

381/90



ELJÁRÁS RÁKBETEGSÉG KEZELÉSÉRE ALKALMAZHATÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZIT-
MÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

SANDOZ LTD., Bazel, Svájc

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

A bejelentés napja: 1989. 12. 14.

Elsőbbsége: 1988. 12. 16. (8829330) Nagy-Britannia

Nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP89/01543

Nemzetközi közzététel száma: WO 90/06753

K i v o n a t

-55631-

A találmány tárgya eljárás rákbetegség kezelésére alkalmazható új gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerint úgy járnak el, hogy hatóanyagként ismert módon előállított kis molekulatömegű kinolinszármazékot vagy annak fiziológiai körülmények között hidrolizisre hajlamos, fiziológiai szempontból elfogadható észterét vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve rákbetegség kezelésére alkalmazható gyógyászati készítménnyé alakítják.

A találmány szerinti eljárással előállított új gyógyászati készítmények rákbetegség kezelésére, különösen az elsődleges rákdaganat kezelése során fellépő másodlagos ráksejtek szóródásának és szaporodásának a csökkentésére, valamint egy elsődleges rákdaganat eltávolításával kezelt beteg szervezetében megjelenő ráksejtek áttételeinek a megelőzésére és meningiomák kezelésére alkalmazhatók.

mm.

381/90



4

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

- 55631 -

NSZO⁵: A 61K31/77

**ELJÁRÁS RÁKBETEGSÉG KEZELÉSÉRE ALKALMAZHATÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZITMÉ-
NYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

SANDOZ LTD., Bázél, Svájc

Feltalálóló:

BROWNELL Judith, Bázél, Svájc

A bejelentés napja: 1989. 12. 14.

Elsőbbsége: 1988. 12. 16. (8829330) Nagy-Britannia

~~Nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP89/01543~~

Nemzetközi közzététel száma: WO 90/06753

A találmány tárgya eljárás rákbetegség kezelésére alkalmazható új gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány azon az új felismerésünkön alapszik, hogy egyes kis molekulatömegű kinolinszármazékok, valamint azok fiziológiai körülmények között hidrolízisre hajlamos és fiziológiai szempontból elfogadható észterei és gyógyászati szempontból elfogadha-

70328-2703-PT-tm



R_1 és R_2 közül legalább az egyiknek a jelentése hidrogénatomtól eltérő;

R_3 hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R_4 jelentése karboxilcsoport; $-\text{CH}_2\text{OR}_5$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{SR}_8$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ vagy $-\text{NHCONR}_9\text{R}_{10}$ általános képletű csoport;

R_5 hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R_7 jelentése hidrogénatom; 1-3 szénatomos alkilcsoport; vagy adott esetben halogénnel, metil- vagy metoxicssoporttal szubsztituált fenil- vagy piridilcsoport; vagy

R_6 és R_7 együttes jelentése $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$ vagy $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ képletű csoport is lehet;

R_8 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy adott esetben halogénnel, metil- vagy metoxicssoporttal szubsztituált piridilcsoport, és

R_9 és R_{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy R_9 és R_{10} együttes jelentése $-(\text{CH}_2)_4-$ vagy $-(\text{CH}_2)_5-$ képletű csoport is lehet -,

valamint azok fiziológiai körülmények között hidrolizisre hajlamos és fiziológiai szempontból elfogadható észterei és e vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói.

"Fiziológiai körülmények között hidrolizisre hajlamos és fiziológiai szempontból elfogadható észtereken" savakból és alkoholokból alkotott olyan észtereket értünk, amelyek fiziológiai körülmények között hidrolizisre hajlamosak, és hidrolizisük eredményeként olyan savak és alkoholok keletkeznek, amelyek fiziológiai szempontból elfogadhatók, azaz a kivánt dózistartományban nem toxi-



kusak. Ilyen észterek előállíthatók például a fentebb említett egy vagy több hidroxilcsoportot tartalmazó benzo[g]kinolinszármazékokból, például olyan hidroxil- és/vagy hidroximetil-csoportok acilezésével, amelyek 3-as, 6-os és/vagy 7-es helyzetben kapcsolódnak, és/vagy a fentebb említett, savas csoportot, például 3-as helyzetű karboxilcsoportot tartalmazó származékok észterezése útján. Ilyen észterek például alkoholok mono- és dikarbonsavakkal, különösen 2-5 szénatomos karbonsavakkal alkotott észterei, valamint savak 1-4 szénatomos alifás alkoholokkal képzett észterei.

Ezek a vegyületek ismertek például a 0 077 574 számú európai közrebozsátási iratból, amelynek tartalmát - valamennyi példát beleértve - a leírásunkba hivatkozási alapként építjük be. E vegyületek közül a találmány szerinti eljárásban előnyösen alkalmazható az N,N-dietil-N'-[(3 α ,4 α ,10a β)]-1,2,3,4,4a,10,10a-oktahidro-6-hidroxil-1-propil-3-benzo[g]kinolil[7]-szulfamid, amely CV jelzéssel is ismert (az alábbiakban A vegyület), amelyet előnyösen valamilyen sója, különösen hidrokloridja alakjában használunk.

A kis molekulatömegű kinolinszármazékok további példáiként az 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-3-(1-allil-6-metoxi-1,2,3,4,4a α ,5,10,10a β -oktahidrobenzo[g]kinolin-3 β -karbonil)-karbamidot és az 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-3-(1-propil-6-metoxi-1,2,3,4,4a α ,5,10,10a β -oktahidrobenzo[g]kinolin-3 β -karbonil)-karbamidot említjük meg.

A találmány szerinti eljárásban előnyösen alkalmazható vegyületek egy másik csoportját képezik a kis molekulatömegű ergot-származékok, azaz olyan vegyületek, amelyek 8-as helyzetben nem tartalmaznak peptid-egységet, tehát nem tartoznak az ergotpeptidek közé. Ezek 8-as helyzetében jelen lehet egy aminocsoport, például acil-amino-, ureido- vagy szulfamido-csoport vagy tio-metil-csoport,



amelyek például egy vagy - kivánt esetben - két 2-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituáltak lehetnek; e vegyületekben az ergolinváz 9-es és 10-es helyzetű szénatomja célszerűen egyszeres kötéssel kapcsolódik egymáshoz.

A találmány szerinti eljárásban e vegyületek közül előnyösen alkalmazhatók a 8α -szulfamoil-amino-ergolin-származékok, például az (Ia) általános képletű vegyületek, ahol

R_1^a jelentése többek között 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R_2^a jelentése többek között hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

R_3^a jelentése többek között $-NHSO_2N(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$ csoport.

Az (Ia) általános képletű vegyületek közül a találmány szerinti eljárásban célszerűen alkalmazhatók az alábbiak:

- a) 1,6-dimetil- 8α -(N,N-dimetil-szulfamoil-amino)-ergolin-I (mezulergin néven is ismert, az alábbiakban: B vegyület);
- b) 6-(n-propil)- 8α -(N,N-dietil-szulfamoil-amino)-ergolin-I, másként nevezve N,N-dietil-N'-(6-propil-ergolin- 8α -il)-szulfamid, előnyösen hidrokloridja alakjában (CQP jelzéssel is ismert; az alábbiakban: C vegyület);
- c) N,N-dietil-n'- $\underline{\text{I}}$ (8α)-1-etil-6-metil-ergolin-8-11-szulfamid, előnyösen hidrokloridja alakjában (az alábbiakban: D vegyület).

A találmány szerinti eljárásban alkalmazhatók például még az alábbi vegyületek is:

- i) 3-(9,10-didehidro-6-metil-ergolin- 8α -il)-1,1-dietil-karbamid (lizurid néven is ismert, előnyösen hidrogénmaleátja alakjában),
- ii) 6-(n-propil)- 8α -(metil-merkaptometil)-ergolin-I



- (pergolid néven is ismert, előnyösen mezilátja alakjában alkalmazható);
- iii) transzhydrolizurid, amely tergurid néven is ismert, kémiaailag 3-(6-metil-ergolin-8 α -il)-1,1-dietil-karbamid, amelyet például a 3 135 305 és 3 124 714 számú német közrebocsátási iratban közöltek;
- iv) 6-(n-propil)-dihydrolizurid, amely protergurid néven is ismert, kémiaailag 3- $\overline{\text{L}}$ 6-(n-propil)-ergolin-8 α -il $\overline{\text{7}}$ -1,1-dietil-karbamid;
- v) a tergurid, lizurid és protergurid 6- és 2-szubsztituált, például 6-(n-propil)- és/vagy 2-metil- vagy brómszármazékai, amelyeket a 0 021 206 és 0 160 842 számú európai közrebocsátási iratokban közöltek, s amelyek tartalmát - az ott közölt példákra és farmakológiai adatokra való különös tekintettel - e leírásunkba hivatkozásként építjük be; a példák között szerepel a 2-bróm-ergurid, amely 2-bróm-lizurid néven is ismert, és előnyösen hidrokloridja alakjában alkalmazható;
- vi) metergolin, kémiaailag (+)-N-(karboxi)-1-metil-9,10-dihydrolizergamin-benzil-észtere;
- vii) dozergozid, kémiaailag N-(1S,2R,3E)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-3-heptadekanil-6-metil-ergolin-8 β -karboxamid;
- viii) FCE-21336, kémiaailag 1-etil-3-(3'-dimetil-amino-propil)-3-(6-alkil-ergolin-8' β -karbonil)-karbamid, mely előnyösen difoszfátja alakjában alkalmazható;
- ix) GYKI-32887, kémiaailag 6-metil-8-(N-mezil-N-2-azido-etil)-ergolén, amelyet előnyösen dimaleátja formájában alkalmaznak, és például a 4 299 836 számú egyesült államok-



beli szabadalmi leírásban ismertettek.

A találmány szerinti eljárásban előnyösen alkalmazhatók továbbá az (I') általános képletű vegyületek, ahol

- R_1' hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;
- R_2' hidrogén-, klór- vagy brómatomot vagy metilcsoportot jelent;
- R_3' 1-5 szénatomos alkil- vagy 3-5 szénatomos alkenilcsoportot jelent, amelyben a kettős kötésben részt vevő szénatom a nitrogénatommal nem szomszédos; és
- R_4' jelentése 3-7 szénatomos alkilcsoport; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; adamantilcsoport; fenilcsoport; egy vagy több, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 1-3 szénatomos alkil-tio-, trifluor-metil-, hidroxil-, nitro-, amino-, mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-amino-csoporttal szubsztituált fenilcsoport; vagy öt- vagy hattagú, egy vagy két heteroatomként oxigén- vagy kénatomot tartalmazó nemaromás, heterociklusos gyűrűvel kondenzált kapcsolatban álló fenilcsoport.

Ez utóbbi vegyületcsoportot a 2 152 507 számú nagy-britanniai közrebocsátási iratban közölték, amelynek tartalmát - az ott közölt példákra és farmakológiai adatokra való különös tekintettel - leírásunkba hivatkozásként beépítjük; ezek közé tartozik például az (5R,8S,10R)-2,6-dimetil-8 α -(pivaloil-amino)-ergolin (az alábbiakban: E vegyület), amely előnyösen hidrokloridjaként alkalmazható; továbbá egy ezzel rokon 2-klór-származék, az (5R,8S,10R)-2-klór-6-metil-8 α -(pivaloil-amino)-ergolin.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazhatók továbbá a

(II") általános képletű vegyületek is, ahol

R_1 " hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R_2 " hidrogén-, klór- vagy brómatomot vagy metilcsoportot jelent;

R_3 " jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport; vagy 3-5 szénatomos alkenilcsoport, amelyben a kettős kötésben résztvevő szénatom a nitrogénatommal nem szomszédos; és

R_4 " jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; adamantilcsoport; fenilcsoport; egy vagy több, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 1-3 szénatomos alkil-tio-, trifluor-metil-, hidroxil-, nitro-, amino-, mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-amino-csoporttal szubsztituált fenilcsoport; vagy öt- vagy hattagú, egy vagy két heteroatomként oxigén- vagy kénatomot tartalmazó, neparomás heterociklusos gyűrűvel kondenzált kapcsolatban álló fenilcsoport,

azzal a megkötéssel, hogy ha R_2 " hidrogénatomot jelent, akkor mind R_3 ", mind R_4 " jelentése metilcsoporttól eltérő.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazhatók például azok a (II") általános képletű vegyületek, amelyekben R_1 " hidrogénatomot, R_2 " brómatomot vagy különösen metilcsoportot, R_3 " metilcsoportot és R_4 " terc-butil-csoportot jelentenek; ezeket ismertették a P 3447383.1 számú német szabadalmi bejelentésben és ennek megfelelő 8531420 számú nagybritanniai szabadalmi bejelentésben, azaz az ennek megfelelő 2 169 291 számú nagybritanniai közrebocsátási iratban és egyéb országokban tett szabadalmi bejelentésekben, s amelyek tartalmát - valamennyi példájukat beleértve - e leírásunkba hivatkozásként beépítjük.

E vegyületek például szabad bázis vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen savaddíciós sójuk, például hidroklorid, maleát vagy mezilát alakjában alkalmazhatók.

Számos fentebb említett vegyületről közölték, hogy prolaktin-elválasztást gátló hatásuk van; egyesek rendkívül erős és tartós hatással rendelkeznek. E vegyületek prolaktin-elválasztást gátló hatása standard vizsgálati módszerekkel, például nőstény patkányok szérum-prolaktin-alapkoncentrációjának a csökkentése útján meghatározhatók.

A reprezentatív vegyületekkel elért eredmények például a következők:

<u>Vegyület</u>	<u>ID₅₀ mg/kg 4 óra eltelte után</u>
A	0,03
B	0,003
C	0,001

A fenti vegyületek egyik csoportja olyan anyagokból áll, amelyek D₂-receptor-agonisták, és antagonistá hatásuk nincsen. Egy másik vegyületcsoportot alkotnak azok az anyagok, amelyeknek szerotonin-agonista hatásuk van, ami standard in vitro kötődési vizsgálatokkal, valamint szerotoninnal (5-hidroxi-triptamin, az alábbiakban rövidítve: 5-HT) szemben érzékeny, májmételyből származó adenilát-cikláz enzim aktiválása útján kimutatható \bar{L} R. Markstein módszere: Neurochemical Effects of Some Ergot Derivatives: A Basis for their Antiparkinson Actions (magyarul: Egyes ergot-származékok neurokémiai hatásai: antiparkinson hatásuk alapja), J. Neural. Transm. 51, 39 (1981)7.

Ilyen vegyületek például a C vegyület és a pergolid. A C vegyület, a pergolid és az 5-HT agonisták viszonylagos hatékonysága 90, 80, illetve 100; pD₂ értékük $\bar{L}10g_{10} EC_{50}$ 7 6,9; 6,9;



illetve 7,7 e vizsgálat során, ahol az adenilát-cikláz szerotonin által okozott stimulálását figyeljük meg.

Az alábbiakban megmutatjuk, hogy meglepő módon a találmány szerinti eljárásban alkalmazható vegyületek prolaktin-elválasztást gátló hatása irányt mutathat a találmány szerinti eljárásban történő alkalmazásuk hatékonyságára vonatkozóan, azonban - legalábbis e szabadalmi bejelentés elsőbbségi időpontja előtt - egyáltalán nem volt nyilvánvaló, hogy prolaktinszintet csökkentő hatásuk és a találmány szerinti eljárásban való alkalmazhatóságuk között bármilyen közvetlen összefüggés áll fenn.

A találmány értelmében meglepő módon azt találtuk, hogy a fentebb ismertetett, a találmány szerinti eljárásban alkalmazható vegyületek kedvező hatással alkalmazhatók különféle rákbetegségek, különösen elsődleges rákbetegségek és meningiomák kezelésére.

A rák kezelése gyakran az elsődleges daganat és áttételeinek klinikailag vagy mikroszkóposan megfigyelhető formáira irányul. A rákterápia leghatásosabb formáinak egyike az elsődleges daganat sebészi eltávolítása: például a szájüreg, gége, tüdő, vastagbél, prosztata, vese, here, húgyhólyag, petefészek, méhnyálkahártya, méhnyak és az emlő rákbetegsége sebészi úton gyógyítható.

Az igen rosszindulatu rákbetegségek, és még inkább az áttételes daganatok vagy áttételes csomók (göbök) a sebészi beavatkozás előtt a testnek az elsődleges daganattól távoleső részén lehetnek, minthogy a daganatsejtek az elsődleges daganatból a vérkeringésbe jutottak és elterjedtek.

Kézenfekvő, hogy az áttétel nem a véletlen következménye, és az elsődleges daganat az áttételes csomók növekvésére gátló hatást fejt ki. Az elsődleges daganat eltávolítása azt eredményezheti, hogy rövid időn belül robbanásszerűen megnövekednek az átté-



telek.

A találmány értelmében, különleges felismerésünk és a találmány egyik jellemző vonása révén az alábbi lehetőségek adódnak:

1. módszer másodlagos daganatsejtek szóródásának vagy szaporodásának a csökkentésére egy egyénen, amely módszer az elsődleges rákdaganat kezelésével áll kapcsolatban: ez abban áll, hogy a kezelésre szoruló beteg egyén számára egy találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk;
2. módszer daganatsejtek áttételének megelőzésére, amely kapcsolatban áll az elsődleges rákdaganat eltávolításával és abban áll, hogy egy ilyen kezelésre szoruló egyénnek egy találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk.

A fenti módszereket például az alábbi, elsődleges rákdaganatok esetében alkalmazhatjuk: meningiomák, vagy a méhnyak, emlő, húgyhólyag, vastagbél, prosztatata, gége, méhnyálkahártya, petefészek, szájüreg, vese, here rákbetegsége, és különösen emlőrák esetében.

A jelen találmány több specifikus vagy alternatív megvalósítása révén lehetővé válik:

3. módszer elsődleges, operálható rákdaganatok kezelésére egy egyénen; ez az eljárás abban áll, hogy egy ilyen kezelésre szoruló egyén számára a műtét előtt és után egy találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületek különösen kedvezően alkalmazhatók meningiomák és elsősorban elsődleges emlőrák kezelésére.



4. Módszer meningiomák kezelésére egy rászoruló egyénen, amely abban áll, hogy a beteg egyén számára egy találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk.

A találmány egy másik vonatkozása révén a következők valósíthatók meg:

5. a találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületek felhasználása bármelyik, a fentebbi 1.-4. pontokban meghatározott kezelése módszer szerint;
6. a találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületek felhasználása gyógyászati készítmények előállítására bármely, az 1.-4. pontokban meghatározott kezelési módszer megvalósítása céljából;
7. gyógyászati készítmények előállítása a találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületből az 1.-4. pontokban meghatározott bármelyik módszer megvalósítására; ez az eljárás abban áll, hogy a fenti vegyületeket egy vagy több, gyógyászati szempontból elfogadható hígító- vagy vivőanyaggal összekeverjük.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületek fentebb konkrétan meghatározott betegségekben és kóros állapotokban való használhatóságát egyrészt farmakológiai vizsgálatokkal, másrészt klinikai vizsgálatokkal támasztottuk alá, amelyeket az alábbiakban részletesen leírunk.

A. I. Klinikai vizsgálat: a daganatáttétel növekedési sebességének csökkentése

E vizsgálatot véletlenszerűen, kettős-vak módszerrel végeztük.



30-40, körülbelül 50-60 éves nőbeteget választottunk ki a vizsgálat céljára, akiknek az emlőjében - például körülbelül 3 cm átmérőjű - csomó volt megfigyelhető; e nőket altatás alatt végzett biopszia céljából vették fel a kórházba. A vizsgálatba mind jóindulatu, mind rosszindulatu rákos megbetegedésben szenvedő nőket - például II. vagy III. fokozatu vezetéki daganatos nőket - vontunk be.

A nőbetegeket az elsődleges tumor eltávolítására meghatározott sebészi beavatkozás időpontja (például az emlő kimetszése) előtt 4 nappal, majd a műtét után 5 nappal orálisan kezeltük egy találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyülettel vagy megfelelő placebóval. A találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyülettel, illetve placebóval kezelt alcsoportokba osztott nők átlagos életkora, mentesruációs állapota és daganatuk fokozata azonos volt.

A rosszindulatu elsődleges daganatokból vett, paraffinba ágyazott, formalinnal fixált tömbökből sejtszuszpenziókat állítottunk elő, és e szuszpenziókon DNS-áramlásos sejtszámlálást végeztünk. A reprezentatív tömbökből 50 mikron vastagságú metszeteket vágunk ki, ezeket xilollal viaszmentesítettük, majd alkoholok és desztillált viz keverékeinek sorozatával rehidratáltuk. A metszeteket 1,5-ös pH-n 5 mg/ml koncentrációjú pepszinoldattal 30 percig kezelve dezaggregáltuk, majd a szuszpenziót 850xg sebességgel 3 percig centrifugáltuk, s ezt követően 5 ml 1 µg/ml koncentrációjú 4',6-diamidino-2-fenil-indol hidroklorid (rövidítve: DAPI) oldatban ismét szuszpendáltuk. E szuszpenziót 25-ös méretű tün vezettük át, és 35 mikron pórusátmérőjű nylongézen átszűrtük.

10 000-15 000 sejtet elemeztünk az S-fázisu frakció (azaz az

S-fázisban lévő sejtek hányada) meghatározása céljából [H.

Baisch et al. módszere szerint: Radiat. Environ. Biophys. 12,
31 (1975)7.

A vizsgált egyéneknek a találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületet, például az A vegyületet orálisan, naponta 50-200 μ g mennyiségben, előnyösen egyszerre adagoltuk.

A placeboval kezelt alcsoportban a közepes S-fázisú frakció mennyiségét az összes sejtek körülbelül 10 %-ának találtuk.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyülettel kezelt alcsoportban az S-fázisú frakció jelentős csökkenését tapasztaltuk. Ez a csökkenés arra utal, hogy nemcsak az elsődleges daganat, hanem az attól távol elhelyezkedő, mikro-áttételes sejtcsoportok osztódási sebessége is csökkent.

B. II. Klinikai vizsgálat: a burjánzás elleni (antiproliferációs) hatás vizsgálata

24-36, operálható emlőrákban szenvedő, 70 évesnél fiatalabb nőt választottunk ki, akiknek biopsziás vizsgálata az első klinikai ellenőrzés során pozitívnak bizonyult. E betegek semmiféle olyan krónikus kezelésben nem részesültek, amelyekről ismeretes, hogy a szérum-prolaktin-koncentrációt befolyásolják. A vizsgálatot véleltlenszerűen, kettős-vak módszerrel végeztük. A kezelés megkezdése előtt az összes betegen meghatároztuk a kiinduló, alapszintű értékeket.

A nőbetegeket a 0. naptól kezdve 20 napon át orálisan egy találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyülettel vagy placeboval kezeltük. A 10. napon a betegeket megműtötték, s ennek során az emlőt megtartották, vagy módosított, teljes emlőkivágást végeztek. A 0., 6., 10., 13. és 20. napokon meghatároztuk a plazma-prolaktin-koncentrációkat. A szövettani kiértékeléseket

az 1. és 10. napon végeztük.

A találmányi szerinti eljárásban alkalmazható vegyületet - például az A vegyületet - orálisan, naponta 50-200 μg mennyiségben adagoltuk, a következő adagolási rend szerint: a 0.-3. napokon naponta 25 μg , a 4.-6. napon naponta 50 μg és a 7. naptól kezdve a 20. napig naponta 75 μg mennyiséget adtunk egyszerre, lefekvés előtt. Így a sejtosztódás sebességének csökkentésében kielégítő eredményeket értünk el.

Hasonló eredményeket kaptunk olyan vizsgálatok során, amidőn az A vegyületet más elsődleges rákdaganatok kezelésében azonos vagy a fenti dózissal ekvivalens adagokban alkalmaztuk. Alkalmazhatunk más, a találmány szerinti eljárásban felhasználható vegyületet is olyan adagokban, amelyek a prolaktin-elválasztást gátolják.

C. A meningioma növekedésére kifejtett gátló hatás vizsgálata

Frissen kimetszett meningioma-szövetet apró darabokra vágunk, és e darabokat 24 órán át 37 °C hőmérsékleten inkubáltuk. Az így kapott sejtdiszperziót lombikokba oltottuk, és elfolyósodásig szaporítottuk. Ezután a sejteket a találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületek különböző mennyiségeivel inkubáltuk, és 6-12 napig növesztettük, majd minden egyes lombikban standardizált módszerrel meghatároztuk a sejtszámot, például úgy, hogy a Zapponin-felszabadította sejtmagvakat Coulter-számlálóval számláltuk.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületek - különösen az A vegyület - a fenti vizsgálatban aktivaknak bizonyultak, mivel a meningioma-sejtek szaporodását 0,05-10 $\mu\text{mol/liter}$ koncentrációban gátolták.

A fentebb említett terápiás célok esetén a találmány szerin-



ti eljárásban alkalmazott vegyületek adagja természetesen függ az adott vegyülettől, az adagolás módjától, a kezelésre szoruló kóros állapottól és a kívánt terápiától. Általában azonban kielégítő eredményeket érhetünk el olyan mennyiségek adagolásával, amelyek a prolaktin-elválasztást tartósan és folyamatosan gátolják - például a prolaktin mennyiségét a plazma 1 ml-ére vonatkoztatva 2 nanogramm alatt tartják -, vagy e mennyiségek kétszereséig terjedő adagokkal, a prolaktinszint hirtelen emelkedésének megelőzésére. A találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyület javasolt orális napi adagja körülbelül 0,001-10 mg (például 0,01-10 mg), amelyet célszerűen például naponta 4 részre osztva vagy tartós felszabadulást biztosító formában adagolunk. Az orális adagolás céljára megfelelő adagolási egységek a találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületet például körülbelül 0,2 μ g-tól körülbelül 10 mg-ig terjedő mennyiségben tartalmazzák.

A találmány szerinti eljárásban előnyösen az A vegyületet alkalmazzuk, amely naponta 0,01-0,2 mg mennyiségben orálisan adagolva embereken tartósan gátolja a prolaktin-elválasztást.

A találmány különösen értékes olyan esetekben, amidőn az elsődleges daganatokat sebészi úton eltávolítják. A találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületeken kívül alternatív módon vagy azzal együttesen radioterápiás vagy kemoterápiás kezelést is alkalmazhatunk. Kemoterápiás kezelés céljára például alkilezőszerek, így a ciklofoszfamid, antimetabolitok, növényi alkaloidok, daganatgátló antibiotikumok, szervetlen ionok (például ciszplatin), biológiai választ módosító hatóanyagok (például interferonok), enzimek (így L-aszparagináz) alkalmazhatók. Kombinált terápiát endokrin hatóanyagokkal is végezhetünk.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható vegyületeket



szabad bázis vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen savaddíciós sója alakjában adagolhatjuk.

A gyógyászati készítmények előállítását ismert módon végezzük, például úgy, hogy egy találmány szerinti eljárásban alkalmazható vegyületet gyógyászati szempontból elfogadható hígító- és vivőanyagokkal bensőleg összekeverünk, és kényelmes adagolást biztosító gyógyszerformává alakítjuk. A találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületek bármilyen szokásos uton, különösen enterálisan - előnyösen orálisan - például kapszulák vagy tabletták alakjában vagy megfelelő esetben parenterálisan, befecskendezhető oldatok vagy szuszpenziók alakjában adagolhatók.

Az alábbiakban példát adunk meg egy találmány szerinti eljárással előállított, szilárd gyógyászati készítményre. E példa nem korlátozó jellegű.

Példa

Orálisan adagolható szilárd készítmények előállítása

A tabletták vagy kapszulák a hatóanyagot a szokásos, gyógyászati szempontból elfogadható segédanyagokkal, például közömbös hígítószerekkel, így kalcium-karbonáttal, nátrium-karbonáttal, laktózzal vagy talkummal; granuláló és a készítmény szétesését biztosító szerekkel, például keményítővel és alginsavval; valamint izesítőszerekkel, színező anyagokkal, édesítő- és kötőanyagokkal, például keményítővel, zselatinnal vagy akácmézzgával; és kenőanyagokkal, így magnézium-sztearáttal, sztearinsavval és talkummal összekeverve tartalmazhatják.

Kapszulákat például az alábbi módon állíthatunk elő:



<u>Komponensek</u>	<u>Kapszulánként mennyiség/mg</u>
<u>A</u> vegyület (0,1 mg bázis) hidroklorid alakjában	0,1092
Kukoricakeményítő	175,3908
Laktóz (200 lyukbőség finomságu)	120,0
Szilikagél	1,5
Magnézium-sztearát	<u>3,0</u>
összesen:	300

Hasonló módon állíthatunk elő 25, 50 vagy 75 μ g A vegyületet tartalmazó kapszulákat.

A hatóanyagot a többi komponenssel a szokásos galénuszi módszerek alkalmazásával bensőleg összekeverjük, majd a keveréket keményszelatin-kapszulákba töltjük, és a kapszulákat lezárjuk. Egy kapszula tömege 97,0 mg; a töltött kapszula összes tömege 397,0 mg.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületek a fentebb említett alkalmazási célokra szükséges adagokban jól tűrhetők. Ezt úgy igazoltuk, hogy az A vegyületet 52 héten át orálisan adagoltuk patkányoknak a toxikológiai sajátságok megállapítása céljából; 0,20 mg/kg napi mennyiség adagolása során toxikus hatásokat nem figyeltünk meg.

A gyógyászati szempontból elfogadható sók elviselhetősége és hatása a szabad vegyületekével azonos vagy nagyságrendben azonos.



Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás hatóanyagként kis molekulatömegű kinolinszármazékot vagy annak fiziológiai körülmények között hidrolizisre hajlamos, fiziológiai szempontból elfogadható észterét vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját tartalmazó gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos higitó-, vivő- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve rákbetegség kezelésére alkalmazható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

2. Eljárás hatóanyagként kis molekulatömegű kinolinszármazékot vagy annak fiziológiai körülmények között hidrolizisre hajlamos, fiziológiai szempontból elfogadható észterét vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját tartalmazó gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos higitó-, vivő- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve elsődleges rákdaganat kezelése során fellépő másodlagos ráksejtek szóródásának és szaporodásának csökkentésére alkalmazható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

3. Eljárás hatóanyagként kis molekulatömegű kinolinszármazékot vagy annak fiziológiai körülmények között hidrolizisre hajlamos, fiziológiai szempontból elfogadható észterét vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját tartalmazó gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos higitó-, vivő- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve egy elsődleges rákdaganat eltávolításával kezelt beteg szervezetében megjelenő ráksejtek áttételeinek (metasztázisainak) a megelőzé-



sére alkalmazható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

4. Eljárás hatóanyagként kis molekulatömegű kinolinszármazékokat vagy annak fiziológiai körülmények között hidrolizisre hajlamos, fiziológiai szempontból elfogadható észterét vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját tartalmazó gyógyászati készítmény előállítására, azzal j e l l e m e z v e , hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve meningiomák kezelésére alkalmazható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy ismert módon előállított hatóanyagként olyan 6- és/vagy 7-oxi-transz-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahidrobenzo[g]kinolin-származékokat alkalmazunk, amely 3-as helyzetben szubsztituensként adott esetben amidált karboxilcsoportot, adott esetben éterré alakított hidroxil-, ciano-, alkil-, tio-, aril-, szulfamoil-, vagy karbamoil-amino-csoportot tartalmaz.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e , hogy ismert módon előállított hatóanyagként egy (I) általános képletű kinolinszármazékokat - ahol

az A és B gyűrűk (egymáshoz képest) transz-térállásuak;

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil- vagy metoxicsoport, azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_2 közül legalább az egyiknek a jelentése hidrogénatomtól eltérő;

R_3 hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R_4 jelentése karboxilcsoport; $-CH_2OR_5$, $-CH_2CN-$, $-CONR_6R_7$, $-CH_2SR_8$,



$-\text{NHSO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ vagy $-\text{NHCONR}_9\text{R}_{10}$ általános képletű csoport;
 R_5 hidrogénatomot vagy 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent;
 R_7 jelentése hidrogénatom; 1-3 szénatomos alkilcsoport;
vagy adott esetben halogénnel, metil- vagy metoxicsop-
porttal szubsztituált fenil- vagy piridilcsoport; vagy
 R_6 és R_7 együttes jelentése $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$ vagy
 $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2-$ képletű csoport is lehet;
 R_8 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy adott e-
setben halogénnel, metil- vagy metoxicsoporttal szubsztiti-
tuált piridilcsoport; és
 R_9 és R_{10} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom;
1-3 szénatomos alkilcsoport; vagy R_9 és R_{10} együttes
jelentése $-(\text{CH}_2)_4-$ vagy $-(\text{CH}_2)_5-$ képletű csoport is
lehet -

vagy annak fiziológiai körülmények között hidrolizisre hajlamos
és fiziológiai szempontból elfogadható észterét vagy gyógyásza-
ti szempontból elfogadható valamilyen sóját alkalmazzuk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e ,
hogy (I) általános képletű kinolinszármazékként N,N-dietil-N'-
 $-\underline{\text{C}}(3\alpha, 4a\alpha, 10a\beta)-1,2,3,4,4a,5,10,10a$ -oktahidro-6-hidroxi-1-
-propil-3-benzogkinolil7-szulfamidot alkalmazunk szabad for-
mában vagy gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sója
alakjában.

8. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal
j e l l e m e z v e , hogy ismert módon előállított hatóanyagként
egy (Ia) általános képletű kinolinszármazékot - ahol

R_1^a jelentése többek között 1-4 szénatomos alkilcsoport;
 R_2^a jelentése többek között hidrogénatom vagy 1-4 szén-
atomos alkilcsoport; és



R_3^a jelentése többek között $-NHSO_2N(1-4 \text{ szénatomos alkil})_2$ csoport

vagy egy (I') általános képletű kinolinszármazékot - ahol

R_1' hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R_2' hidrogén-, klór- vagy brómatomot vagy metilcsoportot jelent;

R_3' 1-5 szénatomos alkil- vagy 3-5 szénatomos alkenilcsoportot jelent, amelyben a kettős kötésben részt vevő szénatom a nitrogénatommal nem szomszédos; és

R_4' jelentése 3-7 szénatomos alkilcsoport; 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport; adamantilcsoport; fenilcsoport, egy vagy több, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 1-3 szénatomos alkil-tio-, trifluor-metil-, hidroxil-, nitro-, amino-, mono- vagy di(1-3 szénatomos alkil)-amino-csoporttal szubsztituált fenilcsoport; vagy öt- vagy hattagú, egy vagy két heteroatomként oxigén- vagy kénatomot tartalmazó neparomás, heterociklusos gyűrűvel kondenzált kapcsolatban álló fenilcsoport

vagy egy (II'') általános képletű kinolinszármazékot - ahol

R_1'' hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R_2'' hidrogén-, klór- vagy brómatomot vagy metilcsoportot jelent;

R_3'' jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport; vagy 3-5 szénatomos alkenilcsoport, amelyben a kettős kötésben résztvevő szénatom a nitrogénatommal nem szomszédos; és

R_4'' jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport; 3-7 szénatomos



cikloalkilcsoport; adamantilcsoport; fenilcsoport;
egy vagy több, 1-3 szénatomos alkil-, 1-3 szénatomos
alkoxi-, 1-3 szénatomos alkil-tio-, trifluor-metil-,
hidroxil-, nitro-, amino-, mono- vagy di(1-3 szénatomos
alkil)-amino-csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
vagy öt- vagy hattagu, egy vagy két heteroatomként
oxigén- vagy kénatomot tartalmazó, neparomás heterocik-
lusos gyűrűvel kondenzált kapcsolatban álló fenilcso-
port,

azzal a megkötéssel, hogy ha R_2'' hidrogénatomot jelent, akkor
mind R_3'' , mind R_4'' jelentése metilcsoporttól eltérő -
alkalmazunk szabad formában vagy gyógyászati szempontból elfo-
gadható valamilyen sója alakjában.

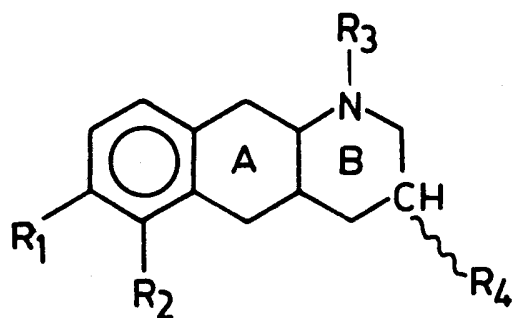
A meghatalmazott:

~~Danubia~~ Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

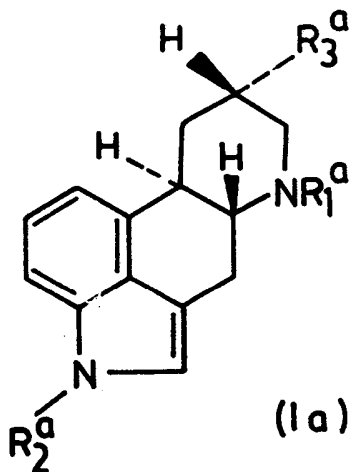
1 lap rajz ~~mellette~~
Uun.

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

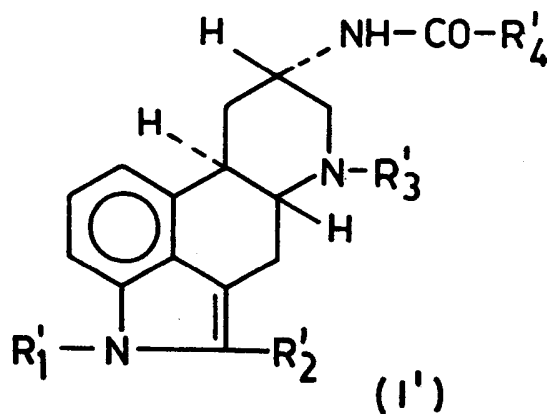
-55631-



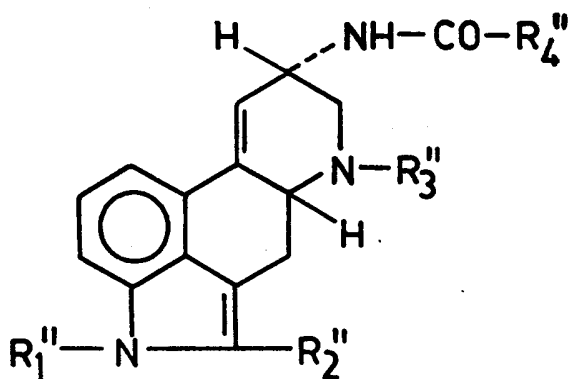
(I)



(Ia)



(I')



(II'')