban kell adagolni, élénk keveréssel a vízzel elegyítjük és abban diszpergáljuk. Ezután a víz hőmérsékletét megközelítőleg az eredeti szintre emeljük, majd a készítmény azon komponenseit, amelyeket a következő lépésben kell a készítményhez adni, mérsékelt sebességű keveréssel az elegyhez hozzáadjuk, és a keverést körülbelül 5 és körülbelül 60 perc, előnyösen körülbelül 10 és körülbelül 30 perc közötti ideig folytatjuk, az első két lépésben hozzáadott alkotórészekről függően. A készítmény-keveréket ezután passzívan vagy aktívan körülbelül 20 °C és körülbelül 55 °C közötti hőmérsékletre hűtjük azért, hogy további komponensek legyenek hozzáadhatók a fennmaradó lépésekben, majd ezt követően elegendő vizet is a rendszerhez adunk, hogy a teljes készítményben az eredetileg meghatározott koncentrációt elérjük.

A jelen találmánnyal összhangban, a gyógyászati készítmények lehetnek steril injekciós készítmények, például steril vizes vagy olaj alapú, injektálásra alkalmas szuszpenziók. Ezt a szuszpenziót a szakterületen ismert módszerekkel formulálhatjuk alkalmas diszpergálószeres vagy nedvesítőszeres és szuszpenziós közeg alkalmazásával. A steril injekciós készítmény egy nem-toxikus, parenterálisan elfogadható hígítószerrel vagy oldószerrel készült steril oldat vagy szuszpenzió, például egy 1,3-butándiollal készült oldat is lehet. Az elfogadható összetevők és oldószeres, amelyeket alkalmazhatunk, többek között a víz, a Ringer-oldat és az izotóniás sóoldat. Emellett rendszerint steril stabilizált olajokat is alkalmazunk oldószerként vagy szuszpenziós közegként. Erre a célra bármilyen enyhe stabilizált olaj, többek között szintetikus mono- vagy digliceridek használhatók. Zsírsavak, például olajsav és annak glicerid-származékai megfelelőek injekciós készítmények előállítására, mint ahogy a természetes, gyógyászatilag elfogadható olajok, így az olívaolaj vagy ricinusolaj is, különösen polioxietilátjaik formájában. Ezek az olajos oldatok vagy szuszpenziók hosszú láncú alkoholt, például Rh-t, HCIX-et vagy hasonló alkoholt is magukban foglalhatnak hígítószerként vagy diszpergálóközegként.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket orálisan bármilyen orálisan elfogadható dózisformában, többek között, de nem kizárólag, kapszulák, tabletták, vizes szuszpenziók vagy oldatok formájában adagolhatjuk. Orális tabletták esetében gyakran használt segédanyag többek között a laktóz és a kukoricakeményítő. Kenőanyagokat, például magnézium-sztearátot általában szintén

adunk a készítményhez. Kapszula formában való orális adagolás esetén a használható hígítószer például laktóz vagy szárított kukoricakeményítő. Amikor vi-
zes oldatokat használunk orális adagolásra, a hatóanyagot emulgeálószerekkel
és szuszpendáló közeggel kombináljuk. Kívánt esetben bizonyos édesítősze-
5 ket, ízesítőanyagokat vagy festékeket is foglalhatunk a készítménybe. A talál-
mány szerinti gyógyászati készítményeket azonban kúpok formájában
rektálisan is adagolhatjuk. Az ilyen kúpokat úgy állítjuk elő, hogy a szert meg-
felelő, nem-irritáló, olyan segédanyaggal keverjük, amely szobahőmérsékleten
szilárd, de rektális hőmérsékleten folyadék, és ezért a végbélben megolvad és
10 így a gyógyszert leadja. Ilyen segédanyagok többek között a kakaóvaj, a méh-
viasz és a polietilénlikolok.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket topikálisan is adagolhat-
juk, különösen, ha olyan területeket vagy szerveket akarunk kezelni, amelyek
topikális adagolással könnyen hozzáférhetők, így például a szembetegségek,
15 bőrbetegségek vagy az alsó béltraktus betegségei esetében. Alkalmas topikális
készítményeket könnyen előállíthatunk ezen területek vagy szervek számára.

Az alsó béltraktuson való topikális alkalmazásra az előzőekben leírt
rektális kúp-készítményt használhatjuk vagy megfelelő beöntés-készítményt
alkalmazhatunk. Topikálisan aktív transzdermális tapaszokat szintén használha-
20 tunk.

Topikális alkalmazásra a gyógyászati készítményt megfelelő kenőcs alak-
jában is formulálhatjuk, amely a hatóanyagot egy vagy több segédanyagban
szuszpendálva vagy oldva tartalmazza. A találmány szerinti vegyületek
topikális adagolására használt segédanyag többek között, de nem kizárólag, az
25 ásványolaj, paraffinolaj, fehér vazelin, propilénlikol, polioxietilén-
polioxipropilén vegyület, emulgeáló viasz és víz. A gyógyászati készítménye-
ket azonban megfelelő tejek vagy krémek formájában is előállíthatjuk, amelyek
a hatóanyagokat egy vagy több gyógyászatilag elfogadható segédanyagban
szuszpendálva vagy oldva tartalmazzák. Alkalmas segédanyag többek között,
30 de nem kizárólag, az ásványolaj, a szorbitán-monosztearát, a polysorbate, a
cetil-észter viasz, a cetearil-alkohol, a 2-oktildodekanol, a benzil-alkohol és a
víz.

Azok a gyógyászati készítmények, amelyekre a jelen találmány kiterjed, magukba foglalják azokat is, amelyekben egy (I) általános képletű vegyületet tartalmazó hatóanyag terápiásan hatékony mennyisége, amely PDE VII aktivítás által közvetített vagy annak modulálásával társuló, előzőekben leírt betegségek, patológiai rendellenességek és állapotok kezeléséhez vagy megelőzéséhez szükséges, szisztémás adagolásra alkalmas dózisformába van foglalva. Egy ilyen típusú gyógyászati készítmény a hatóanyagot megfelelő folyékony formában tartalmazza, amely (1) injekció vagy infúzió formájában intraarteriálisan, intra- vagy transzdermálisan, szukbután, intramuszkulárisan, intraspinálishan, intratekálisan vagy intravénásan adagolható, ahol a hatóanyag (a) oldott anyagként oldatban van jelen, (b) egy emulzió nem-folytonos fázisában vagy egy fordított fázisú emulzió nem-folytonos fázisában van jelen, ahol a fázis injektálás vagy infúzió során megfordul, ahol az ilyen típusú emulziók megfelelő emulgeálószerket tartalmaznak, vagy (c) szuszpendált szilárd anyagként van jelen kolloidális vagy mikrorészecskék formájában egy szuszpenzióban, ahol ez a szuszpenzió megfelelő szuszpenziós közeget tartalmaz, (2) injekció vagy infúzió formájában a megfelelő testszövetekbe vagy -üregekbe depóként adagolható, ahol a készítmény a hatóanyagot tárolja és azt követően késleltetett, nyújtott vagy szabályozott módon szisztémásan adja le, (3) a gyógyászati készítmény becseppentésével, belégzésével vagy befúvásával adagolható egy megfelelő szilárd formában az alkalmas testszövetekbe vagy -üregekbe, ahol a hatóanyag (a) a készítmény szilárd implantátumaként van jelen, amely biztosítja a hatóanyag késleltetett, nyújtott vagy szabályozott leadását, (b) részecskék formájában levő készítményben van jelen, amely a tüdőbe inhalálható, vagy (c) részecskék formájában levő készítményben van jelen, amely az alkalmas testszövetekbe vagy -üregekbe fújható, ahol a készítmény, kívánt esetben, a hatóanyagot késleltetett, nyújtott vagy szabályozott módon képes leadni, vagy (4) a hatóanyag perorális adagolására alkalmas szilárd vagy folyadék formában levő gyógyászati készítmény bevitelével adagolható, ahol a hatóanyag szilárd dózisformában van jelen, vagy (b) folyékony dózisformában van jelen.

Az előzőekben leírt gyógyászati készítmények egyes dózisformái többek között a következők: (1) kúpok az implantátumok speciális típusaként, amelyek

szobahőmérsékleten szilárd, de testhőmérsékleten megolvadó alapokat tartalmaznak, amelyek így lassan leadják a hatóanyagot a környező testszövetbe, ahol a hatóanyag felszívódik és elszállítódik, így szisztémás adagolás valósul meg, (2) szilárd perorális dózisformák, amelyek a következők lehetnek: (a) kész-

5 leltetett hatóanyag-leadású orális tabletták, kapszulák, orális bevonatos tabletták, pasztillák, cukorkák és apró részecskék, (b) enterális bevonattal ellátott tabletták és kapszulák, amelyek megakadályozzák a gyomorban a hatóanyag felszabadulását és felszívódását, és így lehetővé teszik annak a kezelt betegben a gyomron túl levő helyen való adagolását, (c) nyújtott hatóanyag-leadású

10 orális tabletták, kapszulák és apró részecskék, amelyek a hatóanyag szisztémás adagolását teszik lehetővé szabályozott módon, akár 24 órán át, (d) gyorsan széteső tabletták, (e) kapszulázott oldatok, (f) orális kenőcsök, (g) szemcsék, amelyek a kezelt beteg ételébe vannak foglalva, és (h) folyékony perorális dózisformák, így oldatok, szuszpenziók, emulziók, fordított emulziók, elixírek,

15 extraktumok, tinktúrák és koncentrátumok.

Azon gyógyászati készítmények körébe, amelyekre a jelen találmány kiterjed, beletartoznak azok is, amelyekben egy (I) általános képletű vegyületet tartalmazó hatóanyag terápiásan hatékony mennyisége, amely PDE VII aktivitás által közvetített vagy annak modulálásával társuló, előzőekben leírt beteg-

20 ségek, patológiai rendellenességek és állapotok kezeléséhez vagy megelőzéséhez szükséges, a kezelt betegnek való lokális adagolásra alkalmas dózisformába van foglalva, ahol az ilyen típusú gyógyászati készítmény a hatóanyagot megfelelő folyékony formában tartalmazza, amely a hatóanyag (1) injekció vagy infúzió formájában intraarteriálisan, intraartikulárisan, intrachondriálisan,

25 intracostálisan, intracisztikusan, intra- vagy transzdermálisan, intrafasiculárisan, intraligamentálisan, intramedulárisan, intramuszkulárisan, intranazálisan, intraneurálisan, intraokulárisan, azaz szemre való felvitellel, intraosteálisan, intrapelvicusan, intrapericardiálisan, intraspinálishan, intrasternálisan, intrasinoviálisan, intratarsálisan vagy intratekálisan adagolha-

30 tó, ez a készítmény olyan komponenseket is magában foglal, amelyek a készleltetett, szabályozott vagy nyújtott hatóanyag-leadást biztosítják ezen a lokális helyen; ahol a hatóanyag (a) oldott anyagként oldatban van jelen, (b) egy emulzió nem-folytonos fázisában vagy egy fordított fázisú emulzió nem-folytonos

fázisában van jelen, ahol a fázis injektlás vagy infúzió során megfordul, ahol az ilyen típusú emulziók megfelelő emulgeálószeret tartalmaznak, vagy (c) szuszpendált szilárd anyagként van jelen kolloidális vagy mikrorészecskék formájában egy szuszpenzióban, ahol ez a szuszpenzió megfelelő szuszpendáló közeget tartalmaz, (2) injekció vagy infúzió formájában egy lokális helyre depóként adagolható, ahol a készítmény a hatóanyagot tárolja és azt követően késleltetett, nyújtott vagy szabályozott módon adja le az adott helyen, ahol a készítmény olyan komponenseket is tartalmaz, amelyek biztosítják, hogy a hatóanyag elsősorban lokálisan hasson, és amelyek kevés szisztémás anyagátvitelt okoznak, vagy ahol a gyógyászati készítmény a hatóanyagot megfelelő szilárd formában tartalmazza a b gátló anyagnak a következő módon való leadására: (3) becseppentés, belégzés vagy befúvás révén ezen adott helyen, ahol a hatóanyag (a) a készítmény szilárd implantátumaként van jelen, amely erre az adott helyre van implantálva, ahol a készítmény a hatóanyagot ezen a lokális helyen adott esetben késleltetett, nyújtott vagy szabályozott módon adja le, (b) részecskékből álló készítményben van jelen, amely egy adott helyre, például a tüdőkbe inhalálható, vagy (c) részecskék formájában levő készítményben van jelen, amely egy lokális helyre fújható, ahol a készítmény olyan összetevőket tartalmaz, amelyek biztosítják, hogy a hatóanyag elsősorban lokálisan hasson, jelentéktelen szisztémás hatóanyag-átvitellel, és adott esetben a hatóanyagot lokálisan, késleltetett, nyújtott vagy szabályozott módon adja le. Szemen való alkalmazásra a gyógyászati készítményeket mikronizált szuszpenzióként formulálhatjuk izotóniás, beállított pH-jú steril sóoldatban, vagy előnyösen izotóniás, beállított pH-jú steril sóoldattal készült oldat formájában, tartósítószerrel nélkül vagy tartósítószerrel, például benzilalkónium-kloriddal. Más esetben, szemben való alkalmazásokra, a gyógyászati készítményeket kenőcsben, például vazelinben formulálhatjuk.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket nazális aeroszol formájában vagy belégzés révén porlasztó, száraz por inhalátor vagy mért dózisú inhalátor alkalmazásával adagolhatjuk. Az ilyen készítményeket a gyógyszerkészítés területén jól ismert módszerekkel és sóoldattal készült oldatok formájában, benzil-alkohollal vagy más megfelelő tartósítószerrel, felszívódást elősegítő anyagokkal a biológiai hasznosíthatóság javítására, fluorozott szénhidro-

génekkel és/vagy más szokásos szolubilizáló vagy diszpergáló szerekkel állíthatjuk elő.

Amint már korábban említettük, a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket szisztémásan adagolhatjuk egy kezelendő betegnek injektálásra vagy infúzióra alkalmas, folyékony gyógyászati készítmény formájában. A beteg testében különböző helyek és szervrendszerek vannak, amelyek lehetővé teszi a helyesen formulált gyógyászati készítmény számára, az injektálást vagy infúziót követően, hogy a kezelt beteg testébe és minden szervrendszerébe jusson. Az injekció a gyógyászati készítmény egyszeres dózisa, amelyet rendszerint fecskendő segítségével nyomnak a megfelelő szövetbe. A leggyakoribb injekció típus az intramuszkuláris, az intravénás és a szubkután injekció. Ezzel ellentétben az infúzió a gyógyászati készítmény folyamatos bevezetését jelenti az adott szövetbe. Az infúzió leggyakoribb típusa az intravénás infúzió. Az injektálás és infúzió további típusa többek között az intraarteriális, intra- vagy transzdermális (ezen belül szubkután), vagy intraspinalis, különösen intratekális injekció vagy infúzió. Ezen folyékony gyógyászati készítményekben a hatóanyag oldatban oldott anyag formájában lehet. Ez a leggyakoribb és legelőnyösebb típusa az ilyen készítményeknek, de ehhez a hatóanyagnak olyan só formában kell lennie, amely meglehetősen jól oldódik vízben. A víz (vagy sóoldat) messze a legelőnyösebb oldószer az ilyen készítmények esetében. Esetenként túltelített oldatokat is használhatunk, de ezeknél stabilitási problémák jelentkeznek, és ezért mindennapi használatra gyakorlati szempontból nem megfelelőek.

Amennyiben egy előnyös vegyületet olyan formában nem tudunk előállítani, amelyhez vízben való oldhatóság szükséges, ami esetenként előfordul, az átlagos szakember tudásához tartozik egy olyan emulzió előállítása, amely a nem folytonos vagy belső fázis kis folyadékcseppjeinek a diszperziója egy második folyadékban, a folytonos vagy külső fázisban, amellyel a belső fázis nem elegyedik. A két folyadékot emulgeált állapotban gyógyászatilag elfogadható emulgeálószerekkel tartjuk. Ha a hatóanyag vízben nem oldható olaj, akkor olyan emulzióban adagolható, amelyben a nem-folytonos fázist alkotja. Ha a hatóanyag vízben nem oldható, de egy vízzel nem elegyedő oldószerben oldható, hasonlóképpen emulziót alkalmazhatunk. Noha a hatóanyagot leggyakrab-

ban egy úgynevezett olaj-a-vízben emulzió nem-folytonos vagy belső fázisa-
ként használjuk, fordított fázisú emulzió nem-folytonos vagy belső fázisaként
is alkalmazható, amely emulzióra rendszerint víz-az-olajban emulzióként utal-
nak. Itt a hatóanyag vízben oldódik, és egyszerű vizes oldat alakjában adagol-
5 ható. Az ilyen típusú, fordított fázisú emulziók azonban egy vizes közegbe,
például vérbe való injektálás vagy infúzió során megfordulnak, és a hatóanyag-
nak ezen vizes közegbe való gyorsabb és hatékonyabb diszpergálódását ered-
ményezik egy vizes oldat alkalmazásához viszonyítva. A fázis-inverziójú
emulziókat megfelelő, gyógyászatilag elfogadható emulgeálószeres alkalmazá-
10 sával állítjuk elő, amelyek a szakterületen jól ismertek.

Ha a hatóanyagnak korlátozott a vízben való oldhatósága, szuszpendált
szilárd anyagként is adagolható kolloidális vagy finomeloszlású formában egy
megfelelő, gyógyászatilag elfogadható szuszpendáló közegben készült szusz-
penzió formájában. A hatóanyagot tartalmazó szuszpendált szilárd anyagokat
15 késleltetett, nyújtott vagy szabályozott hatóanyag-leadású készítményekként is
formulálhatjuk.

Noha leggyakrabban a szisztémás adagolást egy folyadék injektálásával
vagy infúziójával végezzük, számos helyzet van, amelyben a hatóanyag szilárd
anyagként való adagolása előnyös vagy éppen szükséges. A szilárd anyagok
20 szisztémás adagolását egy a hatóanyagot megfelelő szilárd formában tartalmazó
gyógyászati készítmény becseppentésével, belégzésével vagy befűvésével való-
sítjuk meg. A hatóanyag becseppentésekor a készítmény egy szilárd
implantátumát inzertálhatjuk a megfelelő testszövetekbe vagy -üregekbe. Az
implantátum biokompatibilis és biológiailag erodálható anyagokból álló mátri-
25 xot tartalmazhat, amelyben a szilárd hatóanyag-részecskék diszpergálva van-
nak, vagy amelybe egy folyékony hatóanyag cseppecskéi vagy izolált cellái le-
hetnek belefoglalva. A mátrixnak mindenképpen le kell bomlania és a testben
teljesen fel kell szívódnia. A mátrix készítményt előnyösen úgy választjuk meg,
hogy a hatóanyag szabályozott, nyújtott vagy késleltetett leadását tegye lehető-
30 vé egy hosszabb időszakon, akár néhány hónapon át.

Az "implantátum" fogalom rendszerint egy hatóanyagot tartalmazó, szi-
lárd gyógyászati készítményre utal, míg a "depó" fogalom rendszerint egy ha-
tóanyagot tartalmazó folyékony gyógyászati készítményt jelent, amelyet bármi-

lyen megfelelő testszövetbe vagy bármilyen megfelelő testüregbe helyezünk, így tartályként vagy készletként van jelen, amely lassan vándorol a környező szövetbe vagy szervekbe, és végül és ténylegesen szisztémásan oszlik el. Ezen meghatározásokat azonban a szakterületen nem mindig használják szigorúan
5 ilyen értelemben, és ezért szándékaink szerint a jelen találmány körébe beletartoznak a folyékony implantátumok és a szilárd depókészítmények is, sőt még mindegyik esetben a szilárd-folyékony kevert formák is. A kúpokat az implantátumok egy típusának tekinthetjük, mivel olyan alapokat tartalmaznak, amelyek szobahőmérsékleten szilárdak, de a beteg testének hőmérsékletén
10 megolvadnak, és így a hatóanyagot lassan leadják, amivel a hatóanyagot a beteg testének környező szövetébe juttatják, ahol a hatóanyag felszívódik és tovább szállítódik, és így szisztémásan adagolódik.

A szisztémás adagolást egy por, azaz egy részecskék formájában levő, hatóanyagot tartalmazó készítmény belégzése vagy befűvése révén is megvalósíthatjuk. A por formában levő hatóanyagot például inhalálással a tüdőbe juttathatjuk a részecskék formájában levő készítmények aeroszoljának előállítására alkalmas szokásos eszközök alkalmazásával. A hatóanyagot részecskék formájában levő készítményként befűvéssel is adagolhatjuk vagy más módon diszpergálhatjuk a megfelelő testszövetekbe vagy -üregekbe egyszerű porzással
20 vagy a részecskék formájában levő készítmények aeroszol formájának előállítására alkalmas szokásos eszközök alkalmazásával. Ezek a részecskék formájában levő készítmények a jól ismert elvekkel összhangban és ismert anyagokkal szintén formulálhatók úgy, hogy a hatóanyagot késleltetve, nyújtottan vagy szabályozottan adják le.

A szisztémás adagolás további módjai, amikor a találmány szerinti hatóanyagot folyékony vagy szilárd formában alkalmazzuk, többek között a transzdermális, intranazális és a szemre való adagolás. Közelebbről, a transzdermális tapasztokból, amelyeket a gyógyszeradagolásban ismert módszerekkel lehet előállítani és a kezelendő beteg bőrére lehet felvinni, a hatóanyag a
30 formulált formában mutatott oldhatósági tulajdonságai következtében, az epidermiszen (a felhámon) keresztül a beteg bőrének dermális (kötőszöveti) rétegeibe vándorol, ahol a beteg általános keringésének részévé válik, és végül és végeredményképpen a hatóanyag szisztémás eloszlása valósul meg egy kívánt,

hosszabb időszakason át. Ide tartoznak az olyan implantátumok is, amelyeket a bőr epidermális rétegei alá, azaz a kezelt beteg bőrének epidermisze és dermisze közé helyeznek be. Az ilyen implantátumokat jól ismert elveknek megfelelően és anyagokkal formulálják, amely anyagokat gyakran alkalmaznak
5 ebben az adagolási technikában, és oly módon állíthatók elő, hogy a hatóanyag a beteg szisztémás keringésébe jut a szabályozott hatóanyag-leadás, nyújtott hatóanyag-leadás vagy késleltetett hatóanyag-leadás elveivel összhangban. Az ilyen típusú szubepidermális (szubkutikuláris) implantátumok ugyanolyan könnyen használhatók, mint a transzdermális tapaszok, és azokkal azonos le-
10 adási hatékonyságot biztosítanak, azonban nincsenek kitéve lebomlásnak, károsodásnak vagy véletlenszerű eltávolításnak, mint a beteg bőrének legkülső rétegére helyezett tapaszok.

Az előnyös vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmények fenti leírásában az "adagolás", "adagolása" és az "adagolunk" ekvivalens kifejezéseket alkalmazzuk ezen gyógyászati készítményekkel kapcsolatban. A jelen összefü-
15 gésben ezek a kifejezések azt jelentik, hogy egy kezelést igénylő betegnek egy találmány szerinti gyógyászati készítményt bármilyen itt leírt adagolási eljárással beadunk, ahol a hatóanyag egy előnyös vegyület vagy annak egy prodrug formája, származéka vagy metabolitja, amely alkalmas ebben a betegben egy
20 PDE VII aktivitás által közvetített vagy annak modulálását kísérő betegség, patológiai rendellenesség vagy állapot kezelésére. A jelen találmány ezért bármilyen más vegyületre kiterjed, amely egy betegnek való adagoláskor képes közvetlenül vagy közvetve egy előnyös vegyületet hozzáférhetővé tenni. Az ilyen vegyületek prodrugok vegyületekként ismertek, és számos kidolgozott eljárás
25 létezik az előnyös vegyületek ilyen prodrug formáinak az előállítására.

A vegyületek PDE VII aktivitás által közvetített vagy modulálását kísérő betegség, patológiás rendellenesség vagy állapot kezelése szempontjából hatékony dózisa vagy adagja különböző tényezőktől, így a gátló anyag természetétől, a beteg nagyságától, a kezelés céljától, a kezelendő patológia természetétől,
30 az egyes esetekben alkalmazott gyógyászati készítménytől és a kezelő orvos megfigyeléseitől és következtetéseitől függ.

Orális dózisforma, például tabletta vagy kapszula esetében az (I) általános képletű vegyületek megfelelő dózisa körülbelül 0,1 µg hatóanyag/kg és körül-

belül 50,0 mg hatóanyag/kg testtömeg/nap, előnyösen körülbelül 5,0 µg hatóanyag/kg és körülbelül 5,0 mg hatóanyag/kg testtömeg/nap, előnyösebben körülbelül 10,0 µg hatóanyag/kg és körülbelül 1,0 mg hatóanyag/kg testtömeg/nap, legelőnyösebben körülbelül 20,0 µg hatóanyag/kg és 0,5 mg hatóanyag/kg testtömeg/nap között vannak.

Amennyiben a dózisformát topikálisan adagoljuk a hörgőkre és tüdőkre, például porinhalátor vagy porlasztó segítségével, a vegyületek megfelelő dózisa körülbelül 0,001 µg hatóanyag/kg és körülbelül 10,0 mg hatóanyag/kg testtömeg/nap, előnyösen körülbelül 0,5 µg hatóanyag/kg és körülbelül 0,5 mg hatóanyag/kg testtömeg/nap, előnyösebben körülbelül 1,0 µg hatóanyag/kg és körülbelül 0,1 mg hatóanyag/kg testtömeg/nap, és legelőnyösebben körülbelül 2,0 µg hatóanyag/kg és körülbelül 0,05 mg hatóanyag/kg testtömeg/nap között vannak.

Azoknak a napi orális dózistartományoknak a szemléltetésére, amelyeket az előzőekben leírtak szerint és egy jellemző, 10 kg és 100 közötti testtömeg esetében alkalmazhatunk, az (I) általános képletű vegyületek megfelelő dózisa egy előnyös vegyületet tartalmazó hatóanyag esetében körülbelül 1,0 - 10,0 µg és 500,0 - 5000,0 mg hatóanyag/nap, előnyösen egy előnyös vegyületet tartalmazó hatóanyag esetében 50,0 - 500,0 µg és 50,0 - 500,0 mg hatóanyag/nap, előnyösebben egy előnyös vegyületet tartalmazó hatóanyag esetében körülbelül 100,0 - 1000,0 µg és 10,0 - 100,0 mg hatóanyag/nap, és legelőnyösebben egy előnyös vegyületet tartalmazó hatóanyag esetében körülbelül 200,0 - 2000,0 µg és körülbelül 5,0 - 50,0 mg hatóanyag/nap között vannak. Ezek a dózistartományok egy adott betegnek a nap folyamán beadott dózisok összességét jelentik.

A nap folyamán beadott dózisok száma farmakológiai és farmakokinetikai tényezőktől, így a hatóanyag felezési idejétől, ami a katabolizmus és a kiürülés (clearance) sebességére utal, valamint a hatóanyag azon minimális és optimális vérplazmaszintjétől vagy más testfolyadék-szintjeitől függ egy betegben, amelyek a terápiás hatékonysághoz szükségesek.

Amikor a naponta beadandó dózisok számát és a hatóanyag dózisonkénti mennyiségét határozzuk meg, számos más tényezőt is figyelembe kell venni. Egy másik ilyen tényező a kezelt beteg által adott válaszreakció. Így például, ha az alkalmazott hatóanyagot asztma kezelésére vagy megelőzésére topikálisan

adagolva alkalmazzuk egy aeroszol tüdőbe való inhalálása révén, naponta 1-4 dózist adunk be egy adagolóeszköz 1-4 alkalommal való működtetésével, azaz egy adagolószelepes inhalátor 1-4 alkalommal való működtetésével elporlasztott készítményként, ahol mindegyik dózis körülbelül 50,0 µg és körülbelül 10,0 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaz.

A találmány a továbbiakban gyógyszerekre is vonatkozik, amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy annak gyógyászatilag alkalmazható származékát, szolvátját és sztereoizomerjét, ezen belül azok bármilyen arányú keverékét tartalmazzák, kívánt esetben segédanyagokkal és/vagy adjuvansokkal együtt.

A találmány továbbá olyan gyógyszerekre is vonatkozik, amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy annak gyógyászatilag alkalmazható származékát, szolvátját és sztereoizomerjét, ezen belül azok bármilyen arányú keverékét tartalmazzák, és legalább egy további gyógyszerhatóanyagot foglalnak magukban.

A találmány kitre is vonatkozik, amely

- (a) egy (I) általános képletű vegyületnek és/vagy gyógyászatilag alkalmazható származékának, szolvátjának és sztereoizomerjének, ezen belül azok bármilyen arányú keverékének hatékony mennyiségét, és
- (b) egy további gyógyszerhatóanyag hatékony mennyiségét külön-külön csomagolásban tartalmazza.

A kit megfelelő tartályokat, így dobozokat, egyedi üvegeket, zsákokat vagy ampullákat foglal magában. A kit például külön ampullákból állhat, amelyek az (I) általános képletű vegyületnek, és/vagy gyógyászatilag alkalmazható származékainak, szolvátjainak és sztereoizomerjeinek, ezen belül azok bármilyen arányú keverékének hatékony mennyiségét, illetve egy további gyógyszerhatóanyag hatékony mennyiségét tartalmazzák oldott vagy liofilizált formában.

Az előzőekben és a következőkben minden hőmérsékletet °C-ban adunk meg. A példákban, amelyek ezután következnek, a "szokásos feldolgozás" azt jelenti, hogy szükséges esetben vizet adunk az elegyhez, szükséges esetben a pH-t 2 és 10 közötti értékre állítjuk be, a végtermék összetételétől függően, az elegyet etil-acetáttal vagy diklórmétánnal extraháljuk, a fázisokat elválasztjuk, a

szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen és/vagy kristályosítással tisztítjuk.

Tömegspektrometria (MS):

EI (elektronütköztetési ionizáció) M^+

5 FAB (gyors atombombázás) $M+H^+$.

1. példa

1.1 0,68 g nátrium-nitrit 20 ml vízzel készült oldatát cseppenként, 0°C-on 1,05 g p-toluidin 2,4 ml tömény sósavval készült oldatához adjuk. A képződött oldat 1,51 g 4-metil-fenildiazonium-hidrokloridot tartalmaz, és ezt az oldatot
10 közvetlenül reagáltatjuk.

1.2 55 g etil-[2-(izobutiril)-acetát] ("AA") 210 ml toluollal készült oldatához 30 g malonitrilt, 3,3 g ammónium-acetátot és 4 ml ecetsavat adunk, és a képződött elegyet 130°C-on vízleválasztó alkalmazásával 1 órán át forraljuk. A szokásos módon végzett feldolgozással 41,0 g etil-(4,4-diciano-3-izopropilbut-
15 3-enoátot ("AB") különítünk el, amely 0,4 mbar nyomáson 95-99°C-on forr.

1.3 2,0 g "AB" 52 g etanollal készült oldatához 3,45 g nátrium-acetátot, majd 10 perces keverés és 0°C-ra való hűtés után 1,51 g 4-metilfenildiazonium-hidrokloridot adunk. Az elegyet 0°C-on további 1 órán át keverjük. Ezután ammónia-oldattal meglúgosítjuk és hagyományos módon feldolgozzuk. Így 3,1
20 g etil-[5-ciano-6-imino-4-izopropil-1-(p-tolil)-1,6-dihidropiridazin-3-karboxilát]-ot ("AC") kapunk olaj alakjában.

1.4 3,1 g "AC" 38 ml 100%-os ecetsavval készült oldatához 14°C-on, részletekben 4,1 g cinkport adagolunk. Az elegyet ezután 1 órán át keverjük, majd szűrjük és kis mennyiségű jégcettel és kis mennyiségű diklórmétánnal a
25 kiszűrt anyagot utána mossuk. A szűrlethez 400 ml vizet adunk, a képződött elegyet további 30 percig keverjük, majd a terméket elkülönítjük és vízzel mossuk. Szárítás után 2,6 g etil-[5-amino-4-ciano-3-izopropil-1-(p-tolil)-1H-pirrol-2-karboxilát]-ot ("AD") kapunk, o.p.: 156°C.

1.5 800 mg "AD" 12 ml 98-100%-os hangyasavval készült oldatát 2 órán
30 át 105°C-on keverjük. Ezután az oldószert elválasztjuk, és a maradékot izopropanolból kristályosítjuk, így 600 mg etil-[5-izopropil-4-oxo-7-(p-tolil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-karboxilát]-ot kapunk.

A következő vegyületek

etil-[5-amino-4-ciano-3-metil-1-(3-klórfenil)-1H-pirrol-2-karboxilát],
etil-[5-amino-4-ciano-3-metil-1-(2-klórfenil)-1H-pirrol-2-karboxilát],
etil-[5-amino-4-ciano-3-metil-1-(2-fluorfenil)-1H-pirrol-2-karboxilát],
etil-[5-amino-4-ciano-3-propil-1-(2-klórfenil)-1H-pirrol-2-karboxilát],
5 etil-[5-amino-4-ciano-3-metil-1-(4-klórfenil)-1H-pirrol-2-karboxilát],
etil-[5-amino-4-ciano-3-metil-1-(p-tolil)-1H-pirrol-2-karboxilát],
metil-[5-amino-4-ciano-3-metil-1-(2-klórfenil)-1H-pirrol-2-karboxilát],
metil-(5-amino-4-ciano-3-metil-1-fenil-1H-pirrol-2-karboxilát),
metil-[5-amino-4-ciano-3-metil-1-(2-tienil)-1H-pirrol-2-karboxilát]

10 hangyasavval, analóg módon végzett reagáltatásával az alábbi vegyületeket kapjuk:

etil-[5-metil-4-oxo-7-(3-klórfenil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]-
-pirimidin-6-karboxilát],

15 etil-[5-metil-4-oxo-7-(2-klórfenil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]-
-pirimidin-6-karboxilát],

etil-[5-metil-4-oxo-7-(2-fluorfenil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]-
-pirimidin-6-karboxilát],

etil-[5-propil-4-oxo-7-(2-klórfenil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]-
pirimidin-6-karboxilát],

20 etil-[5-metil-4-oxo-7-(4-klórfenil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]-
pirimidin-6-karboxilát],

etil-[5-metil-4-oxo-7-(p-tolil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-
karboxilát,

25 metil-[5-metil-4-oxo-7-(2-klórfenil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]-
pirimidin-6-karboxilát],

metil-(5-metil-4-oxo-7-fenil-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-
karboxilát),

metil-[5-metil-4-oxo-7-(2-tienil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-
6-karboxilát].

30 Az alábbi példák gyógyászati készítményekre vonatkoznak.

A. példa: injekciós fiolák

100 g (I) általános képletű hatóanyagot és 5 g dinátrium-hidrogénfoszfátot
3 l kétszer desztillált vízben oldunk, az oldat pH-ját 2 N sósavval 6,5-re állítjuk,
majd az oldatot sterilen szűrjük, injekciós fiolákba visszük át, steril körül-

mények között liofilizáljuk, végül a fiolákat steril körülmények között lezárjuk. Mindegyik injekciós flola 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

B. példa: kúpok

20 g (I) általános képletű hatóanyagot 100 g szójalecitinnel és 1400 g ka-
5 kaóvajjal együtt megolvasztunk, az olvadékot formákba öntjük és hűlni hagy-
juk. Minden kúp 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

C. példa: oldat

1 g (I) általános képletű hatóanyagból 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ -ból, 28,48
g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ -ból, és 0,1 g benzalkonium-kloridból 940 ml kétszer
10 desztillált vízzel oldatot készítünk. Az oldat pH-ját 6,8-ra állítjuk be, majd az
oldatot 1 l-re feltöltjük és besugárzással sterilezzük. Ezt az oldatot szemcsep-
pek formájában lehet alkalmazni.

D. példa: kenőcs

500 mg (I) általános képletű hatóanyagot 99,5 g vazelinrel dolgozunk ösz-
15 sze aszeptikus körülmények között.

E. példa: tabletták

1 kg (I) általános képletű hatóanyagot, 4 kg laktózt, 1,2 g burgonyakemé-
nyítőt, 0,2 kg talkumot és 0,1 kg magnézium-sztearátot hagyományos módon
tablettákká préselünk, úgy, hogy a tabletták mindegyike 10 mg hatóanyagot tar-
20 talmaz.

F. példa: bevont tabletták

Tabletták préselünk az E. példában leírt eljárással, majd a tablettákat ha-
gyományos módon szacharózból, burgonyakeményítóből, talkumból,
tragakantából és festékből álló bevonattal látjuk el.

G. példa: kapszulák

2 kg (I) általános képletű hatóanyagot hagyományos módon kemény és
zselatin kapszulákba foglalunk úgy, hogy mindegyik kapszula 20 mg ható-
anyagot tartalmaz.

H. példa: ampullák

30 1 kg (I) általános képletű hatóanyag 60 l kétszer desztillált vízzel készült
oldatát sterilre szűrjük, ampullákba visszük át, steril körülmények között liofi-
lizáljuk, és az ampullákat steril körülmények között lezárjuk. Mindegyik am-
pulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, a képletben

X jelentése fenil- vagy Het csoport, amelyek mindegyike helyettesítetlen
5 vagy R¹ és/vagy R² csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesít-
tett,

R¹ és R² mindegyikének a jelentése, egymástól függetlenül, A, OH, OA, SA,
SOA, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂AA', CN, NO₂, NH₂, NHA, NAA',
NHCOA, NHCOOA, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONAA' vagy
10 Hal, vagy

R¹ és R² együtt -OCH₂O- vagy -OCH₂CH₂O- csoportot jelent,

R³ jelentése A, OH, OA, SA, SOA, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂AA', CN,
NO₂, NH₂, NHA, NHB, NAA¹, NHCOA, NHCOOA, NHC OB,
NHCOOB, COOH, COOA, COOB, CONH₂, CONHA, CONHB,
15 CONAA' vagy Hal,

R⁴ jelentése egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 10 szénatomos alkil-
vagy alkenilcsoport, amely 1-5 fluor- és/vagy klóratommal helyettesített
lehet és/vagy amelyben egy vagy több CH₂ csoportot O, S, SO, SO₂, NH,
NA, NHCO, NACO, NHCOO vagy NACOO csoport helyettesíthet,
20 vagy 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoport, amelyben egy
vagy több CH₂ csoportot O, S, SO, SO₂, SO₂NH, SO₂NA, NH, NHA,
NHCONH, NACONH, NACONA, NHCO, NACO, NHCOO vagy
NACOO csoport helyettesíthet,

R⁵ jelentése OH, OA, SA, SOA, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂AA', CN,
25 NO₂, NH₂, NHA, NAA', NHCOA, NHCOOA, COOH, COOA, CONH₂,
CONHA, CONAA' vagy Hal,

R⁶ jelentése H, OH, OA, SA, SOA, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂AA', CN,
NO₂, NH₂, NHA, NAA', NHCOA, NHCOOA, COOH, COOA, CONH₂,
CONHA, CONAA' vagy Hal,

30 A és A' mindegyikének a jelentése, egymástól függetlenül, egyenes vagy elága-
zó láncú, legfeljebb 10 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, amely 1-5
fluor- és/vagy klóratommal helyettesített lehet és/vagy amelyben egy vagy

több CH_2 csoportot O, S, SO, SO_2 , NH, NR^7 , NHCO, NR^7CO , NHCOO vagy NR^7COO csoport helyettesíthet, vagy

A és A' együtt 3-7 szénatomos alkilénecsoporthat alkot, amelyben egy vagy két CH_2 csoportot CHR^7 , CHR^7R^8 , O, S, SO, SO_2 , NH, NR^7 , NHCO, NR^7CO , NHCOO vagy NR^7COO csoport helyettesíthet,

B jelentése fenil- vagy Het csoport, amelyek mindegyike helyettesítetlen vagy R^1 és/vagy R^2 csoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített,

Het jelentése 5- vagy 6-tagú aromás heterociklusos gyűrű, amely 1-3 N, O és/vagy S atomot tartalmaz, amely gyűrű helyettesítetlen vagy A", Hal vagy CF_3 csoporttal egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesített,

R^7 és R^8 mindegyikének a jelentése, egymástól függetlenül, egyenes vagy elágazó láncú, legfeljebb 5 szénatomos alkil- vagy alkenilcsoport, amely 1-5 fluoratómmal és/vagy klóráttal helyettesített lehet és/vagy amelyben egy vagy több CH_2 csoportot O, S, SO, SO_2 vagy NH csoport helyettesíthet,

A" jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

Hal jelentése F, Cl, Br vagy I -

és gyógyászatilag alkalmazható származékaik, szolvátjaik és sztereoizomerjeik, ezen belül azok bármilyen arányú keverékei.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

X jelentése fenilcsoport, amely R^1 csoporttal egyszeresen helyettesített, vagy helyettesítetlen Het csoport,

és gyógyászatilag alkalmazható származékaik, szolvátjaik és sztereoizomerjeik, ezen belül azok bármilyen arányú keverékei.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

R^1 jelentése A vagy Hal,

és gyógyászatilag alkalmazható származékaik, szolvátjaik és sztereoizomerjeik, ezen belül azok bármilyen arányú keverékei.

4. Az 1-3. igénypontok közül egy vagy több szerinti vegyületek, amelyekben

R^3 jelentése COOA'' vagy COOH csoport,

és gyógyászati lag alkalmazható származékaik, szolvátjaik és sztereoizomerjeik, ezen belül azok bármilyen arányú keverékei.

5. Az 1-4. igénypontok közül egy vagy több szerinti vegyületek, amelyekben

5 R^4 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport, amely 1-5 fluor- vagy klóratommal helyettesített lehet,

és gyógyászati lag alkalmazható származékaik, szolvátjaik és sztereoizomerjeik, ezen belül azok bármilyen arányú keverékei.

10 6. Az 1-5. igénypontok közül egy vagy több szerinti vegyületek, amelyekben

R^5 jelentése Cl vagy OH,

és gyógyászati lag alkalmazható származékaik, szolvátjaik és sztereoizomerjeik, ezen belül azok bármilyen arányú keverékei.

15 7. Az 1-6. igénypontok közül egy vagy több szerinti vegyületek, amelyekben

R^6 jelentése H,

és gyógyászati lag alkalmazható származékaik, szolvátjaik és sztereoizomerjeik, ezen belül azok bármilyen arányú keverékei.

20 8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

X jelentése fenilcsoport, amely R^1 csoporttal egyszeresen helyettesített, vagy helyettesítetlen Het csoport,

R^1 jelentése A vagy Hal,

R^3 jelentése COOA" általános képletű vagy COOH csoport,

25 R^4 jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport, amely 1-5 fluor- vagy klóratommal helyettesített lehet,

R^5 jelentése Cl vagy OH csoport,

R^6 jelentése H,

Het jelentése furil-, tienil-, pirrolil-, imidazolil- piridil- vagy pirimidinilcsoport,

30 A és A" mindegyikének a jelentése, egymástól függetlenül, egyenes vagy elágazó láncú, 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos alkilcsoport, amely 1-5 fluor- vagy klóratommal helyettesített lehet,

Hal jelentése F, Cl vagy Br,

és gyógyászati lag alkalmazható származékaik, szolvátjaik és sztereoizomerjeik, ezen belül azok bármilyen arányú keverékei.

9. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek a következők:

- 5 etil-[5-izopropil-4-oxo-7-(p-tolil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-karboxilát],
etil-[5-metil-4-oxo-7-(3-klórfe nil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-karboxilát],
etil-[5-metil-4-oxo-7-(2-klórfe nil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-
10 6-karboxilát],
etil-[5-metil-4-oxo-7-(2-fluorfe nil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-karboxilát],
etil-[5-propil-4-oxo-7-(2-klórfe nil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-6-karboxilát],
15 etil-[5-metil-4-oxo-7-(4-klórfe nil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-karboxilát],
etil-[5-metil-4-oxo-7-(p-tolil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-karboxilát],
metil-[5-metil-4-oxo-7-(2-klórfe nil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]-
20 pirimidin-6-karboxilát],
metil-(5-metil-4-oxo-7-fe nil-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-karboxilát),
metil-[5-metil-4-oxo-7-(2-tienil)-4,7-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-karboxilát]

- 25 és gyógyászati lag alkalmazható származékaik, szolvátjaik és sztereoizomerjeik, ezen belül azok bármilyen arányú keverékei.

10. Az 1-9. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyületek, mint foszfodiészteráz VII gátlók.

11. Az 1-9. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű
30 vegyületek és fiziológiá san elfogadható sóik és szolvátjaik PDE VII-gátló hatású vegyületekkel leküzdhető vagy befolyásolható betegségek kezelésére vagy megelőzésére.

12. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek és és gyógyászatilag alkalmazható származékaik, szolvátjaik előállítására **azzal jellemezve**, hogy

a) R^5 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek és sóik és szolvátjaik előállítására egy (II) általános képletű vegyületet, a képletben R^3 , R^4 és X jelentése az 1. igénypontban meghatározott, egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben R^6 jelentése az 1. igénypontban meghatározott, vagy

b) R^5 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek és sóik és szolvátjaik előállítására egy (IV) általános képletű vegyületet, a képletben R^3 , R^4 , R^6 és X jelentése az 1. igénypontban meghatározott, ciklizálunk, vagy

c) olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik és szolvátjaik előállítására, amelyekben R^5 jelentése OA, SA, SOA, SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2AA' , CN, NO_2 , NH_2 , NHA, NAA', NHCOA, NHCOOA, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA vagy CONAA' általános képletű csoport, egy (V) általános képletű vegyületet, a képletben R^3 , R^4 , R^6 és X jelentése az 1. igénypontban meghatározott, egy (VI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben R^5 jelentése az előzőekben meghatározott,

és/vagy egy (I) általános képletű bázikus vegyületet savval kezelve sójává alakítunk.

13. Gyógyszer, amely legalább egy az 1-9. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy gyógyászatilag alkalmazható származékát, szolvátját és sztereoizomerjét, ezen belül azok bármilyen arányú keverékét, adott esetben segédanyagokkal és/vagy adjuvánsokkal együtt tartalmazza.

14. Az 1-9. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiásan elfogadható sóik vagy szolvátjaik alkalmazása PDE VII izoenzim által, humán eozinofilek aktiválásának és degranulálásának szabályozásában játszott szerepe révén okozott betegségtől vagy rendelleneségtől szenvedő beteg kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

15. Az 1-9. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiásan elfogadható sóik és szolvátjaik 14. igénypont szerinti alkalmazása allergiás betegségek, asztma, krónikus hörghurut, atópiás

bőrgyulladás, pszoriázis és más bőrbetegségek, gyulladásos betegségek, autoimmun betegségek, például reumaszerű ízületi gyulladás, sclerosis multiplex, Crohn-betegség, diabetes mellitus vagy fekélyes vastagbélgyulladás, csont-ritkulás, transzplantátum kilökődési reakciók, cachexia, tumornövekedés vagy tumormetasztázis, szepszis, memória-rendellenességek, atherosclerosis és AIDS leküzdésére alkalmas gyógyszer előállítására.

16. Az 1-9. igénypontok szerinti (I) általános képletű vegyületek 14. vagy 15. igénypont szerinti alkalmazása a következőkben felsorolt betegségek, patológiai rendellenességek és állapotok közül egynek vagy többnek a kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszer előállítására:

asztma, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például atópiás asztma, nem-atópiás asztma, allergiás asztma, atópiás, hörgő-, IgE-közvetített asztma, hörgőasztma, eredeti asztma, valódi asztma, pato-fiziológiai zavarok által okozott inherens asztma, környezeti tényezők által okozott exogén asztma, ismeretlen vagy nem nyilvánvaló ok által kiváltott eredeti asztma, nem-atópiás asztma, hörghurutos asztma, emphysemás asztma, testgyakorlás által kiváltott asztma, foglalkozási asztma, bakteriális, gomba-, protozoa- vagy vírusos fertőzés által kiváltott fertőző asztma, nem-allergiás asztma, kezdődő asztma vagy nehezen lélegző csecsemő szindróma;

krónikus vagy akut hörgőszűkület, krónikus hörghurut, kis légúti elzáródás és emphysema;

elzáródásos vagy gyulladásos légúti betegségek, bármilyen típusúak, etiológiájúak vagy patogenezisűek, például elzáródásos vagy gyulladásos légúti betegség, például asztma, pneumoconiosis, krónikus eozinophiles tüdőgyulladás, krónikus elzáródásos pulmonális betegség (COPD), COPD, amely krónikus hörghuruttal, pulmonális emphysemával vagy nehézlégzéssel társul, COPD, amelyre irreverzibilis, progresszív légút-elzáródás jellemző, adult respiratory distress syndrome (ARDS) vagy légúti hiper-reaktivitás fokozódása más gyógyszeres terápia következtében;

pneumoconiosis, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például aluminosis vagy bauxit-munkás betegség, anthracosis vagy bányász-asztma, asbestosis vagy gőzvezeték-szerelő asztma, chalicosis vagy mészpneumoconiosis, ptilosis, amelyet a strucc tollából származó por belégzése

okoz, siderosis, amelyet vasrészecskék belégzése vált ki, silicosis vagy darálómunkás betegség, byssinosis vagy gyapotpor asztma vagy talkumbelégzéses pneumoconiosis;

5 hőrgurut, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például akut bronchitis (hőrgurut), akut gége-légcsövi bronchitis, arachidines bronchitis, hurutos bronchitis, croupos bronchitis, száraz bronchitis, fertőző asztmás bronchitis, produktív bronchitis, staphylococcus vagy streptococcus által okozott bronchitis vagy vezikuláris bronchitis;

10 bronchiectasia, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például hengeres bronchiectasia, betokolódott bronchiectasia, orsóalakú bronchiectasia, kapilláris bronchiectasia, cisztás bronchiectasia, száraz bronchiectasia vagy tüzös bronchiectasia,

15 szezonális allergiás nátha vagy több éven át tartó allergiás nátha, vagy sinusitis (melléküreggyulladás), bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például gennyes vagy nem-gennyes sinusitis, akut vagy krónikus sinusitis és rostacsonti, frontális, maxilláris vagy sphenoidalis sinusitis;

20 reumaszerű ízületi gyulladás, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például akut ízületi gyulladás, akut köszvényes ízületi gyulladás, krónikus gyulladásos ízületi gyulladás, degeneratív ízületi gyulladás, fertőző ízületi gyulladás, Lyme ízületi gyulladás, proliferatív ízületi gyulladás, pszoriázisos ízületi gyulladás vagy csigolya-ízületi gyulladás;

 köszvény, és gyulladást kísérő láz és fájdalom;

25 eozinofillel kapcsolatos patológiai rendellenesség, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például eosinophilia, pulmonális infiltrációs eosinophilia, Löffler-szindróma, krónikus eozinofil tüdőgyulladás, trópusi pulmonális eosinophilia, bronchopulmonaris aspergillosis, aspergilloma, eozinofileket tartalmazó granulomák, allergiás granulomás érgyulladás (angiitis) vagy Churg-Strauss szindróma, polyarteritis nodosa (PAN) vagy szisztémás nekrotizáló érgyulladás (vasculitis);

30 atópiás bőrgyulladás, allergiás bőrgyulladás vagy allergiás vagy atópiás ekcéma;

 csalánkiütés, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például immun-közvetített csalánkiütés, komplement-közvetített csalánkiütés,

urticariogén anyag által kiváltott csalánkiütés, fizikai inger által kiváltott csalánkiütés, stressz által kiváltott csalánkiütés, idiopátiás csalánkiütés, akut csalánkiütés, krónikus csalánkiütés, angioedema, kolinerg csalánkiütés, hideg csalánkiütés az autoszomális domináns formában vagy a szerzett formában, kontakt csalánkiütés, Quincke-oedema vagy papulás csalánkiütés;

kötőhártyagyulladás, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például ibolyántúli fény okozta kötőhártyagyulladás, akut hurutos kötőhártyagyulladás, akut ragályos kötőhártyagyulladás, allergiás kötőhártyagyulladás, atópiás kötőhártyagyulladás, krónikus hurutos kötőhártyagyulladás, gennyes kötőhártyagyulladás vagy tavaszi kötőhártyagyulladás;

uveitis, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például az uvea egészének vagy részének gyulladása, elülső uveitis, szivárványhártyagyulladás, sugártestgyulladás, szivárványhártya-sugártest-gyulladás, granulomás uveitis, nem-granulomás uveitis, szemlencse-antigén uveitis, hátsó uveitis, érhártyagyulladás vagy érhártya-retinagyulladás;

pszoriázis;

sclerosis multiplex, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például primer progresszív sclerosis multiplex vagy kiújuló remittens sclerosis multiplex;

autoimmun/gyulladásos betegségek, bármilyen típusúak, etiológiájúak vagy patogenezisűek, például autoimmun hematológiai rendellenességek, hemolitikus vérszegénység, aplasiás vérszegénység, tiszta vörös sejt vérszegénység, idiopátiás thrombocytopeniás purpura, szisztémás lupus erythematosus, polichondritis, scleroma, Wegner-granulomatosis, dermatomyositis, krónikus aktív májgyulladás, myasthenia gravis, Stevens-Johnson szindróma, idiopátiás sprue, autoimmun gyulladásos bélbetegségek, fekélyesedő vastagbélgyulladás, Crohn-betegség, endokrin szembetegség, Grave-betegség, sarcoidosis, fogmedencegyulladás, krónikus túlérzékenységi helyi tüdőgyulladás, primer epecirrhosis, fiatalkori diabetes vagy 1 típusú diabetes mellitus, elülső uveitis, granulomás vagy hátsó uveitis, keratoconjunctivitis sicca, járványos szaru- és kötőhártyagyulladás, diffúz interstitialis pulmonaris fibrózis vagy interstitialis tüdőfibrózis, idiopátiás

tüdőfibrózis, cisztás fibrózis, pszoriázisos ízületi gyulladás, glomerulonephritis nephrosisos szindrómával vagy a nélkül, akut glomerulonephritis, idiopátiás nephrosisos szindróma, minimális változású nephropathia, gyulladásos/hiperproliferatív bőrbetegségek, pszoriázis, atópiás bőrgyulladás, kontakt
5 bőrgyulladás, allergiás kontakt bőrgyulladás, jóindulatú örökletes pemphigus, pemphigus erythematosus, pemphigus foliaceus vagy pemphigus vulgaris;

idegen transzplantátum kilökődésének megelőzése szervátültetést követően;

gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease, IBD) bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például fekélyesedő vastagbélgyulladás (ulcerative colitis, UC), kollagén vastagbélgyulladás, colitis polyposa, falon átterjedő vastagbélgyulladás vagy Crohn-betegség (Crohn's disease, CD);

szepszises sokk, bármilyen típusú, etiológiájú vagy patogenezisű, például veseelégtelenség, akut veseelégtelenség, cachexia, maláriás cachexia, hipofízis
15 cachexia, uraemiás cachexia, szív-cachexia, cachexia suprarenalis vagy Addison-betegség, rákos cachexia vagy humán immunhiány vírus (HIV) által okozott fertőzés következtében kialakult cachexia;

májkárosodás;

pulmonalis magas vérnyomás és hypoxia által kiváltott pulmonalis magas
20 vérnyomás;

csontvesztéses betegségek, primer csonttritkulás és szekunder csonttritkulás;

a központi idegrendszer patológiás rendellenességei, bármilyen típusúak, etiológiájúak vagy patogenezisűek, például depresszió, Parkinson-betegség, tanulási és memóriagyengülés, retardált dyskinesia, drogfüggőség,
25 arterioszlerózis dementia vagy a Huntington-kórt, Wilson-betegséget, paralysis agitans-t és a thalamus-sorvadásokat kísérő dementiák;

fertőzések, különösen vírusos fertőzések, ahol ezek a vírusok fokozzák a gazdájukban a TNF- α termelést és ahol ezek a vírusok érzékenyek gazdáikban
30 a TNF- α "up-regulációjára", úgyhogy ez a replikációjukat vagy más életaktivitásukat károsan érinti, ezen belül a HIV-1, HIV-2 és HIV-3, a citomegalovírus, CMV, influenza, adenovírusok vagy a Herpes vírusok, ezen belül a Herpes zoster és a Herpes simplex által okozott fertőzések;

élesztő- és gombafertőzések, ahol ezek az élesztők és gombák érzékenyek a TNF- α általi "up-regulációra" (túlszabályozás) vagy TNF- α -termelést váltanak ki gazdáikban, például gomba által okozott agyhártyagyulladás, különösen amikor a szisztémás élesztő- és gombafertőzések kezelésére választott más
5 gyógyszerekkel, többek között, de nem kizárólag, polymycinekkel, például polymycin B-vel, imidazolokkal, például clotrimazollal, econazollal, miconazollal és ketoconazollal, triazolokkal, például fluconazollal és itranazollal, és amphotericinekkel, például amphotericin B-vel és liposzomális amphotericin B-vel együtt adagolják;

10 iszkémiás-reperfúziós károsodás, autoimmun diabetes, retina-autoimmunitás, krónikus limfocitás leukémia, HIV fertőzések, lupus erythematosus, vese- és húgyvezeték-betegség, húgy-ivarszervi és gyomor-bél rendellenességek és prosztatabetegségek.

17. Az 1-9. igénypontok szerinti (I) általános képletű vegyület 14., 15.
15 vagy 16. igénypont szerinti alkalmazása (1) gyulladásos betegségek és állapotok, ezen belül ízületi gyulladás, reumaszerű ízületi gyulladás, reumaszerű csigolyagyulladás, csont-ízületi gyulladás, gyulladásos bélbetegség, fekélyesedő vastagbélgyulladás, krónikus glomerulonephritis, bőrgyulladás és Crohn-betegség; (2) légúti betegségek és állapotok, ezen belül asztma, akut légzési nehézség
20 szindróma (acute respiratory distress syndrome, ARDS), krónikus pulmonális gyulladásos betegség, bronchitis (hőrgyulladás), krónikus elzáródásos légúti betegség és silicosis, (3) fertőzőes betegségek és állapotok, ezen belül szepszis, szepszises sokk, endotoxin sokk, Gram-negatív szepszis, toxikus sokk szindróma, láz és myalgia, amelyeket bakteriális, vírusos vagy gombafertőzés okoz,
25 és influenza; (4) immunbetegségek és állapotok, ezen belül autoimmun diabetes, szisztémás lupus erythematosus, GvH reakció, idegen transzplantátumok kilökődése, sclerosis multiplex, pszoriázis és allergiás nátha; és (5) más betegségek és állapotok, ezen belül csontabszorpciók betegségek; reperfúziós károsodás; fertőzést vagy malignanciát követő szekunder cachexia;
30 humán szerzett immunhiány szindrómát (AIDS) követő szekunder cachexia; humán immunhiány vírus (HIV) okozta fertőzés vagy AIDS related complex (ARC); keloidképződés; heges szövetképződés; 1 típusú diabetes mellitus; és leukémia kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

18. Az 1-9. igénypontok szerinti (I) általános képletű vegyületek 17. igénypont szerinti alkalmazása szívizombetegségek kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

19. Az 1-9. igénypontok szerinti (I) általános képletű vegyületek 18. igénypont szerinti alkalmazása olyan szívizombetegségek kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására, ahol ezeknek a szívizombetegségeknek gyulladásos és immunológiai tulajdonságaik vannak.

20. Az 1-9. igénypontok szerinti (I) általános képletű vegyületek 19. igénypont szerinti alkalmazása koszorúér szívbetegség, reverzibilis vagy irreverzibilis iszkémiás/reperfúziós szívizom-károsodás, akut vagy krónikus szív-elégtelenség, és resztenózis, ezen belül in-stent resztenózis és stent-in-stent resztenózis kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

21. Egy 1-9. igénypont szerinti vegyület és a következő csoport egy vagy több tagjának kombinációja:

(a) leukotrién bioszintézist gátló vegyületek: 5-lipoxigenáz (5-LO) gátlók és 5-lipoxigenázt aktiváló fehérje (FLAP) antagonisták, például zileuton, ABT-761, fenleuton, tepoxalin, Abbott-79175, Abbott-85761, N-(5-helyettesített)-tiofén-2-alkilszulfonamidok, 2,6-di(terc-butil)fenol-hidrazonok, Zeneca ZD-2138, SB-210661, az L 739,010 jelű, piridinilcsoporttal helyettesített 2-cianonaftalin-vegyület, az L-746,530 jelű 2-cianokinolin-vegyület, az MK-591, MK-886 vagy a BAY x 1005 jelű indol- és kinolinvegyület;

(b) az LTB₄, LTC₄, LTD₄ és az LTE₄ leukotrién receptor antagonisták, az L-651,392 jelű fenotiazin-3-on-vegyület, a CGS-25019c jelű amidino-vegyület, az ontazolast benzoxazolamin-vegyület, a BIIL 284/260 jelű benzolkarboximidamid-vegyület, a zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) vagy a BAY x 7195 jelű vegyület;

(c) PDE IV vagy PDE VII gátlók;

(d) 5-lipoxigenáz (5-LO) gátlók; 5-lipoxigenázt aktiváló fehérje (FLAP) antagonisták;

(e) az 5-lipoxigenáz (5-LO) kettős gátlói és a vérlemezke aktiváló faktor (PAF) antagonistái;

(f) leukotrién antagonisták (LTRA-k), ezen belül LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 és LTE_4 antagonisták;

(g) antihisztamin H_1 receptor antagonisták, ezen belül cetirizin, loratadin, desloratadin, fexofenadin, astemizol, azelastin és chlorpheniramin;

5 (h) gyomorvédő H_2 receptor antagonisták;

(i) α_1 - és α_2 -adrenoceptor agonista érszűkítő szimpatomimetikus szerek, amelyeket orálisan vagy topikálisan adagolnak pangáscsökkentő alkalmazásra, ezen belül propilhexedrin, phenylephrin, phenylpropanolamin, pseudoephedrin, naphazolin-hidroklorid, oxymetazolin-hidroklorid, tetrahydrozolin-hidroklorid, 10 xylometazolin-hidroklorid vagy ethylnorepinephrin-hidroklorid;

j) az (i) alatt felsorolt α_1 - és α_2 -adrenoceptor agonisták egy vagy több, (a) alatt felsorolt 5-lipoxigenáz (5-LO) gátlóval kombinációban;

(k) antikolinerg szerek, ezen belül ipratropium-bromid, tiotropium-bromid, oxitropium-bromid, pirenzepin és telenzepin;

15 (l) β_1 - β_4 adrenoceptor agonisták, ezen belül metaproterenol, isoproterenol, isoprenalin, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalin, orciprenalin, bitolterol-mezilát és pirbuterol;

(m) theophyllin és aminophyllin;

(n) cromoglykat-nátrium;

20 (o) muszkarin receptor (M_1 , M_2 és M_3) antagonisták;

(p) COX-1 gátlók (NSAID-ok) és nitrogén-oxid NSAID-ok; (q) a szelektív COX-2 gátló rofecoxib;

(r) I típusú inzulinszerű növekedési faktor (IGF-1) mimetikumok;

(s) ciclesonid;

25 (t) inhalációs glükokortikoidok csökkentett szisztémás mellékhatásokkal, ezen belül prednison, prednisolon, flunisolid, triamcinolon-acetonid, beclomethason-dipropionát, budesonid, fluticason-propionát és mometason-furoát;

(u) triptáz gátlók;

30 (v) vérlemezke aktiváló faktor (PAF) antagonisták;

(w) monoklonális antitestek endogén gyulladásos elemek ellen;

(x) IPL 576;

(y) a tumor nekrozis faktor (TNF- α) elleni szer etanercept, infliximab vagy D2E7;

(z) DMARD-ok, ezen belül leflunomid;

(aa) TCR peptidek;

5 (bb) interleukint konvertáló enzim (ICE) gátlók;

(cc) IMPDH gátlók;

(dd) adhézios molekula gátlók, ezen belül VLA-4 antagonisták;

(ee) cathepsinek;

(ff) MAP kináz gátlók;

10 (gg) glükóz-6-foszfát dehidrogenáz gátlók;

(hh) kinin B₁ és B₂ receptor antagonisták;

(ii) arany aurotiocsoport formájában különböző hidrofíl csoportokkal együtt;

15 (jj) immunszuppresszív szerek, például cyclosporin, azathioprin vagy methotrexat;

(kk) köszvényellenes szerek a colchicinek csoportjából;

(ll) xantin oxidáz gátlók, például allopurinol;

(mm) uricaciduria kezelésére alkalmas szerek, például probenecid, sulfinpyrazon vagy benzbromaron;

20 (nn) antineopláziás szerek, különösen antimitotikus gyógyszerek, például vinblastin vagy vincristin;

(oo) olyan szerek, amelyek elősegítik a növekedési hormon szekrécióját;

25 (pp) mátrix metalloproteázok (MMP-k), azaz a stromelizinek, kollagenázok, zselatinázok, aggrokanáz, kollagenáz-1 (MMP-1), kollagenáz-2 (MMP-8), kollagenáz-3 (MMP-13), stromelizin-1 (MMP-3), stromelizin-2 (MMP-10) vagy a stromelizin-3 (MMP-11) gátlói; (qq) transzformáló növekedési faktor (TGF- β);

(rr) vérlemezkéből származó növekedési faktor (platelet-derived growth factor, PDGF);

30 (ss) fibroblaszt növekedési faktor, például bázikus fibroblaszt növekedési faktor (bFGF);

(tt) granulocita makrofág telep stimuláló faktor (GM-CSF);

(uu) capsaicin;

(vv) tachykinin NK_1 és NK_3 receptor antagonisták, így NKP-608C, SB233412 (talnetant) vagy D-4418;

(ww) elasztázgátlók, így UT-77 vagy ZD-0892; és

(xx) adenosin A_2a receptor agonisták.

5 22. Gyógyszer, amely legalább egy az 1-9. igénypontok közül egy vagy több szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy gyógyászatilag alkalmazható származékát, szolvátját és sztereoizomerjét, ezen belül azok bármilyen arányú keverékét, és legalább egy további gyógyászatilag elfogadható só gyógyszerhatóanyagot tartalmaz.

10 23. Kit, amely

(a) egy (I) általános képletű vegyületnek és/vagy gyógyászatilag alkalmazható származékának, szolvátjának és sztereoizomerjének, ezen belül a sztereoizomerek bármilyen arányú keverékének hatékony mennyiségét, és

15 (b) egy további gyógyszerhatóanyag hatékony mennyiségét külön-külön csomagolásban tartalmazza.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Olchváry Gézané

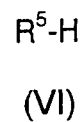
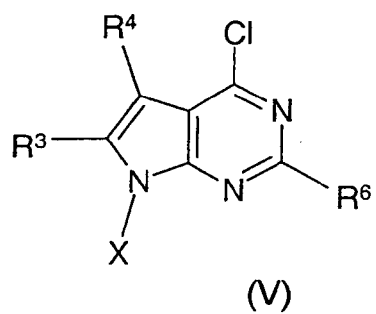
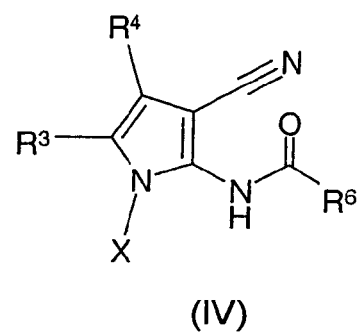
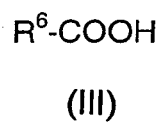
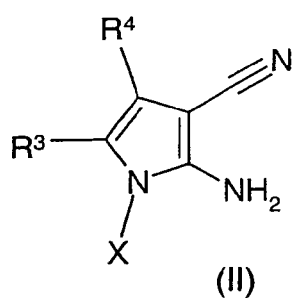
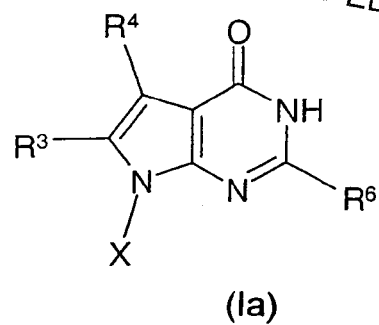
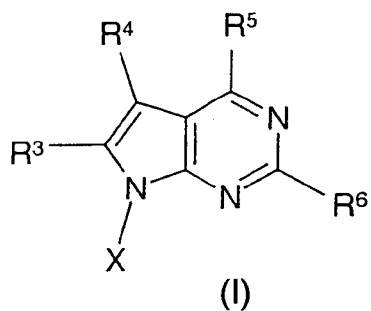
szabadalmi ügyvivő

20

Olchváry Géza

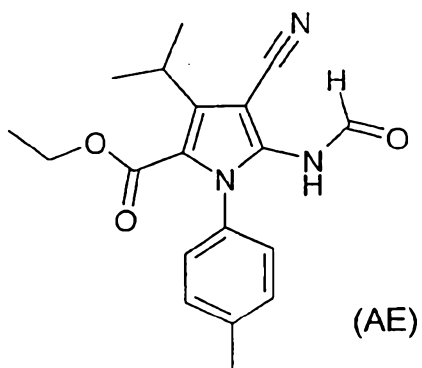
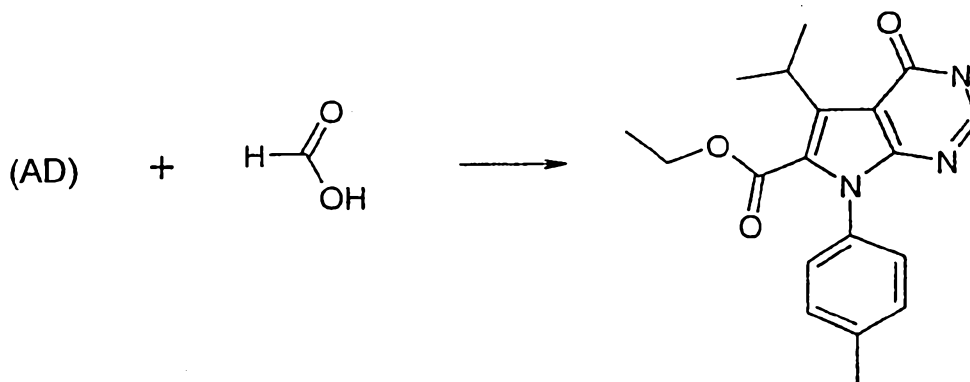
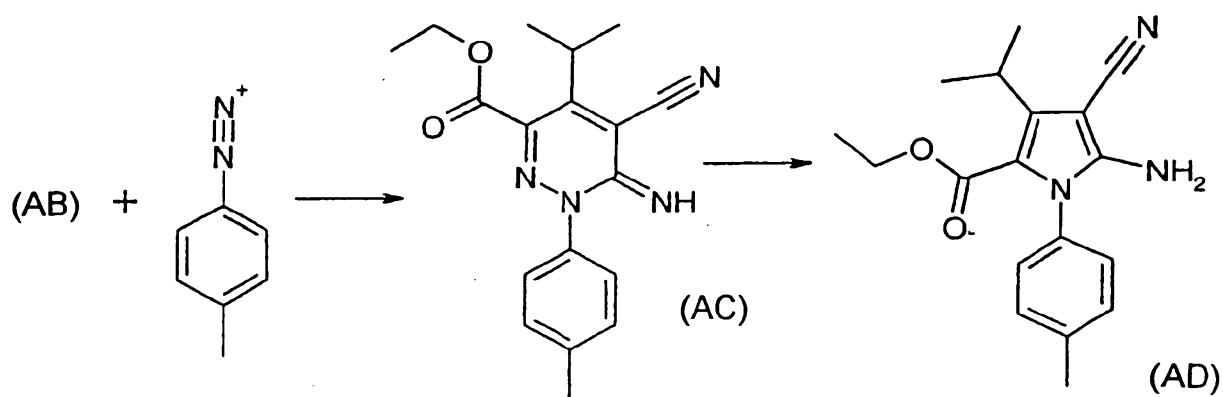
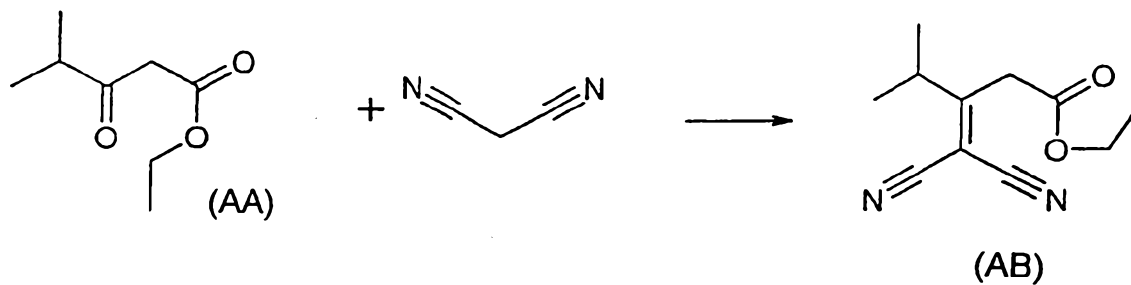
Olchváry Géza

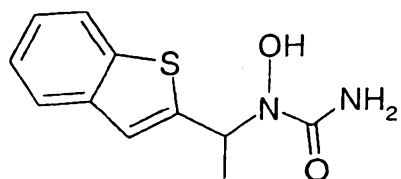
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1. reakcióvázlat

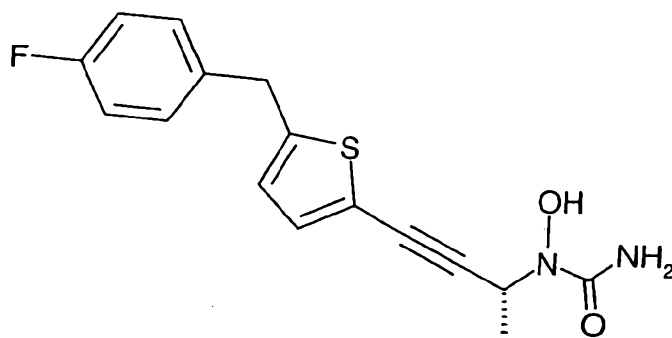
KÖZZETETELI PÉLDÁNY



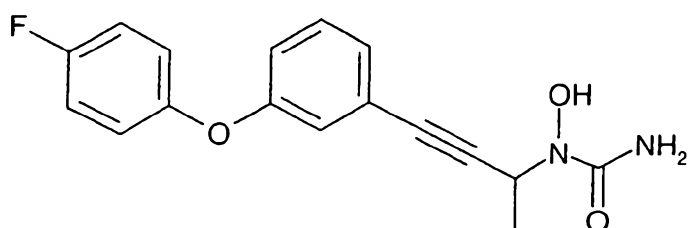


Zileuton

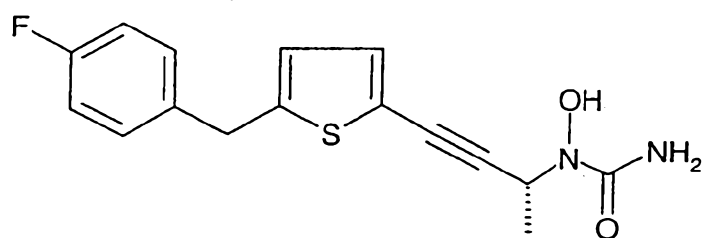
KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY



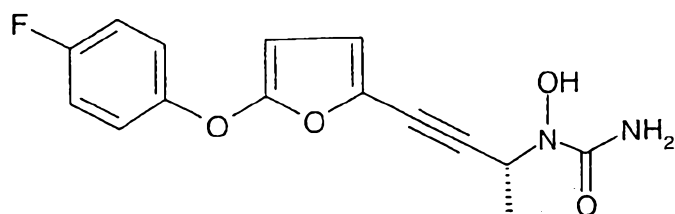
ABT-761



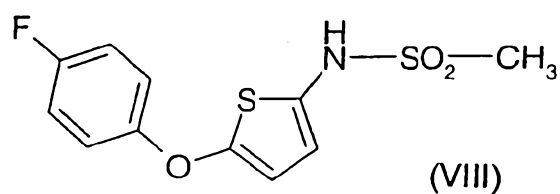
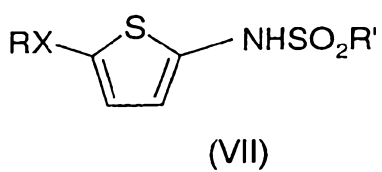
Fenleuton

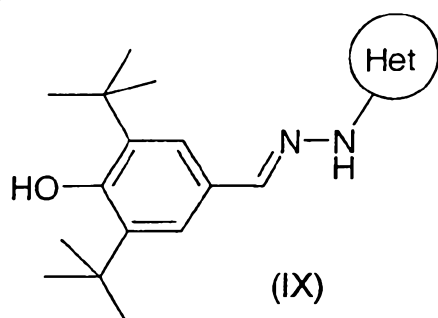


Abbott-85761

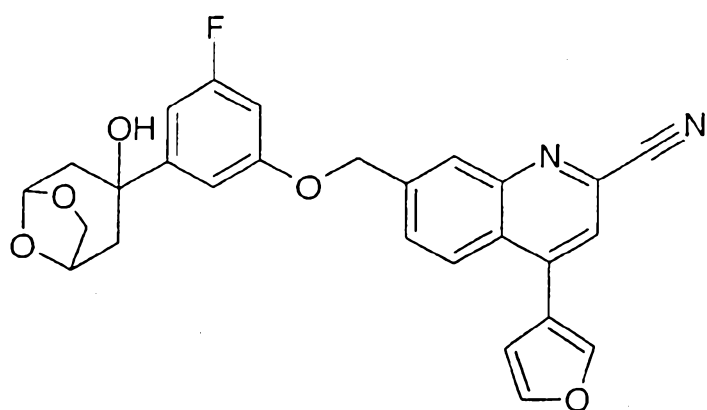
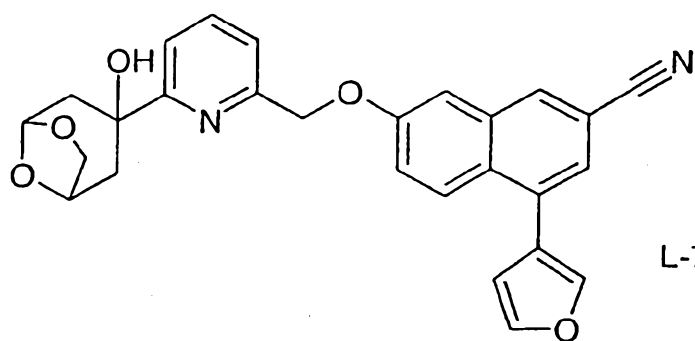
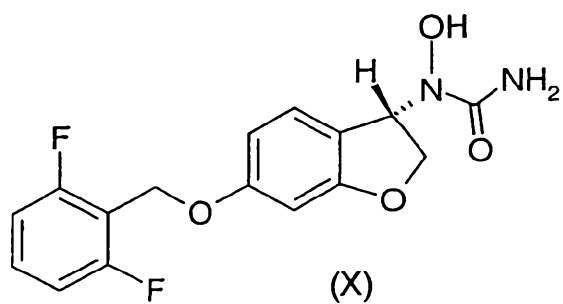
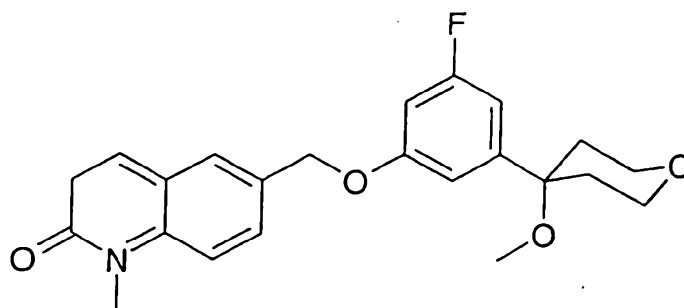


Abbott-79175





KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

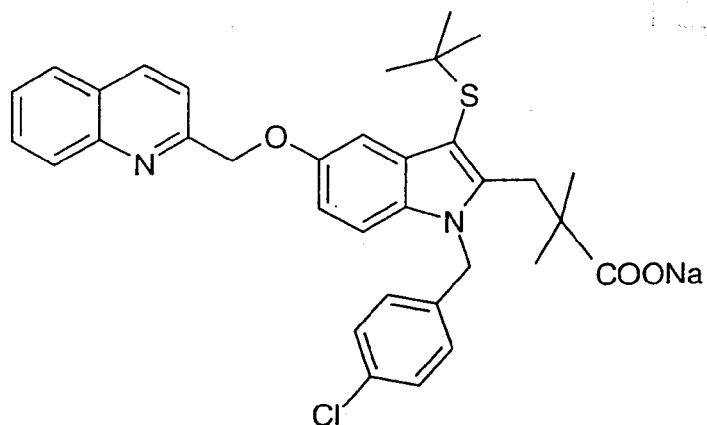


P0402216

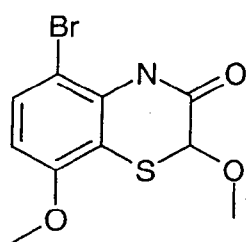
28141

5/6

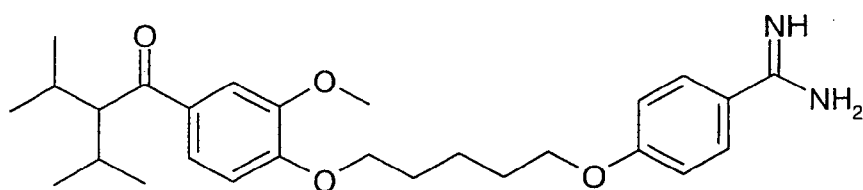
LETÉTELI PÉLDÁNY



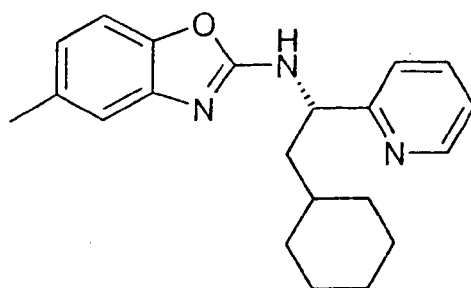
MK-591



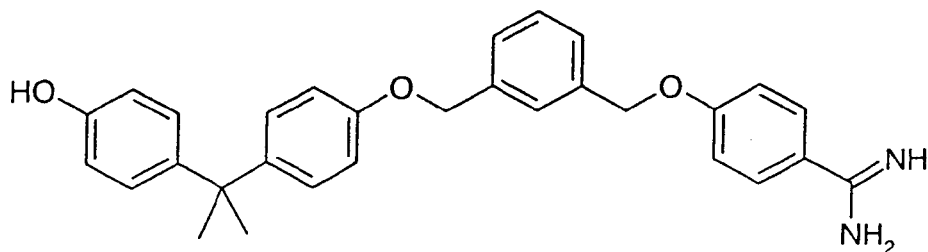
L-651,392



CGS-25019c

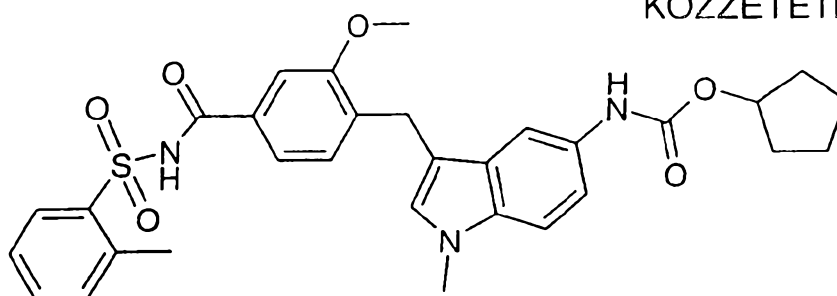


Ontozolast

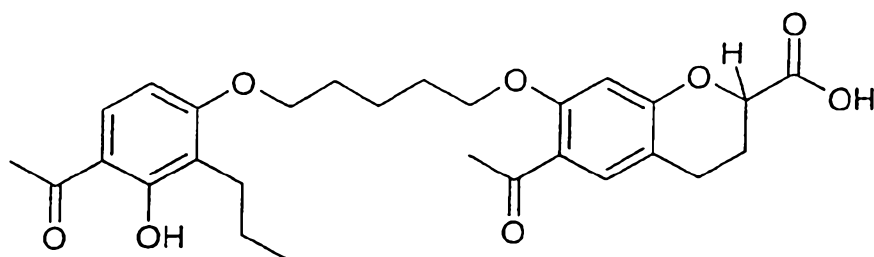


BIIL 284/260

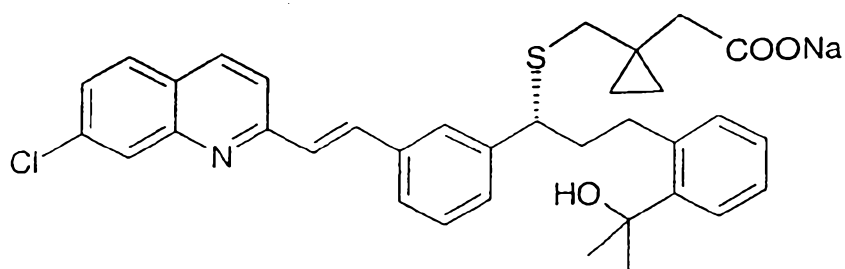
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



Zafirlukast



Ablukast



Montelukast