

1786/96

33488

KÖZLÉSEI PÉLDÁNY

75705

62.573/SZE

K I V O N A T

Eljárások csonttömeg-vesztés kezelésére és megelőzésére

alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására

ZYMOGENETICS INC., SEATTLE, WA,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 12. 14.

Elsőbbsége: 1993. 12. 30. (08/175,899),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás betegben csontvesztés csökkentésére, melynek során az ilyen kezelést igénylő betegnek egy készítmény hatásos mennyiségét adagoljuk, amely készítmény az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza, ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1 - 17 szénatomos alkoxicssoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 2 - 18 szénatomos aciloxicssoport, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 2 - 18 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport; és

R^3 jelentése (XII) általános képletű csoport, ahol
 R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül egyenes
 vagy elágazó szénláncú 1 - 18 szénatomos
 alkilcsoport, vagy a nitrogénatommal
 együttesen R^4 és R^5 jelentése 3 - 10-tagú
 gyűrű; és
 n jelentése 1 - 6 közötti egész szám,
 továbbá gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot tartal-
 maz.

A találmány szerinti eljárást osteoporosis vagy egyéb
 csontvesztéssel járó betegségek kezelésében a gyógyszerészetben
 alkalmazzák.

jelölés (I) (XII)

62

1786/96

1786/96

A

62.573/SZE

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

Eljárások csonttömeg vesztes kezelésére és megelőzésére

allatias gyógyszerrel előállításra

ZYMOGENETICS INC., SEATTLE, WA,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló:

LABROO Virender, MILL CREEK, WA,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 12. 14.

Elsőbbsége: 1993. 12. 30. (08/175,899),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US94/14568.

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/17892.

A csontképződés egy dinamikus folyamat, amelynek során a csontváz tömeg illetve szerkezet megújul, illetve fennmarad. Ez a folyamat, amely csontmegújulás és fenntartás, egyensúly folyamat a csontreszorpció és a csontképződés között, amelyet az osteoclast illetve az osteoblast szabályoz, amely két anyagot tekintünk a csont-újraképződési illetve reszorpciós folyamat kulcs résztvevőinek. Az osteoclast iniciálja az újraképződési ciklust úgy, hogy egy üreget reszorbeál a csontban, amelyet ezt követően az osteoblast által szintetizált, illetve lerakott új csontmátrix tölt ki. Az osteoclast és osteoblast aktivitását komplex kölcsönhatások szabályozzák a szisztémás hormonok között, illetve a lokálisan keletkezett növekedési faktorok között, valamint az aktív újraképződési helyeken a citokinek jelenléte által.

Amennyiben a csont-újraképződésben az egyensúly felbomlik, különféle betegségek alakulnak ki, amely lehet például osteoporosis, Paget-betegség és mellékpajzsmirigy túltengés. Az osteoporosis azzal jellemezhető, hogy a csonttömeg csökken; leggyakrabban ez a postmenopausalis nők esetében történik meg, és gyakran különféle erőtlenség, illetve fájdalmas törések a gerincben, a csípőcsontban és a csuklóban kialakulhatnak.

A postmenopausalis nők körülbelül 25 %-a szenved osteoporosisban. Általában elfogadott, hogy a betegség során szerepet játszik az, hogy a keringésben található ösztrogének mennyisége csökken [Komm és munkatársai, Science, 241:81 - 84. (1988)]. Komm és munkatársai ezen túlmenően leírták, hogy az

Amerikai Egyesült Államokban élő kaukázusi típusú nők 15 %-a veszélyeztetett csípőcsont törésben; és azt is leírták, hogy 45 év feletti nők esetében 247.000 csípőcsont törés történik évente.

Az osteoporosis költsége személyes és anyagi vonatkozásban is óriási. 1984-ben 145.000 bent fekvő beteg törés eset, illetve 107.000 ízületplasztikai, illetve helyettesítési műtét történt 65 év feletti amerikai nők esetében. A betegek közül, akik a csípőcsont törés előtt egyedül éltek, 15 - 20 % hosszú idejű kezelést igényelt a törés következtében, és 1 évvel a törés után még mindig nem nyerte vissza független életmódját. Az összes anyagi költsége az osteoporosis kezelésnek - beleértve a töréseket - az Amerikai Egyesült Államokban 1986-ban 7 - 10 milliárd dollár volt [Peck és munkatársai, Am. J. Med., 84:275 - 282. (1988)].

Az osteoporosis-sal kapcsolatos csontvesztést exogén ösztrogének adagolásával leállították. Ahhoz, hogy az ösztrogén terápia hatásos legyen, ezt már néhány évvel azelőtt el kell kezdeni, mielőtt a menopausa bekövetkezik. A kezelést 10 - 15 éven át kell folytatni [Am. J. Obstet. Gynecol., 160: 1306 - 1310. (1989)]. Számos különféle típusú ösztrogént ismerünk; azonban első választás a 17- β -ösztradiol, mivel ez természetesen is előfordul a menopausa előtti nőkben. A javasolt dózisban azonban ez a vegyület számos mellékhatást fejt ki, és így a leg súlyosabb probléma az ösztrogén terápiával kapcsolatban a

méhrák illetve a mellrák kialakulásának veszélye. A karcinóma kialakulása dóziszfüggő, illetve a kezelés időtartamának hosszától függ.

A rákos megbetegedés veszélyét kiküszöbölték úgy, hogy progesztogént alkalmaztak párhuzamosan az ösztrogén terápiával. Ez a kombináció azonban például azt okozhatja, hogy a menses visszatér, és ezt számos nő elfogadhatatlannak tartja. További hátránya az ilyen kezelésnek, hogy a progesztogén hosszú időtartamon át való alkalmazása következtében kialakuló mellékhatások nem teljesen tisztázottak. Ennélfogva a nők igen nagy száma más kezelést kíván, és nem akarja hormonkezelésnek alávetni magát, amely kezelés egyben ugyanakkor a gyors csontvesztést, a menopausát követi, biztonságosan megakadályozza.

Bizonyos szubsztituált 2,3-diaril-1-benzopirán-vegyületekről kimutatták, hogy antiösztrogén aktivitással rendelkeznek, és ugyanakkor igen kis ösztrogenicitásúak, vagy egyáltalán ilyen hatást nem mutatnak. Ezeket javasolták a mellrák kezelésében történő alkalmazásra [lásd a Kapil és munkatársai, 5,254,568 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentést, és Saeed és munkatársai, J. Med. Chem., 33:3210 - 3216. (1990); Sharma és munkatársai, J. Med. Chem., 33:3222 - 3229. (1990); valamint Sharma és munkatársai, J. Med. Chem., 33:3216 - 3222. (1990) közleményeket]. A vegyületekről korábban nem mutatták ki, hogy a csontreszorpcióra hatást fejtenének ki.

Továbbra is igény van olyan készítmények és eljárások kidolgozására, amely a csontvesztést csökkenti; különösen az osteoporosis-sal kapcsolatos csontvesztést redukálja. Továbbá olyan hatóanyagokra van szükség, amelyek nem mutatják az ösztrogének nem-kívánatos mellékhatásait. A jelen találmány tárgya ilyen készítmény és eljárások, valamint egyéb előnyökkel is rendelkezik.

Az ábrák rövid leírása

1. ábra: bemutatja bizonyos vegyületek előállításai eljárását, amelyek a jelen találmány eljárásaiban alkalmazhatók;
2. ábra: bemutatja a 2,3-diaril-1-benzopirán hatásait a csontsűrűsége méhtelenített vagy ivartalanított patkányokban.

A találmány tárgya a 2,3-diaril-1-benzopiránok és sóik alkalmazása humán és állatgyógyászat céljára a csontmetabolizmus szabályozására. A találmány szerinti vegyületek például alkalmazhatók olyan betegek kezelésére, amelyek csontvesztés-rizikót szenvednek el osteoporosis (beleértve a poszt menopausalis osteoporosist és a glükokortikoid-kapcsolatos osteoporosist) Paget kór, hiper mellékpajzsmirigy túltengés, rosszindulatú hiperkal-

cémia és egyéb olyan körülmények miatt, amelyek csontreszorpció túlzott sebességével és/vagy csontképződés csökkentett sebességével jellemezhetők.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott 2,3-di-aril-1-benzopirán-vegyületek az (I) általános képletű anyagok, ahol az általános képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1 - 17 szénatomos alkoxicssoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 2 - 18 szénatomos aciloxicssoport, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 2 - 18 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport; és

R^3 jelentése (XII) általános képletű csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, amely 1 - 18 szénatomot tartalmaz, vagy a nitrogénatommal együttesen R^4 és R^5 jelentése 3 - 10-tagú gyűrű; és

n jelentése 1 - 6 közötti egész szám, előnyösen 1 - 3 közötti egész szám, és legelőnyösebben 1 egész szám.

Előnyösen R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport, butilcsoport, izobutilcsoport, szek-butyl-csoport vagy terciér-butyl-csoport, vagy a nitrogénatommal együttesen R^4 és R^5

jelentése 5- vagy 6-tagú gyűrű. Legelőnyösebben R^3 jelentése (XIII) képletű csoport vagy (XIV) képletű csoport.

Előnyös megvalósítás esetében az (I) általános képletű vegyület az (Ia) általános képletű anyag. Egyéb előnyös esetekben az általános képletben R^1 és R^2 jelentése alkoxicsoport. További előnyös esetekben az általános képletben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport, 2 - 5 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy 2 - 5 szénatomos aciloxicsoport. R^3 jelentése előnyösen 2-piperidino-etoxi-csoport. Egyéb előnyös esetekben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy hidroxilcsoport.

A leírásban az "aciloxicsoport" elnevezés alatt a (XV) általános képletű csoportokat értjük, ahol az általános képletben

R^1 jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy amino-alkil-csoport.

Különösen előnyösen alkalmazható vegyületek a találmány szerinti eljárásban a (XVI) képletű anyag, ahol

R^1 és R^2 jelentése egyaránt hidrogénatom, és

R^3 jelentése (XIII) képletű csoport;

továbbá a (XVII) képletű vegyületek, ahol az általános képletben

R^1 jelentése hidroxilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom, és

R^3 jelentése (XIII) képletű csoport;

továbbá a (XVIII) képletű vegyületek, ahol az általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom,

R^2 jelentése hidroxilcsoport, és

R^3 jelentése (XIII) képletű csoport;

és a (XIX) képletű vegyület, ahol az általános képletben

R^1 és R^2 jelentése egyaránt hidroxilcsoport, és

R^3 jelentése (XIII) képletű csoport.

Ugyan az eljárásban előnyösen a fent leírt 2,3-di-aril-2H-1-benzopiránokat alkalmazzuk, alkalmazhatók továbbá a 2-helyzetben szubsztituált származékok is a csontvesztés csökkentésére. Előnyösen alkalmazható szubsztitúciók ebben az esetben a metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport és butilcsoport. Ezen túlmenően az (I) általános képletű vegyület aromás gyűrűiben további szubsztituensek egy vagy több helyzetben elhelyezhetők, és ezek a szubsztituensek lehetnek hidroxilcsoport, fluoratom, trifluor-metil-csoport, cianocsoport, 1 - 18 szénatomos lineáris alkilcsoport, 1 - 18 szénatomos lineáris alkoxicssoport vagy 1 - 18 szénatomos lineáris aciloxicssoport; továbbá 3 - 18 szénatomos, elágazó szénláncú alkilcsoport, 3 - 18 szénatomos, elágazó szénláncú alkoxicssoport vagy 3 - 18 szénatomos, elágazó szénláncú aciloxicssoport; nitrocsoport, aminocsoport vagy $NHCOR''$ általános képletű csoport, ahol

R'' jelentése 1 - 18 szénatomos, egyenes szénláncú vagy elágazó szénláncú alkilcsoport.

A szakember felismeri, hogy a szubsztitúció általában limitált a szubsztituensek számát és/vagy méretét illetően abból a szempontból, hogy ezek ne befolyásolják a molekula szerkezetét és funkcióját, illetve ne okozzanak nagy változást ennek oldhatóságában, receptorral történő kölcsönhatásában, biológiai aktivitásában, stb. Ennélfogva a szubsztituensek általában számban limitáltak, és kisebb méretű csoportokat jelentenek, mint például kis szénatomos, 1 - 4 szénatomos alkilcsoportok.

Az (I) általános képletű, találmány szerinti benzo-
pirán-vegyületeket előállíthatjuk a Saeed és munkatársai (J. Med.
Chem., 33:3210 - 3216. (1990); és a Sharma és munkatársai (J.
Med. Chem., 33:3222 - 3229. (1990) által leírt közleményekben,
továbbá az 5,254,568 számú amerikai egyesült államokbeli szaba-
dalmi bejelentésben leírt eljárásokkal, amelyeket referenciaként
adunk meg. Egy előállítási eljárást mutatunk be az 1. ábrán.
A (II) általános képletű dezoxi-benzoin-vegyület báziskatali-
zált kondenzációját hajtjuk végre 4-hidroxibenzaldehiddel, és
így a (IV) képletű dihidro-4H-1-benzopirán-4-on, valamint a (VI)
képletű 2-fenil-kalkon keverékét nyerjük. Hasonlóan, a (III)
általános képletű dezoxi-benzoin kondenzációs reakciója 4-hidr-
oxibenzaldehiddel az (V) képletű dihidro-benzopirán-4-on és a
(VII) képletű 2-fenil-kalkon keverékét szolgáltatja. A (VI) kép-
letű és (VII) képletű fenil-kalkonok redukciója nátrium-bór-
hidriddel, majd ezt követően az alkoholokon végrehajtott termikus
ciklodehidratálási reakció, sorrendben a (VIII) általános képletű

és (IX) általános képletű 2H-benzopirán-fenolokat szolgáltatja. A (VIII) általános képletű és (IX) általános képletű vegyületeket ezt követően alkilezzük, és így a (X) illetve a (XI) általános képletű étereket nyerjük. Az (I) általános képletű hidroxil-származékokat (amelyekben legalább R^1 és R^2 egyikének jelentése hidroxilcsoport) előállíthatjuk a Sharma és munkatársai (fent leírt) közleményében, illetve az 5,254,568 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben leírt eljárás segítségével. Ennek során a dezoxi-benzoin megfelelően OTHP (O-tetrahidro-piranyl)-védett származékait kondenzációs reakcióban reagáltatjuk 4-hidroxil-benzaldehyddel. A piperidino-etoxilcsoportot tartalmazó fenol-származékokat, ahol a szubsztituens a 2-fenil-helyzetben található, úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő dezoxi-benzoin-vegyületek THP-éter-származékaiból indulunk ki. Így lehetővé tesszük, hogy az oldallánc megfelelő hidroxilcsoportja kapcsolódjon szelektív úton ehhez a csoport-hoz.

A 2,3-diaril-1-benzopirán-származékokat, amelyek az aromás gyűrűkön egy vagy több szubsztituenst tartalmaznak, szokásos szintetikus eljárásokkal állíthatjuk elő, megfelelő kiindulási anyagokból. Például ezek a prekursor anyagok lehetnek szubsztituált dezoxi-benzoinok és/vagy szubsztituált benzaldehydek, mint például a 4-hidroxil-3-metoxil-benzaldehyd, 3,4-dihidroxil-benzaldehyd vagy 2,4-dihidroxil-benzaldehyd.

A találmány szerinti eljárásban a 2,3-diaril-1-benzopirán-származékokat gyógyszerészetileg elfogadható só formájában is előállíthatjuk, amelyek különösen előnyösen lehetnek savaddíciós sók, amelyek szerves savakkal vagy szervetlen savakkal képzett sók. Ilyen sók lehetnek például a szerves savakkal képzett sók, mint például a hangyasavval, ecetsavval, propionsavval, glikolsavval, tejsavval, piruvinsavval, oxálsavval, borostyánkősavval, almasavval, borkősavval, citromsavval, benzoésavval, szalicilsavval és más, hasonlókkal képzett sók. Alkalmas szervetlen savakkal képzett savaddíciós sók lehetnek a sósavval, hidrogén-bromiddal, kénsavval és a foszforsavakkal, valamint hasonlókkal képzett sók. A savaddíciós sókat a szintézisben előállított vegyületként közvetlenül is nyerhetjük. Más eljárás szerint a szabad bázis formát alkalmas oldószerben oldjuk, amely a megfelelő savat tartalmazza, majd a sót az oldószer elpárologtatásával vagy másképpen az oldószertől történő elválasztással izolálhatjuk.

A találmány szerinti eljárásban történő felhasználásra a 2,3-diaril-1-benzopirán-vegyületeket és gyógyszerészetileg elfogadható sóikat gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal formáljuk, és így parenterális, orális, nazális, rektális, szubdermális vagy transzdermális adagolásra alkalmas gyógyszerkészítményt állíthatunk elő. Az előállítást szokásosan alkalmazott eljárásokkal végezzük. A készítmények továbbá tartalmazhatnak egy vagy több hígítóanyagot, töltőanyagot, emulzifikáló anyagot, tartósítószer, puffert és kiszűrőanyagot,

stb. A forma lehet például folyadék, por, emulzió, kúp, liposzóma, transzdermális tapasz, szabályozott hatóanyag-kibocsátású szubdermális beültetett forma, tabletta, stb. A szakember a találmány szerinti vegyületeket megfelelő módon készítménnyé alakíthatja a szokásosan gyógyszerészetben alkalmazott eljárások segítségével, amelyeket például a Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990) közleményben leírtak, amelyet referenciaként adunk meg.

Előnyös adagolási forma az orális adagolás. Így az aktív hatóanyagot orális adagolásra alkalmas formában kapszula vagy tabletta formában állítjuk elő. Jellemzően a találmány szerinti vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sóját hordozóanyaggal elegyítjük, majd tablettává préseljük. Alkalmas hordozóanyagok lehetnek például a keményítő, cukor, dikalcium-foszfát, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát és más, hasonlóak. Az ilyen készítmények továbbá egy vagy több segédanyagot tartalmazhatnak, amelyek lehetnek például nedvesítőszer, emulzifikálószer, tartósítószer, stabilizálószer, színezőanyag, stb.

A gyógyszerkészítményeket naponta vagy hetes intervallumokban adagolhatjuk. Az ilyen gyógyszerkészítmény "hatásos mennyisége" az a mennyiség, amely a csontvesztés inhibálásának jelentős mértékét biztosítja klinikai körülmények között. Ez a hatásos mennyiség részben függ a kezelendő betegség típusától,

a beteg korától, testtömegétől és általános egészségi állapottól, valamint egyéb, a szakember számára nyilvánvaló tényezőktől. Általában a csontvesztés inhibíálását úgy figyelhetjük meg, hogy megmérjük a kezelésnek alávetett, illetve a kontroll csoportok esetében mutatkozó csontvesztés térfogatát. Ezt például akkor figyelhetjük meg, amennyiben 5 - 10 % vagy ennél nagyobb különbség mutatkozik a gerinc csonttömegben, vagy a csont ásványianyag-tartalmában 2 év kezelésen belül. A megfelelő állati modellek esetében, mint például az ivartalanított egerek vagy patkány modellek esetében osteoporosis mérést végeztünk, és ezek általában a humán egyedekben alkalmazandó dózisokat is előre jelzik egy nagyságrend értéken belül. Az állati modellek a post-menopausalis körülmények mimézisét mutatják, és általában osteoporosis modellként alkalmazhatók. Az osteoporosis kezelésében alkalmazható terápiás dózis általában 0,01 - 50 mg/kg/nap, előnyösen 0,05 - 10 mg/kg/nap, és legelőnyösebben 0,1 - 5,0 mg/kg/nap érték közötti.

A gyógyszerkészítményeket egységdózis formában adagolhatjuk napi vagy heti adagolási rend szerint. Más eljárás szerint a vegyületeket alkalmazhatjuk szabályozott hatóanyag-kibocsátású formában, amely például szubdermális - beültetett - forma lehet. A beültetett formát úgy állítjuk elő, hogy az aktív hatóanyag kibocsátása meghatározott időtartamon át megfelelő sebességgel történjen, amely időtartam lehet akár több év is. Szabályozott hatóanyag-kibocsátású készítményeket írtak le

például Sanders és munkatársai [J. Pharm. Sci., 73:1294 - 1297. (1984) közleményben]; továbbá a 4,489,056 számú és a 4,210,644 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésekben, amelyeket referenciaként adunk meg.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példán részletesen bemutatjuk, amely példa nem jelenti a találmány tárgykörének korlátozását.

P é l d a

A 2-[4-(2-piperidino-etoxi)-fenil]-3-fenil-2H-1-benzo-piránt a Central Drug Research Institute, Lucknow, India intézet-ből nyertük. A vegyületet CDRI 85/287 névvel jelezték. A CDRI 85/287 anyag hatását petefészek-eltávolított patkányokon a csont-reszorpcióra mértük. 2 hónapos nőstény Sprague Dawley legalább 200 g testtömegű patkányokat előzetesen ^3H -tetraciklinnel (Du Pont NEN Research Products, Boston, MA) jelöltük intraperitoneális injekció segítségével úgy, hogy $15\ \mu\text{Ci}$ ^3H -tetraciklint adagoltunk hetente 3 alkalommal. Az utolsó előzetes jelző injektálás után 3 nappal a patkányokat véletlenszerűen az alábbi kezelési csoportokba osztottuk (10 állat/csoport):

- a) színlelt/hordozóanyag (placebo),
- b) petefészek-eltávolított (OVX)/hordozóanyag,
- c) OVX/CDRI 85/287; 15 mg labdacs = 1 mg/nap/kg 250 g tömegű patkányokban,
- d) OVX/ 17β -ösztradiol; 0,5 mg labdacs = 35 mg/nap/kg 250 g tömegű patkányokban;
- e) OVX/ labdacs kombináció (CDRI 85/287 + ösztradiol),
- f) alapvonal kontroll.

CDRI 85/287 és 17β -ösztradiol (E_2) vegyületeket szubkután módon fenntartott hatóanyag-kibocsátású labdacs formában beültettünk. A koleszterin, laktóz, cellulózok, foszfátok és sztearátok tartalmú mátrixot állítottunk elő az Innovative

Research of America (Toledo, OH) eljárása szerint. A labdacso-
kat úgy terveztük, hogy a hormont 60 nap időtartam alatt bocsás-
sák ki.

A sebészeti eljárásokat általános érzéstelenített
(ketamin/xilazin) állatokon hajtottuk végre. A hát és a farok
közötti terület középvonalában kis középvonali testközép mögé
eső metszetet végeztünk. A peritoneális üregbe történő beve-
zetést két izom átvágásával végeztük, amelyet a test mindkét
oldalán fél-háromnegyed hosszúság mentén hajtottunk végre.
A petefészket az izombemetszéseken keresztül kivettük, majd
egyetlen vágással a petevezeték cső és a méhszarv között el-
választottuk. A méhszarvat ezután a hashártyaüregbe vissza-
vittük, és egy vagy több varrat alkalmazásával az izomréteget
lezártuk. Miután mindkét petefészket eltávolítottuk, a labda-
csot beültettük szubkután úton a hát közepén található bőr-
bemetszésen keresztül. Ezután a bőrt bőrcsipeszekkel zártuk le
abból a célból, hogy a bemetszési helyek rágását megakadályoz-
zuk.

A patkányokat ketrecenként két állatcsoportban tar-
tottuk, és 12 óra megvilágítás/12 sötétség alkalmazását végez-
tük körülbelül 70°F (21°C) hőmérsékleten. Párosan végzett táp-
lálást alkalmaztunk, és minden egyes állatpár 40 g kiegészí-
tett tápanyagot kapott (Harlan/Teklad Laboratories #86604;
Animal Specialities, Inc., Hubbard, OR). Ez az adagolás naponta
történt, továbbá nem limitáltan vizet adagoltunk az állatoknak.

A testtömeget mértük a kísérlet során teljes időtartamban. Az elpusztítás előtti 2 nappal, illetve 8 nappal a patkányok calcein zöld 15 mg/kg fluoreszcens csontjelző intraperitoneális injekciójában részesültek, amely alkalmas arra, hogy hisztomorf mérésben az adott csontszekciókat mérjük.

A sebészeti beavatkozás utáni 57. vagy 58. napon az állatokat elpusztítottuk. A sípcsontokat eltávolítottuk, és a lágy szövetektől megtisztítottuk. Ezt követően 1 cm hosszúságú metszeteket a közeli területről többszörös alkoholos és kloroformos mosással dehidratáltunk, és így a maradó zsírt és szövetet eltávolítottuk. A szekciók csontsűrűségét mértük Archimedes elv alapján (csonttömeg + csonttérfogat vízben).

Az adatokat ANOVA és Fisher PLSD eljárással analizáltuk StatView^R software alkalmazásával (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA). Az eredményeket a táblázatban, illetve a 2. ábrán mutatjuk be. Jelentős eltérést tapasztaltunk a petefészek-eltávolított (OVX), a hordozóanyaggal kezelt állatok, illetve a CDRI 85/287-kezelt állatok között. A színlelt/hordozóanyag kezelt állatok és a petefészek-eltávolított és CDRI 85/287-kezelt állatok között az eltérés nem jelentős.

T Á B L Á Z A T

K e z e l é s	Átlagos eltérés	Fisher PLSD

imitált/hordozóanyag az OVX/hordozóanyag állatokkal szemben	0,126	0,058*
imitált/hordozóanyag az OVX/CDRI 85/287 kezelt állatokkal szemben	0,055	0,058
imitált/hordozóanyag az OVX/E ₂ kezelt szemben	-0,078	0,058*
imitált/hordozóanyag az OVX/CDRI 85/287 + E ₂ ke- zelt állatokkal szemben	0,015	0,057
OVX/hordozóanyag az OVX/CDRI 85/287 kezelt állatokkal szemben	-0,071	0,057*

* = Jelentős eltérés 95 %.

A találmány szerinti eljárást bizonyos részletességgel illusztrációként a korábbiakban bemutatottuk; azonban ez a példa csak az egyértelmű értelmezést szolgálja, és a találmány tárgykörébe beleértünk bármely olyan módosítást, amely a lényeg megváltoztatása nélkül a szakember által végrehajtható.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás betegben csontvesztés csökkentésére, azzal j e l l e m e z v e, hogy az ilyen kezelést igénylő betegnek egy készítmény hatásos mennyiségét adagoljuk, amely készítmény az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazza, ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1 - 17 szénatomos alkoxicssoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 2 - 18 szénatomos aciloxicssoport, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 2 - 18 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport; és

R^3 jelentése (XII) általános képletű csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú 1 - 18 szénatomos alkilcsoport, vagy a nitrogénatommal együttesen R^4 és R^5 jelentése 3 - 10-tagú gyűrű; és

n jelentése 1 - 6 közötti egész szám, továbbá gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az általános képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az általános képletben

R^2 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az általános képletben

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport, butilcsoport, izobutilcsoport, szek-butyl-csoport vagy terc-butyl-csoport; vagy a nitrogénatommal együttesen R^4 és R^5 jelentése 5 - 6-tagú gyűrű.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az általános képletben

R^3 jelentése (XIII) képletű csoport vagy (XIV) képletű csoport.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az általános képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy hidroxilcsoport.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (Ia) általános képletű vegyületet alkalmazzuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az általános képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, és

R^3 jelentése (XIII) képletű csoport vagy (XIV) képletű csoport.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kezelt csontvesztés osteoporosis Paget betegség rossz-indulatú hipercalcemia vagy túlzott mellékpajzsmirigy-működés következtében következik be.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kezelt beteg egy post-menopausalis nő.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a készítmény orális adagolásban használható készítmény.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vegyületet 0,1 - 5,0 mg/kg beteg testtömeg/nap dózisban adagoljuk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a készítményt napi vagy heti időközönként adagoljuk.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy szubdermális beültetett formát alkalmazunk.

16. Eljárás osteoporosis kezelésére, azzal jellemezve, hogy az ilyen kezelést igénylő betegnek az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját adagoljuk, ahol az általános képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1 - 17 szénatomos alkoxicssoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 2 - 18 szénatomos aciloxicssoport, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 2 - 18 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport; és

R^3 jelentése (XII) általános képletű csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú 1 - 18 szénatomos alkilcsoport, vagy a nitrogénatommal együttesen R^4 és R^5 jelentése 3 - 10-tagú gyűrű; és

n jelentése 1 - 6 közötti egész szám,
továbbá gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagot tartal-
maz, és a készítmény alkalmas csontreszorpció inhibiálására.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,
hogyan az általános képletben

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül metilcsoport, etil-
csoport, propilcsoport, izopropilcsoport, butil-
csoport, izobutilcsoport, szek-butyl-csoport vagy
terc-butyl-csoport; vagy
a nitrogénatommal együttesen R^4 és R^5 jelentése
5 - 6-tagú gyűrű.

18. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,
hogyan az általános képletben

R^3 jelentése (XIII) képletű csoport vagy (XIV) képletű
csoport.

19. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,
hogyan az eljárásban az (Ia) általános képletű vegyületet alkal-
mazzuk.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,
hogyan az általános képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy
hidroxilcsoport, és

R^3 jelentése (XIII) képletű csoport vagy (XIV) képletű csoport.

21. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy post-menopausalis nőt kezelünk.

22. Az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sója, ahol az általános képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1 - 17 szénatomos alkoxicssoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 2 - 18 szénatomos aciloxicssoport, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 2 - 18 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport; és

R^3 jelentése (XII) általános képletű csoport, ahol R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú 1 - 18 szénatomos alkilcsoport, vagy a nitrogénatommal együttesen R^4 és R^5 jelentése 3 - 10-tagú gyűrű; és

n jelentése 1 - 6 közötti egész szám, alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására, amely gyógyszerkészítmény alkalmas a csontvesztés veszélyében szenvedő beteg esetében a csontvesztés csökkentésére.

23. Az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sója, ahol az általános képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 1 - 17 szénatomos alkoxicssoport, egyenes vagy elágazó szénláncú 2 - 18 szénatomos aciloxicssoport, vagy egyenes vagy elágazó szénláncú 2 - 18 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport; és

R^3 jelentése (XII) általános képletű csoport, ahol

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó szénláncú 1 - 18 szénatomos alkilcsoport, vagy a nitrogénatommal együttesen R^4 és R^5 jelentése 3 - 10-tagú gyűrű; és

n jelentése 1 - 6 közötti egész szám, alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására, amely gyógyszerkészítmény alkalmas osteoporosisban szenvedő beteg osteoporosis-ellenes kezelésére.

A meghatalmazott

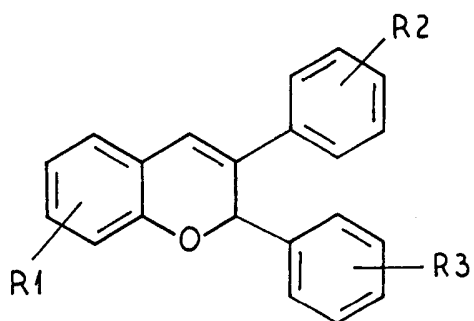
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1065 Budapest, Andrássy út 113.
Tel: 34-24-950, Fax: 34-24-323

1786/96

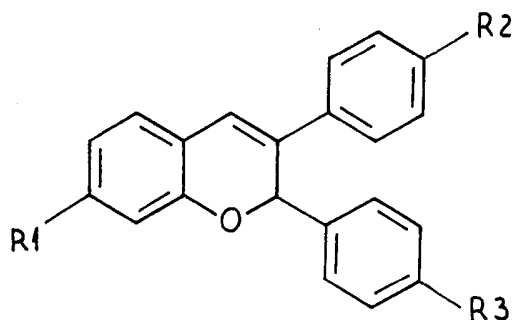
ROZKRYTÍ PŘEDÁV

75705

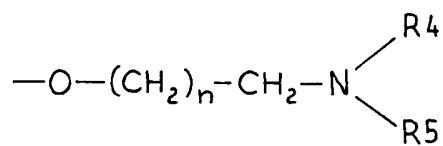
4/1



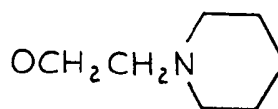
(I)



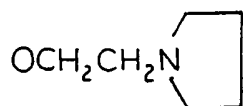
(Ia)



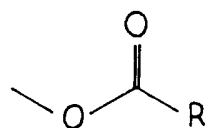
(XII)



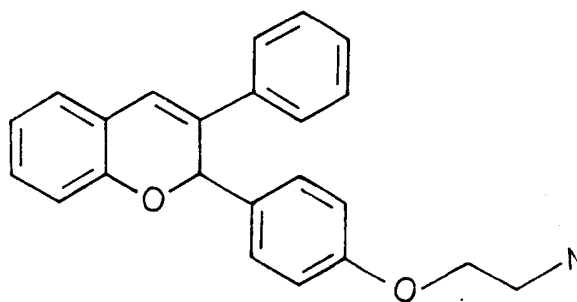
(XIII)

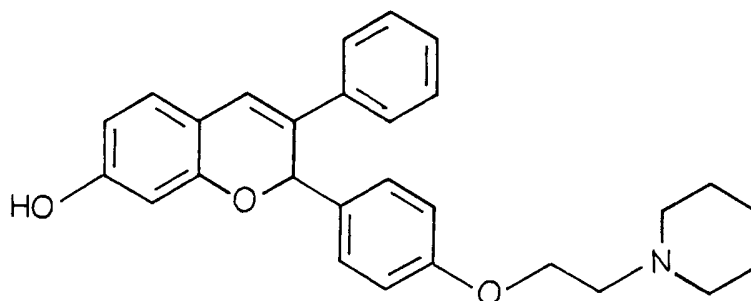


(XIV)

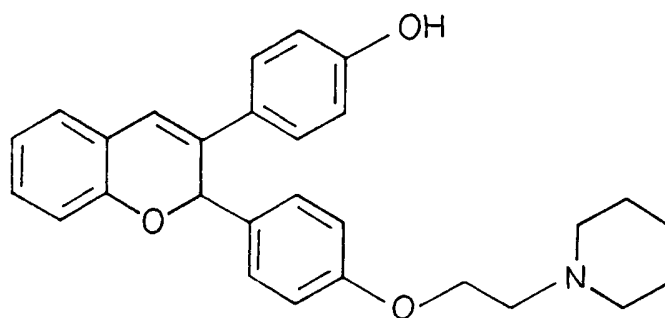


(XV)

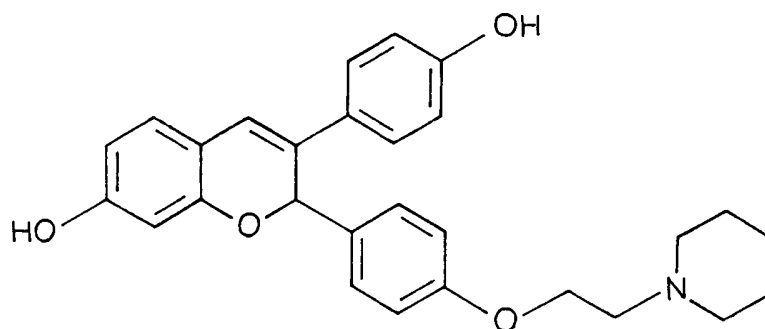




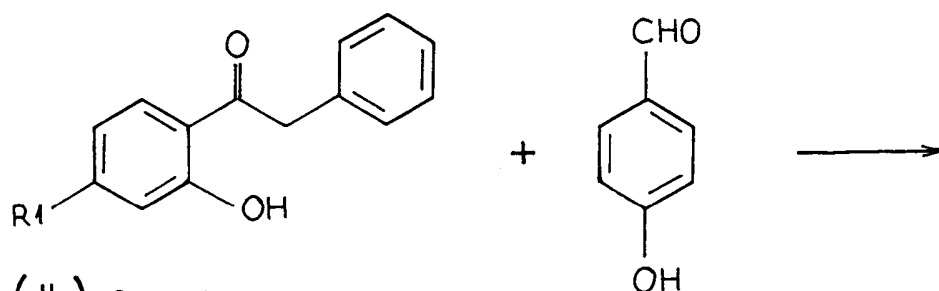
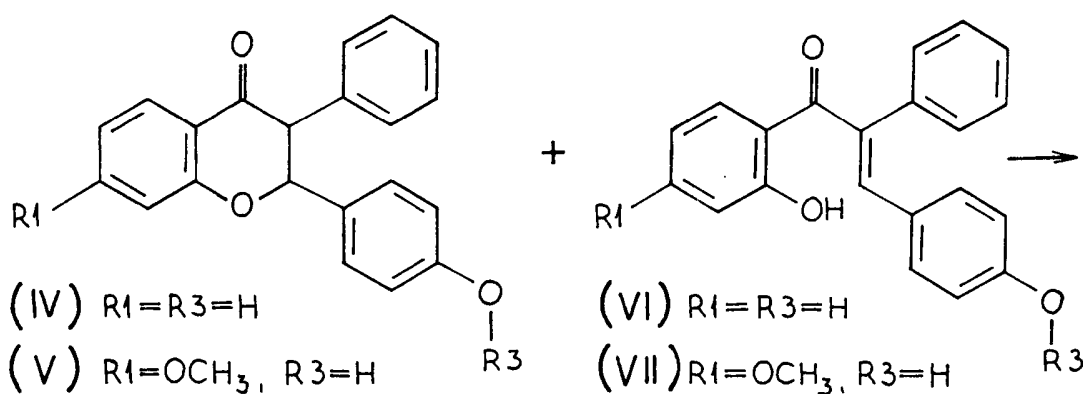
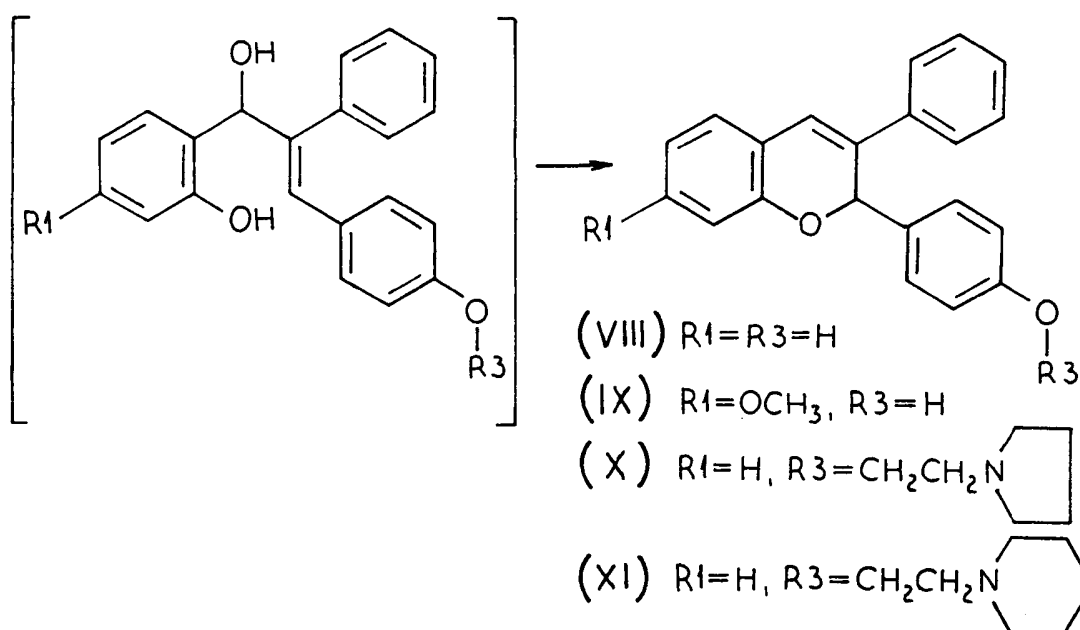
(XVII)



(XVIII)



(XIX)

(II) $\text{R}_1 = \text{H}$ (III) $\text{R}_1 = \text{OCH}_3$ (IV) $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}$ (V) $\text{R}_1 = \text{OCH}_3, \text{R}_3 = \text{H}$ (VI) $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}$ (VII) $\text{R}_1 = \text{OCH}_3, \text{R}_3 = \text{H}$ (VIII) $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}$ (IX) $\text{R}_1 = \text{OCH}_3, \text{R}_3 = \text{H}$ (X) $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (pyrrolidine ring)(XI) $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ (piperidine ring)

1. ábra

ifj. Szentpéteri Ádám

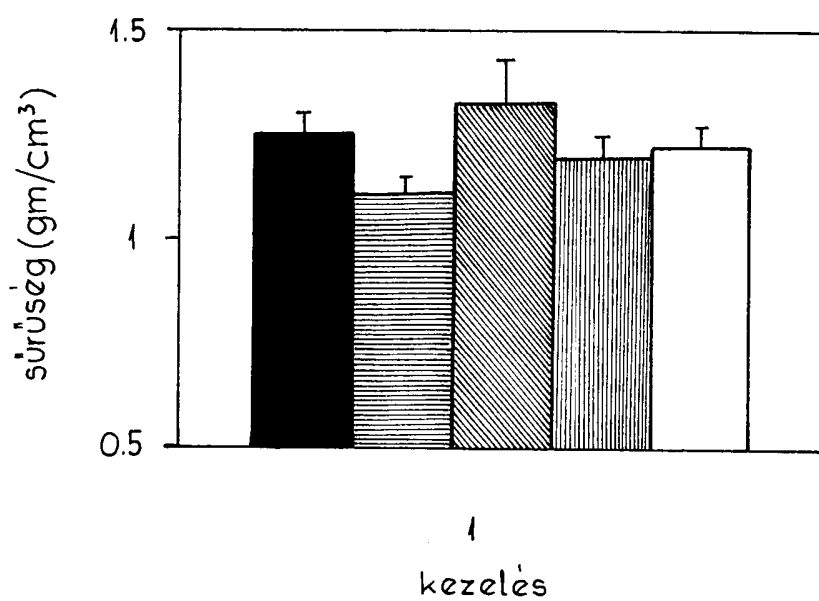
szabadalmi ügyvéd

az S.B.G. & K. Nemzetközi

Szabványügyiroda tagja

H-1062 Budapest, Andrassy út 113.

Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323



- sham/hordozó
- ▨ ovx/hordozó
- ▧ ovx/E2
- ▩ ovx/85-287
- OVX/E2+85-287

2. ábra