

Pool 126

**Nyújtott hatóanyagleadású tabletta készítmény Parkinson-kór
kezelésére**

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya gyógyszerkészítmény nyújtott hatóanyagleadású orálisan adagolható tabletta formájában, amely

- (a) 0,3 – 16 % (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-
-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyagot,
- (b) 60 – 69 % keményítőt,
- (c) 30 – 40 % hidroxipropil-metilcellulózt

tartalmaz.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény hatékonyan alkalmazható Parkinson-kór kezelésére.

*Jellemező aha nincs.
A Feltétel való.*

KOZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Nyújtott hatóanyagleadású tabletta készítmény Parkinson-kór
kezelésére**

A találmány tárgya tabletta készítmény, amely (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyagot tartalmaz. A találmány kiterjed a Parkinson-kór kezelésére.

Az US 5 273 975 számú irat általánosan igényli az (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) vegyületet, de konkrétan nem nevezi meg. Az általános ismertetés szerint a vegyületek Parkinson-kór kezelésére alkalmazhatók.

Az US 4 389 393 számú irat nyújtott hatóanyagleadású tabletta készítményt ismertet, amely legfeljebb 25,8 % hidroxipropil-metilcellulózt tartalmaz. A hidroxipropil-metilcellulózt kiterjedten alkalmazzák nyújtott hatóanyagleadású (lassan széteső) tabletta előállítására.

Az US 5 000 962 számú irat hosszan ható tabletta készítményt ismertet, amely több mint 35 – 60 tömeg% hidroxipropil-metilcellulózt és laktózt tartalmaz segédanyagként. A találmány értelmében laktózt nem használunk.

A Dow Chemicals Controlled Release With Methocel Premium Cellulose Ethers (1995) kiadványa a 21. oldal 24. ábrájában keményítő és



metocel (hidroxipropil-metilcellulóz) alkalmazását ismerteti teofillin-tartalmú tabletta előállítására. A találmány szerinti tabletta nem tartalmaz teofillint, hanem (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyagot. Az idézett irat 20. oldal 20. ábrájában összefüggést ismertet a tabletta méret és a laktóz-tartalmú tabletta százalékos felszabadulása között. A keményítőt általában mintegy 15 – 20 % mennyiségben alkalmazzák közvetlen hatóanyagleadású készítményben. Nyújtott hatóanyagleadású készítményben azonban nem alkalmazzák, mivel a feltételezések szerint elősegíti a szétesést. Az idézett irat szerint a keményítőt (segédanyag) 52,6 % mennyiségben használják. A találmány szerinti tabletta készítmény a keményítőt több mint 60 % mennyiségben tartalmazza.

A WO 97/34932 számú irat mechanikusan roncsolt keményítőt tartalmazó tabletta készítményt ismertet, amely nyújtott, szabályozott és a hatás helyén történő hatóanyagfelszabadulást biztosít. A találmány értelmében mechanikusan roncsolt keményítőt nem alkalmazunk.

A WO 97/37639 számú irat szabályozott hatóanyagleadású tabletta készítményt ismertet, amely térhálósított amilózt és hidroxipropil-metilcellulózt tartalmaz, ahol a hidroxipropil-metilcellulóz mennyisége 10 – 30 %. A találmány szerinti tabletta készítményben nem alkalmazunk térhálósított amilózt, és a hidroxipropil-metilcellulóz mennyisége 30 – 40 %.

A találmány tárgya tehát gyógyszerkészítmény nyújtott hatóanyagleadású, orálisan adagolható tabletta formájában, amely

- (a) 0,3 – 16 % (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyagot,
- (b) 60 – 69 % keményítőt,
- (c) 30 – 40 % hidroxipropil-metilcellulózt

tartalmaz.



A találmány tárgya továbbá eljárás Parkinson-kór kezelésére, melynek során a Parkinson-kór kezelésére alkalmas mennyiségben (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyagot adagolunk.

Az (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyag előállítható az A reakcióvázlatban és az 1-8. példákban bemutatott módon.

Az (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyagot előnyösen kapszula vagy tabletta, különösen előnyösen tabletta formájában adagoljuk. A tabletta készítmény a következő komponenseket tartalmazza: hatóanyag, keményítő és hidroxipropil-metilcellulóz.

Az (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyag mennyisége egy tablettára vonatkoztatva mintegy 0,3 % (1 mg), és mintegy 16 % (56 mg) közötti (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1), előnyösen mintegy 0,44 % (1,5 mg) és mintegy 10 % (35 mg) közötti (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) tablettánként. Megjegyezzük, hogy 1 mg (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát só ekvivalens mintegy 0,63 mg szabad bázis (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on vegyülettel. A tabletta össztömege mintegy 350 mg.

A találmány értelmében különböző keményítők alkalmazhatók, egymással felcserélhetők vagy kombinálhatók. Példaként említhető a burgonya, kukorica, búza, előzselatinizott- és nátrium-keményítőglükolát és ezek ekvivalensei. Előnyös, ha a keményítő kukoricakeményítő, előzselatinizott keményítő vagy ezek keveréke. A keményítő mennyisége mintegy 60 - 69 %.



A hidroxipropil-metilcellulóz mennyisége mintegy 30 – 40 %. Előnyösen alkalmazható a hidroxipropil-metilcellulóz 2208 USP 1,0 Pa · s, hidroxipropil-metilcellulóz 2208 USP 4,0 Pa · s, hidroxipropil-metilcellulóz 2208 USP 15,0 Pa · s, hidroxipropil-metilcellulóz 2208 USP 100,0 Pa · s, hidroxipropil-metilcellulóz 2910 USP 4,0 Pa · s, hidroxipropil-metilcellulóz 2910 USP 10,0 Pa · s minőségű hidroxipropil-metilcellulóz és ezek keverékei. Hidroxipropil-metilcellulózként különösen előnyös a hidroxipropil-metilcellulóz 2208 USP 4,0 Pa · s vagy hidroxipropil-metilcellulóz 2910 USP 4,0 Pa · s. Hidroxipropil-metilcellulózként alkalmazható bármely hidroxipropil-metilcellulóz önmagában vagy keverék formájában.

Előnyös továbbá, ha a tablettá magnéziumsztearátot tartalmaz, de ez nem feltétlenül szükséges. Magnéziumsztearát alkalmazása esetén annak mennyisége mintegy 0,2 – 2,0 %.

Előnyös továbbá, ha a tablettá kolloid szilíciumdioxidot tartalmaz, de annak alkalmazása nem feltétlenül szükséges. Kolloid szilíciumdioxid alkalmazása esetén annak mennyisége mintegy 0,2 – 1,0 %.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a tablettában további komponensek, így édesítőszer, színezék, bevonószer és hasonló segédanyagok alkalmazhatók.

A tablettát közvetlen préseléssel vagy nedves granulálással állítjuk elő, melyek szakember számára ismertek. Közvetlen préselés alkalmazása esetén az (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyagot, a keményítőt és a hidroxipropil-metilcellulózt (valamint az adott esetben alkalmazott kolloid szilíciumdioxidot) először egyenként szítáljuk, majd megfelelő méretű tartályban vagy keverőben összekeverjük. Az adott esetben alkalmazott magnéziumsztearátot szintén szítáljuk, és a tartályból vagy keverőből származó anyag egy részével összekeverjük, majd az anyag maradék ré-



szével alaposan elkeverjük. Ezt a csúsztatószeret tartalmazó keveréket kívánt mérettel és fizikai jellemzőkkel rendelkező tablettává préseljük a szokásos módon.

Nedves granulálás alkalmazása esetén kötőanyag oldatot állítunk elő hidroxipropil cellulóz vagy povidon (PVP) alkalmazásával. A kötőanyag oldatot az (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyagból és a többi komponensek egy részéből a csúsztatószer (magnéziumsztearát) nélkül képzett keverékre permetezzük. A nedves granulátumot szárítóban, így fluidágyas szárítóban szárítjuk. A száraz keveréket ezután a csúsztatószerrel és a maradék komponensekkel keverve végső keveréket alakítunk ki, amit a kívánt tömeggel és fizikai jellemzőkkel rendelkező tablettává préselünk a szokásos módon,

Az (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyag előnyösen alkalmazható Parkinson-kór kezelésére. A hatóanyagot naponta kétszer orálisan adagoljuk tablettá vagy kapszula formájában, előnyösen tablettá formájában. Mivel a Parkinson-kór elsősorban az idősebb embereket támadja és nem jelentkezik gyerekkorban, a hatóanyag mennyiségét mg/kg érték helyett inkább napi dózisban adjuk meg. Az (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyag előnyös napi dózisa mintegy 2 – 112 mg, különösen előnyösen mintegy 7 – 70 mg. A napi dózist előnyösen két egyenlő részletre osztjuk, mivel a nyújtott hatóanyagleadású tablettá készítmény napi kétszeri adagolással megfelelő vérszintet biztosít.

A dózis pontos mértéke és az adagolás gyakorisága függ a kezelt betegség súlyosságától, a kezelt beteg testtömegétől, általános fizikai állapotától, valamint a kezelt beteg által fogyasztott többi gyógyszertől, amelyek szakember számára ismertek, és lehetővé teszik a dózis pontos meg-



határozását az (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyag szabad formájának koncentrációja mérésével a beteg vérében és/vagy a kezelt állapot változásának megfigyelésével.

A leírásban alkalmazott fogalmak és rövidítések értelmezését az alábbiakban adjuk meg:

VRK jelentése vékonyréteg kromatográfia.

HPLC jelentése nagy nyomású folyadék kromatográfia.

A sóoldat jelentése telített vizes nátriumklorid oldat.

A kromatografálás (oszlop vagy flash kromatográfia) a vegyületek tisztítási/szétválasztási lépése hordozóanyag és eluens alkalmazásával. Nyilvánvaló, hogy a kívánt vegyület(ek) kinyeréséhez a megfelelő frakciókat összegyűjtjük, és bepároljuk.

Az IR jelentése infravörös spektroszkópia.

Az NMR jelentése nukleáris (proton) mágneses rezonancia spektroszkópia, melynek vonatkozásában a tetrametilszilántól lefelé mért kémiai eltolást (δ) adjuk meg ppm értékben.

A $[\alpha]_D^{25}$ jelentése a polarizált fény síkjához viszonyított forgatás szöge (fajlagos optikai forgatás), amit 25°C hőmérsékleten a nátrium D vonalához (589A) vonatkoztatva mérünk.

MS jelentése tömegspektrometria, amit m/e, m/z vagy tömeg/töltés egységekben fejezünk ki. A $[M + H]^+$ jelentése az eredeti molekulából plusz egy hidrogénatomból kialakuló pozitív ion. EI jelentése elektron ütközés. CI jelentése kémiai ionizálás. FAB jelentése gyors atom bombázás.

Az éter jelentés dietiléter.

A gyógyszerészetileg alkalmazható kifejezés olyan tulajdonságot és/vagy anyagot jelent, amit a beteg farmakológiai/toxikológiai szempontból el tud fogadni, és a gyógyszervegyész fizikai/kémiai szempontból el



tud fogadni az összetétel, kiszerezés, stabilitás, adagolhatóság és biológiai hozzáférhetőség szempontjából.

Oldószer elegy alkalmazása esetén az oldószerek arányát térfogatarányban adjuk meg.

Szilárd anyag oldékonysága vonatkozásában a szilárd anyag mennyiségét adjuk meg az oldószerben vegyes % formájában.

Valamennyi ismertetett reakciót nitrogén atmoszférában végzünk.

Az olvadáspontot korrekció nélkül adjuk meg.

A gáz folyadék kromatográfiás vizsgálatot Hewlett-Packard 5890A kapilláris gáz kromatográfon (J.W. Scientific Inc.) végezzük DB-5,5% fenilmetil szilikon oszlopon (15 m x 0,53 mm x 1,5 μ m filmvastagság) hélium hordozó gázzal (100 ml/perc), hidrogén láng ionizációs detektorral, programozás 100°C, 1 perc, növekedés 20°C/perc 250°C értékig, majd 250°C, 10 perc.

A HPLC vizsgálatot Zorbax Rx-C8 oszlopon (4,6 mm x 25 cm) végezzük, A oldószer: 10 % acetonitril és 90 % víz (pH = 3 foszfát puffer), B oldószer: 85 % acetonitril, 15 % víz (pH = 3 foszfát puffer), programozott gradiens: 90 % A/10 % B – 5 % A/95 % B 12 perc alatt, 5 % A/95 % B 4 – 10 percen keresztül, λ = 215 nm, áramlási sebesség 2 ml/perc.

USP jelentése Amerikai Gyógyszerkönyv (United States Pharmacopeia).

A leírás kitanítása alapján a területen jártas szakember további kísérletezés nélkül képes a találmány teljes terjedelemben történő megvalósítására. A találmány szerinti megoldást közelebbről az alábbi példákban ismertetjük, ahol megadjuk az egyes vegyületek előállítását és/vagy bemutatjuk a találmány különböző megvalósítási módjait. A példák csak bemutató jellegűek, és nem jelentik az oltalmi kör korlátozását.



Szakember számára nyilvánvaló, hogy további változatok lehetségesek mind a reagensek, mind a reakciókörülmények, valamint az alkalmazott módszerek vonatkozásában.

1. PÉLDA (R)-2-(Metoxikarbonil amino)-3-fenilpropánsav ((II) képlet)

25,00 g (0,151 mmól) (I) képletű D-fenilalanin és 6,05 g (0,151 mól) nátrium-hidroxid 170 ml vízben és 225 ml tetrahidrofuránban felvett elegyét -15°C hőmérsékletre hűtjük, és 18,6 g (0,197 mól) metilklorformiát 50 ml tetrahidrofuránban felvett elegyét csepegtetjük hozzá. A metilklorformiát fele mennyiségének adagolása után 9,10 g (80,227 mól) nátrium-hidroxid 20 ml vízben felvett oldatát adjuk az elegyhez. Az adagolás befejezése után az elegyet további 2 órán keresztül 25°C hőmérsékleten kevertetjük, majd 10 % sósavval $\text{pH} = 2$ értékre állítjuk, kétszer éterrel extraháljuk, és az extraktumokat sóoldattal mossuk, és magnéziumsulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR (CDCl_3) 3,09, 3,19, 3,65, 4,66, 5,25, 7,15-7,31 és 8,22 δ ; IR 1726, 1498, 1455, 1448 és 1377 cm^{-1} ; MS $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ összegképletre talált = 224,0921.

2. PÉLDA (R)-N-metoxi-2-(metoxikarbonilamino)-3-fenilpropánamid ((III) képlet)

10,20 g (96,2 mmól) nátriumkarbonát 170 ml vízben felvett oldatát adagoljuk mintegy 0,14 mól nyert (R)-2-(metoxikarbonilamino)-3-fenilpropánsav (II képlet, 1. példa) metilénkloridban felvett elegyéhez. Ezután 14,2 g (0,170 mól) metoxilaminhidrokloridot és 31,21 g (0,163 mól) 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid-hidrokloridot (EDC) adunk hozzá, és 22 órán keresztül $20 - 25^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet tetrahidrofuránnal hígítjuk (a csapadék feloldása érdekében),

és a fázisokat szétválasztjuk. A vizes fázist tetrahydrofuran/éter 1:1 eleggyel extraháljuk, és az egyesített szerves extraktumokat 10 % sósavval és telített nátriumhidrogénkarbonát oldattal mossuk. Az elegyet magnéziumszulfáton szárítjuk, szűrjük, és oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot etilacetátból kristályosítva cím szerinti vegyületet kapunk.

Op. = 154 – 155°C; NMR (CDCl₃) 3,05, 3,58, 3,61, 4,34, 5,66, 7,15-7,31 és 9,44 δ; IR (ásványolaj) 1694 és 1668 cm⁻¹; [α]²⁵_D = +5,2° (CH₃OH, c = 1,045).

3. PÉLDA Metil-(R)-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-metoxi-2-oxo-3-kinolinil)-karbamát ((IV) képlet)

11,25 g (44,6 mmól) (R)-N-metoxi-2-(metoxikarbonilamino)-3-fenilpropánamid ((III) képlet, 2. példa) 170 ml diklórmétánban felvett szuszpenzióját jeges fürdőn lehűtjük, és 9,25 ml (13,7 g, 0,120 mól) trifluorecetsavat adunk hozzá. Ezután részletekben 19,78 g (0,046 mól) bisz-(trifluoracetoxi)jódbenzolt adagolunk 10 percen keresztül 0°C hőmérsékleten, és az elegyet 1 órán keresztül ezen a hőmérsékleten kevertetjük. Ezután 10 % nátriumkarbonát oldattal mossuk, és magnéziumszulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot flash kromatográfiásan 0,04 – 0,07 mm szilikagélen 40 – 50 % etilacetát/hexán eleggyel eluálva tisztítjuk. A termék egy analitikai mintáját etil-acetát/hexán elegyből kristályosítva cím szerinti vegyületet kapunk.

Op = 117 – 119°; NMR (CDCl₃) 2,85, 3,44, 3,72, 3,93, 4,42, 5,82, 7,09, 7,33 és 7,22 δ; IR (ásványi olaj) 1722 és 1703 cm⁻¹; [α]²⁵_D = +34,2° (CH₃OH, c = 0,927).

4. PÉLDA (R)-3-metilamino-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-maleát ((V) képlet)

29,1 g (116,4 mmól) (R)-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-metoxi-2-oxo-3-kinolinil)karbamát ((IV) képlet, 3. példa) 400 ml száraz tetrahidrofuránban felvett elegyét 0°C hőmérsékletre hűtjük, és 70 ml 10,0 mól/l koncentrációjú (6,0 ekvivalens) borán-metilszulfid oldatot adagolunk hozzá lassan. Az elegyet hagyjuk 25°C hőmérsékletre melegedni, és 2,5 órán keresztül kevertetjük. Ezután gőz fürdőn 30 órán keresztül refluxáljuk, majd 0°C hőmérsékletre hűtjük, és a reakciót 160 ml 10 % sósav becsepegtetésével (vigyázat hidrogén fejlődés!) megállítjuk. Az elegyet gőz fürdőn 1,5 órán keresztül refluxáljuk, majd jégen lehűtjük, és 12 N vizes nátriumhidroxid oldattal lúgosítjuk. Az elegyet kétszer éterrel extraháljuk, és az egyesített extraktumokat sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot további tisztítás nélkül felhasználjuk. A nyert diamin termék ((V) képlet) gáz folyadék kromatográfiás vizsgálata a következő csúcsokat adja: 5,15 perc (2 %), 5,46 perc ((V) képlet, 85 %), 5,83 perc (3 %) és 7,39 perc (10 %). Analitikai minta előállításához a nyerstermék egy részét maleátsóként metanol/éter elegyből kristályosítjuk.

Op. = 175°C; NMR (maleinsavsó) (CDCl₃) 2,64, 2,80, 3,11, 320-3,52, 3,55, 5,92, 6,03, 6,53-6,58, 6,927-6,97 és 8,48 δ; [α]²⁵_D = +19,0° (CH₃OH, c = 1,01); IR 1638 és 1608 cm⁻¹.

5. PÉLDA (R)-metil-(1,2,3,4-tetrahidro-3-kinolinil)karbaminsav-fenilmetilészter ((VI) képlet)

15,0 g (mintegy 84,4 mmól) nyers (R)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-3-kinolinamin ((V) képlet, 4. példa) 50 ml toluolban felvett elegyét -40°C hőmérsékleten kevertetjük, és 1 óra alatt 24,2 g (97,1 mmól) N-(benzil-oxikarboniloxi)szukcinimid 150 ml toluolban felvett elegyét adagoljuk hozzá. Az elegyet 30 percen keresztül -40°C hőmérsékleten tartjuk, mely idő alatt az (V) képletű vegyület gáz folyadék kromatográfiás vizsgálat szerint elfogy. A reakciót 300 ml 10 % vizes nátriumhidrogénkarbonát

oldattal megállítjuk, és az elegyet 0°C hőmérsékletre melegítjük, majd 100 ml metanollal hígítjuk. Ezt egy éjszakán keresztül kevertetjük, majd etil-acetáttal extraháljuk. Az elegyet magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert eltávolítjuk. A kapott folyékony maradékot 0,04 – 0,07 mm szilikagélen hexán/etilacetát 4:1 eleggyel eluálva flash kromatográfiásan tisztítjuk, majd etilacetát/hexán elegyből kristályosítjuk. Így cím szerinti vegyületet kapunk.

Op. = 80°C; NMR (CDCl₃) 2,88, 2,80-3,04, 3,30, 3,83, 4,57, 5,16, 6,51, 6,64, 6,96-7,02 és 7,35 δ; $[\alpha]^{25}_D = -50,1$ (CH₃OH, c = 0,816); IR (ásványi olaj) 1680 és 1606 cm⁻¹.

6. PÉLDA (R)-metil-[1,2,3,4-tetrahydro-1-[(metoxiamino)karbonil]-3-kinolinil]karbamidsav-fenilmetilészter ((VII) képlet)

3,81 g (12,86 mmól) (R)-metil-(1,2,3,4-tetrahydro-3-kinolinil)karbamidsav-fenilmetilészter ((VI) képlet, 5. példa) és 3,9 g (39 mmól) trietilamin 50 ml száraz tetrahydrofuranban felvett elegyét kevertetés közben 7,1 ml 1,93 mól/l koncentrációjú, toluolban felvett foszgén és 100 ml tetrahydrofuran elegyéhez adagoljuk 0°C hőmérsékleten. 1 óra elteltével 2,15 g (25,7 mmól) metoxilamin-hidrokloridot és 3,9 g (39 mmól) trietilamint adunk hozzá, és 2 napon keresztül 20 – 25°C hőmérsékleten kevertetjük. Az elegyet ezután éterrel hígítjuk, vízzel és sóoldattal mossuk, a szerves fázist magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradék a következő lépésben további tisztítás nélkül felhasználható. Analitikai mintát tisztítunk 0,04 – 0,07 mm szilikagélen, etilacetát/hexán 50:50 eleggyel eluálva, melynek során cím szerinti vegyületet kapunk.

NMR (CDCl₃) 2,88, 2,77-2,97, 3,75, 3,52-4,08, 4,54, 5,13, 7,10-7,27, 7,35 és 7,76 δ; IR 1734, 1697 és 1605 cm⁻¹; $[\alpha]^{25}_D = +38^\circ$ (CH₃OH, c = 0,980); MS C₂₀H₂₃N₃O₄ összegképletre = 369,1688, talált = 369,1682.

7. PÉLDA (R)-metil-(1,2,5,6-tetrahidro-1-metoxi-2-oxo-4H-imidazo[4,5,1-ij]kinolinil-5-il)karbaminsav-fenilmetilészter ((VIII) képlet)

7,26 g (19,7 mmól) (R)-metil-[1,2,3,4-tetrahidro-1-[(metoxiamino)karbonil]3-kinolinil]karbaminsav-fenilmetilészter ((VII) képlet, 6. példa) 150 ml kloroformban felvett elegyét -5°C hőmérsékletre hűtjük, jeges sós fürdőn. Az elegyhez 10,14 g (23,6 mmól) bisz(trifluoracetoxi)jódbenzolt adunk, és 4 órán keresztül -5°C és 0°C közötti hőmérsékleten, majd 2 órán keresztül $20 - 25^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten kevertetjük, mely idő alatt a reakció VRK vizsgálat szerint teljes. A reakcióelegyet 10 % vizes nátriumkarbonát oldattal mossuk, és a vizes fázist éterrel visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnéziumsulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot 0,04 – 0,07 mm szilikagélen etilacetát/hexán 50:50 eleggyel eluálva flash kromatográfiásan tisztítjuk. A kapott termék HPLC analízis szerint két csúcsot mutat: 10,79 perc (97, 4%) és 11,95 perc (2,6 %). Egy analitikai mintát (0,54 g) etilacetát/hexán elegyből kristályosítva cím szerinti vegyületet kapunk.

Op. = $105 - 106,5^{\circ}\text{C}$; NMR (CDCl_3) 2,93, 2,90-3,30, 3,14, 3,68, 4,07, 4,11, 4,65, 5,16, 6,88, 6,96, 7,04 és 7,36 δ ; IR (ásványi olaj): 1725, 1717 és 1694 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} = +46,8^{\circ}$ (CH_3OH , $c = 0,731$).

8. PÉLDA (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5,1-ij]kinolin-2(1H)-on-maleát ((IX) képlet)

3,87 g (10,5 mmól) metil-(1,2,3,6-tetrahidro-1-metoxi-2-oxo-4H-imidazol[4,5,1-ij]kinolinil-5-il)karbaminsav-fenilmetilészter ((VIII) képlet, 7. példa) és 1,0 g 20 % palládium-hidroxid/szén 100 ml abszolút etanolban felvett elegyét Parr berendezésben $3,45 \cdot 10^5$ Pa nyomáson 19 órán keresztül rázzuk. Az elegyet ezután diatomaföldön szűrjük, és a katalizátort etanollal mossuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot 25 ml metanolban oldjuk, 1,20 g (10,3 mmól)

maleinsav 25 ml metanolban felvett oldatával elegyítjük, és a kivált terméket kristályosítjuk. Olvadáspont = 211°C. Második adag terméket kapunk 0,29 g éter hozzáadásával. HPLC analízis szerint a termék tisztasága nagyobb, mint 99 %.

NMR (maleinsavsó) (DMSO) 2,68, 3,05, 3,22, 3,90-4,06, 6,05, 6,85-6,97, 8,74 és 10,83 δ ; IR (ásványolaj) 1696 és 1683 cm^{-1} ; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -26,3^{\circ}$ (H_2O , $c = 0,836$).

9. PÉLDA 35 % hidroxipropil-metilcellulóz 2208 USP 4,0 Pa · s tartalmú, 350 mg tömegű tabletta

A tabletta összetétele:

(R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1)	3,97 mg (1,1 %)
Előzselatinozott keményítő	220,38 mg (62,8 %)
Hidroxipropil-metilcellulóz 2208 USP 4,0 Pa · s	122,50 mg (35,0 %)
Kolloid szilícium dioxid	1,40 mg (0,4 %)
Magnéziumsztearát	1,75 mg (0,4 %)
Össztömeg	350,00 mg (100 %)

A tablettát száraz granulálással állítjuk elő. Az (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyagot, a keményítőt, a hidroxipropil-metilcellulózt és a kolloid szilíciumdioxidot egyenként szitáljuk, majd megfelelő méretű keverőben vagy tárolóban összekeverjük. A magnéziumsztearátot is szitáljuk, és a tárolóból vagy keverőből vett anyag egy részéhez keverjük, majd alaposan összekeverjük az anyag többi részével. A csúsztatószeret tartalmazó keveréket kívánt fizikai jellemzőkkel rendelkező, 350 mg tömegű tablettákká préseljük.

10. PÉLDA 35 % Hidroxipropil-metilcellulóz 2910 USP 4,0 Pa · s tartalmú, 350 mg tömegű tabletta

A tabletta összetétele:

(R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-	
-(Z)-2-buténdioát (1:1)	3,97 mg
Előzselatinozott keményítő	20,38 mg
Hidroxipropil-metilcellulóz 2910 USP 4,0 Pa · s	22,50 mg
Kolloid szilíciumdioxid	1,40 mg
Magnéziumsztearát	1,75 mg
Össztömeg	50,00 mg

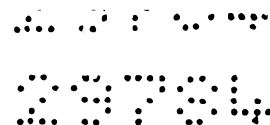
A 9. példában leírt módon állítjuk elő a 10. példa szerinti tabletta készítményt.

11. PÉLDA 35 % Hidroxipropil-metilcellulóz 2810 USP 4,0 Pa · s tartalmú, 350 mg össztömegű tabletta kukoricakeményítővel

A tabletta összetétele:

(R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-	
-(Z)-2-buténdioát (1:1)	3,97 mg
Kukoricakeményítő	220,38 mg
Hidroxipropil-metilcellulóz 2910 USP 4,0 Pa · s	122,50 mg
Kolloid szilíciumdioxid	1,40 mg
Magnéziumsztearát	1,75 mg
Össztömeg	350,00 mg

A 9. példában leírt módon állítjuk elő a 11. példa szerinti tabletta készítményt.



Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyszerkészítmény orálisan adagolható, nyújtott hatóanyag-leadású tabletta formájában, amely

- (a) 0,3 – 16 % (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyagot,
- (b) 60 – 69 % keményítőt,
- (c) 30 – 40 % hidroxipropil-metilcellulózt

tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely

- (a) 0,44 – 10 % (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyagot,
- (b) 60 – 67 % előzselatinozott keményítőt vagy kukoricakeményítőt,
- (c) 30 – 40 % hidroxipropil metilcellulózt

tartalmaz.

3. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely tablettánként mintegy 0,3 % (1 mg) és mintegy 16 % (56 mg) közötti mennyiségű (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyagot tartalmaz.

4. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely tablettánként mintegy 0,44 % (1,5 mg), 0,88 % (3,1 mg), 1,76 % (6,2 mg), 3,52 % (12,3 mg) vagy 5,33 % (19 mg) mennyiségű (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyagot tartalmaz.

5. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely keményítőként előzselatinozott keményítőt vagy kukoricakeményítőt tartalmaz.

6. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely keményítőként előzselatinozott keményítő és kukoricakeményítő keverékét tartalmazza.

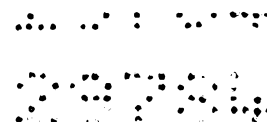
7. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely
hidroxipropil-metilcellulóz 2208 USP 0,1 Pa · s,
hidroxipropil-metilcellulóz 2208 USP 4,0 Pa · s,
hidroxipropil-metilcellulóz 2208 USP 15,0 Pa · s,
hidroxipropil-metilcellulóz 2208 USP 100,0 Pa · s,
hidroxipropil-metilcellulóz 2910 USP 4,0 Pa · s,
hidroxipropil-metilcellulóz 2910 USP 10,0 Pa · s
közül megválasztott hidroxipropil-metilcellulózt vagy ezek keverékét tartalmazza.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely hidroxipropil metilcellulóz 2208 USP 4,0 Pa · s vagy hidroxipropil-metilcellulóz 2910 USP 4,0 Pa · s minőségű hidroxipropil metilcellulózt tartalmaz.

9. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely magnéziumsztearátot tartalmaz.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely mintegy 0,2 – 2,0 % magnéziumsztearátot tartalmaz.

11. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely kolloid szilíciumdioxidot tartalmaz.



12. A 11. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely mintegy 0,2 – 1,0 % kolloid szilíciumdioxidot tartalmaz.

13. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a tabletta össztömege mintegy 350 mg.

14. Eljárás Parkinson-kór kezelésére, melynek során orálisan Parkinson-kór ellen hatékony mennyiségben (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyagot adagolunk.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás Parkinson-kór kezelésére, melynek során a (R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5-ij]-kinolin-2(1H)-on-(Z)-2-buténdioát (1:1) hatóanyagot naponta kétszer adagoljuk.

16. A 14. igénypont szerinti eljárás Parkinson-kór kezelésére, melynek során a hatékony mennyiség naponta mintegy 2 – 112 mg.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás Parkinson-kór kezelésére, ahol a hatékony mennyiség naponta mintegy 3 – 70 mg.

3 lap alme
A. Fedre László

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.

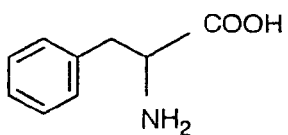
Schläfer László
szabadalmi ügyvivő

Sec 14576

A reakcióvázlat

... ..

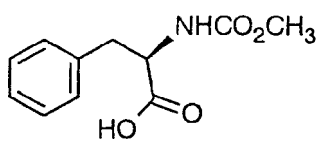
... .. 1/3



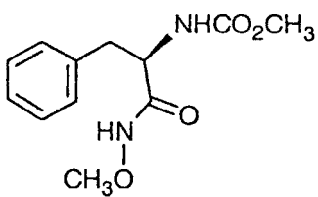
(I)



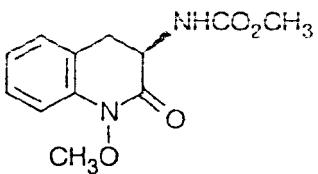
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(II)



(III)



(IV)

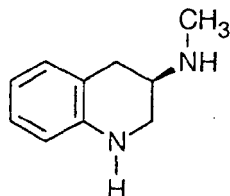


for KSP6

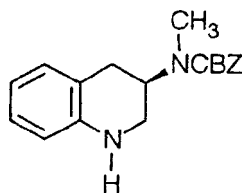
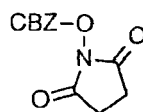
A reakcióvázlat /folytatás/

2/3

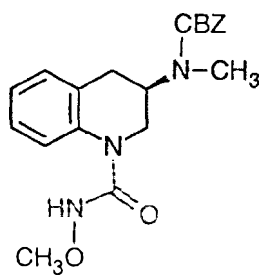
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(V)



(VI)



(VII)

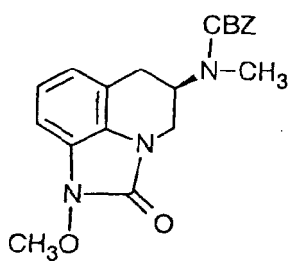


reakció

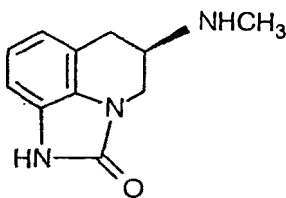
A reakcióvázlat /folytatás/

3/3

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(VIII)



(IX)