

1,2,3,4,4a,5,10,10a-OKTAHIDRO-BENZO[g]KINOLIN-SZÁRMAZÉKOK ÚJ GYÓ-
GYÁSZATI FELHASZNÁLÁSA

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

K i v o n a t

A találmány 1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahidro-benzo[g]kinolin-származékok új gyógyászati felhasználására vonatkozik. A fiziológiailag hidrolizálható és elfogadható észterek formájában is alkalmazható 1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahidro-benzo[g]kinolin-származékok (I) általános képletében

- R_1 és R_2 jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy metoxicssoport, azzal a megkötéssel, hogy mind a kettő nem lehet hidrogénatom;
- R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és
- R_4 jelentése karboxilcsoport, $-\text{CH}_2\text{OR}_5$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CON}(\text{R}_6)\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{SR}_8$, $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}_9)\text{R}_{10}$ vagy $-\text{NH}-\text{CON}(\text{R}_9)\text{R}_{10}$, ahol
 - R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport;
 - R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport;
 - R_7 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatommal, metilcsoporttal vagy metoxicssoporttal adott esetben helyettesített fenil- vagy piridilcsoport; illetve R_6 és R_7 együttes jelentése $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$ vagy

- $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ képletű csoport;
- R_8 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatommal, metilcsoporttal vagy metoxicssoporttal adott esetben helyettesített piridilcsoport; és
- R_9 és R_{10} jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, illetve R_9 és R_{10} együttes jelentése $-(CH_2)_4-$ vagy $-(CH_2)_5-$ képletű csoport.

A (I) általános képletű vegyületeket, valamint fiziológiailag hidrolizálható és elfogadható észtereiket szabad bázis vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alakjában lehet alkalmazni olyan betegek kezelésére, akiknek az állapota szükségessé teszi a látóideg sorvadásának megelőzését vagy a sorvadás súlyosbodásának megakadályozását. A (I) általános képletű vegyületek az eddig ismert, hasonló esetekben használatos hatóanyagokkal szemben nemcsak a belső szemnyomás csökkenését eredményezik, hanem a látóidegen áthaladó véráram növekedését is.

655/99

4 1031

71

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1,2,3,4,4a,5,10,10a-OKTAHIDRO-BENZO[g]KINOLIN-SZÁRMAZÉKOK ÚJ

GYÓGYÁSZATI FELHASZNÁLÁSA

SANDOZ A.G., Bázél, Svájc

Feltaláló:

Dr. MARKSTEIN Rudolf, Rheinfelden, Német Szövetségi Köztársaság

A bejelentés napja: 1994. 12. 19.

Elsőbbsége: 1993. 12. 21. (9326010.7), Nagy-Britannia

80709-2703-PT-tm

A találmány 1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahidro-benzo[g]kinolin-származékok új gyógyászati felhasználására vonatkozik.

Részletesebben kifejtve, a találmány tárgyát olyan 1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahidro-benzo[g]kinolin-származékok felhasználása képezi - adott esetben fiziológiailag hidrolizálható és elfogadható észterek alakjában -, amelyek (I) általános kép-
letében A és B kondenzált gyűrűt képeznek, ahol

- R_1 és R_2 jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy metoxicssoport, azzal a megkötéssel, hogy mind a kettő nem lehet hidrogénatom;
- R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és
- R_4 jelentése karboxilcsoport, $-\text{CH}_2\text{OR}_5$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CON}(\text{R}_6)\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{SR}_8$, $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}_9)\text{R}_{10}$ vagy $-\text{NH}-\text{CON}(\text{R}_9)\text{R}_{10}$, ahol
 - R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport;
 - R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport;
 - R_7 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatommal, metilcsoporttal vagy metoxicssoporttal adott esetben helyettesített fenil- vagy piridilcsoport; illetve 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;
 - R_8 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatommal, metilcsoporttal vagy metoxicssoporttal adott esetben helyettesített piridilcsoport; és

-- R_9 és R_{10} jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, illetve R_9 és R_{10} együttes jelentése $-(CH_2)_4-$ vagy $-(CH_2)_5-$ képletű csoport.

A (I) általános képletű benzo[g]kinolinszármazékok, valamint észtereik létezhetnek szabad bázisok, valamint sók - például savaddíciós sók vagy (abban az esetben például, ha R_4 jelentése karboxilcsoport) belső sók - alakjában.

A következőkben a (I) általános képletű vegyületekre és azok fiziológiailag hidrolizálható és elfogadható észtereire, valamint mindezek gyógyászati szempontból elfogadható sóira mint "a vegyületek"-re hivatkozunk.

Megemlítjük, hogy ezek a vegyületek természetesen jelentik valamennyi lehetséges egyedi izomert, továbbá racemátot és a racemátoktól eltérő összetételű elegyeket is.

A vegyületeket, valamint az előállításukra alkalmas eljárást például a 4 565 818. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti, amely alkalmazási lehetőségként a tejképző hormon termelődésének gátlását jelöli meg például olyan állapotok és rendellenességek kezelése céljából, amelyeknél a tejképző hormon képződésének csökkentése javallott. Ezenkívül megemlíti még azt is a hivatkozott szabadalmi leírásban, hogy a vegyületek dopaminerg hatással is rendelkeznek - például a Parkinson-kór kezelésekor - és dopaminreceptor-serkentő szerként is felhasználhatók koszorúér-bántalmak kezelése vagy megelőzése céljából.

A vegyületek közé tartozik a $(-)-(3\beta, 4\alpha, 10\alpha\beta)-1,2,3,4-4a,5,10,10a$ -oktahidro-3-[(2-piridil-tio)-metil]-1-metil-6-hidroxibenzog]kinolin is, amely - bár szintén (I) általános képletű vegyület - nem került megemlítésre az előző bekezdésben meg-

jelölt amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. Ez a vegyület - amelyet a továbbiakban A) vegyületnek nevezünk - szabad bázis és savaddíciós sók formájában szerepel az 5 262 422. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, amelyben ismertetik előállítását is. Ez a szabadalmi leírás azt is közli, hogy az A) vegyület alkalmazható a zöldhályog, a Parkinson-kór, a depresszió és a kokainfüggőség kezelésére.

Az A) vegyület azért használható a zöldhályogos betegek kezelésére, mert képes csökkenteni a szemben belül a vérnyomást.

A találmány kidolgozásakor meglepetéssel tapasztaltuk, hogy a vegyületek fokozzák a szemidegen átáramló vér térfogatáramát. Ezt olyan kísérletekkel mutattuk ki, mint amilyeneket M. Rudin és A. Sauter végzett patkányokon, amikor is behatolás nélkül határozták meg Gd(DTPA)-módszerrel végrehajtott dinamikus leképezés útján az egyes agyi részekben átáramló vér mennyiségét [Magnetic Res. in Med., 22. 32-46 (1991)]. A vizsgálatok során izofluránnal altattunk el patkányokat, majd a farokvénájukba kanült vezetünk be, amelyen keresztül befecskendeztük a paramágneses kontrasztanyagként alkalmazott Gd(DTPA)-t, vagyis gadolinium-(dietiléntriamin-pentaacetát)-ot. Az átáramlott vér mennyiségét (ml/100 g/min) NMR-leképezéssel határoztuk meg közvetlenül a hatóanyag bőr alá fecskendezése előtt és 30 perccel a befecskendezés végrehajtása után. A kísérleteket kettős vakpróbával hajtottuk végre 7-9 állatból álló csoportokkal. Az első kísérlet-sorozatnál a mérést a teljes látóidegre vonatkozóan hajtottuk végre. A második kísérletsorozat keretében a látóideg alrégióira gyakorolt hatásokat vizsgáltuk, beleértve a látóidegfőhöz közelebb eső részt is.

Az előző bekezdésben ismertetett vizsgálat során kimutattuk,

hogy 30 perccel azután, hogy az A) vegyületet 0,1 mg/kg dózisban bőr alá fecskendezzük, jelentős mértékben - majdnem 30 %-kal - nő a látóidegfőhöz közel eső részeken átáramló vér mennyisége, míg a timolol - vagyis a zöldhályog kezelésére legelterjedtebben alkalmazott hatóanyag - még akkor sem javítja a vérátáramlást, ha 0,5 mg/kg dózisban fecskendezzük be a bőr alá. A második kísérletsorozattal kimutattuk, hogy az A) vegyület szemmel láthatóan növeli a látóidegnek mind az idegfőhöz közelebb, mind az idegfőhöz távolabb eső részén, mind magában az idegfőben a vér térfogatáramát, ugyanakkor a timolol nem gyakorol említésre méltó hatást a patkányok látóidegének alrégióira.

A vegyületeket ezért eredményesen lehet alkalmazni olyan esetekben, amikor szükség van a látóideg sorvadásának megelőzésére vagy a sorvadás súlyosbodásának késleltetésére, például a látómező beszűkülésével járó állapotok esetén és - mindenekelőtt - zöldhályogos betegeknél.

Felhívjuk a figyelmet arra, hogy a vegyületek mindenekelőtt olyan zöldhályogos kóros esetekben javallhatók, amelyekre nem jellemző a belső szemnyomás növekedése (vagyis alacsony szemnyomás mellett jelentkező zöldhályog esetén), mert ezekben az esetekben a szokásos glaukómaterápiák - beleértve a béta-blokkolók, elsősorban a timolol alkalmazását is - eredménytelenek.

Még kell jegyeznünk, hogy a látóidegen átáramló vér mennyiségének fokozódását eredményező hatás nemcsak azokkal a vegyületekkel kapcsolatban meglepő, amelyeket még soha nem javasoltak zöldhályog kezelésére, hanem az A) vegyülethez hasonlóknak vonatkozásában is, hiszen az A) vegyületet mindeddig csak azért tartották alkalmasnak glaukómás betegek kezelésére, mert csökkenti a szemben a vérnyomást.

Az A) vegyülethez hasonló hatóanyagok - amelyek a timolollal ellentétben nemcsak a belső szemnyomást csökkentik, hanem a látóidegen átáramló vér mennyiségét is fokozzák - várhatóan képesek a betegség jellegének megváltoztatására is, és ennek különleges jelentősége van.

Az előző bekezdésekben ismertetett esetekben javallható dózis természetesen függ például az alkalmazott hatóanyagtól, a kezelt betegről, az alkalmazás módjától és a kezelendő betegség jellegétől, valamint súlyosságától. Általánosságban azonban annyit közölhetünk, hogy az állatkísérletek során kielégítő eredményeket értünk el, ha a hatóanyagokat körülbelül 0,01-1 mg/testtömeg dózisban alkalmaztuk. Nagyobb emlősök - például emberek - kezelése esetén a javallható napi dózis a megfelelően alkalmazott, találmány szerinti hatóanyagokból mintegy 0,25-10 mg, amelyet például legfeljebb négy részletben juttatunk a szervezetbe.

A hatóanyagokat a szervezetbe bármilyen szokásosan alkalmazott módon bejuttathatjuk, így szájon keresztül - például tabletta vagy kapszula formájában - vagy parenterálisan, például injektható oldatok vagy szuszpenziók alakjában.

Glaukóma kezelése esetén a szemet célszerű helyileg kezelni a mintegy 0,002-0,02 ~~m~~%-os szemgyógyászati oldatok formájában alkalmazott vegyületekkel. A szemgyógyászati oldatokban olyan hordozóanyagot alkalmazunk, amely a szemfelülettel elegendő ideig tartja fenn az érintkezést ahhoz, hogy a hatóanyag behatoljon a szaruhártyába és a szemgolyó belső régióiba. A gyógyászati szempontból elfogadható szemgyógyászati hordozóanyag lehet például kenőcs, növényi olaj vagy kapszulázóanyag. Az A) vegyületet célszerű hidrokloridsója formájában felhasználni.

A találmány tárgyát képezik azok a zöldhályog kezelésére al-

alkalmas gyógyszerkészítmények is, amelyek hatóanyagként a vegyületek valamelyikét tartalmazzák gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyag(ok) vagy hígítóanyag(ok) mellett. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények a szokásosan alkalmazott módszerekkel elkészíthetők. Az egységdózist tartalmazó kiszerelési formákban mintegy 0,05-5 mg hatóanyag van.

A találmány vonatkozik továbbá a vegyületek olyan gyógyszerkészítmények gyártását célzó felhasználására is, amelyek olyan állapotok kezelésére alkalmazhatók, amelyek szükségessé teszik a látóideg-sorvadás megelőzését vagy a sorvadás súlyosbodásának megakadályozását. Ilyen állapot következik be mindenekelőtt a glaukómában szenvedő betegeknél.

A találmány tárgyát képezi az az eljárás is, amellyel kezelni lehet olyan - mindenekelőtt glaukómás - betegeket, akiknél a látóideg-sorvadás megelőzése vagy a sorvadás súlyosbodásának megakadályozása kívánatos. Ennek az eljárásnak az a lényege, hogy a kezelésre szoruló betegek szervezetébe a gyógyításhoz elegendő mennyiségben juttatunk be valamilyen találmány szerinti hatóanyagot.

Példaként szemcseppek előállítását ismertetjük:

Glaukóma kezelésére alkalmas oldatot készítünk hagyományos módszerrel a következő komponensek felhasználásával:

- | | |
|---|--|
| - A) vegyület hidrokloridsó alakjában | 1,107 mg/ml |
| - glicerin | 25,0 mg/ml |
| - benzalkónium-klorid | 0,105 mg/ml |
| - hidroxipropilmetilcellulóz | 1,0 mg/ml |
| - injektáláshoz megfelelő minőségű víz: | az 1 ml-es végtérfogathoz szükséges mennyiségben |

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű 1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahidro-benzo[g]kinolin-származékok - a (I) általános képletben A és B kondenzált gyűrűt képeznek, ahol

- R_1 és R_2 jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom, hidroxilcsoport vagy metoxicssoport, azzal a megkötéssel, hogy mind a kettő nem lehet hidrogénatom;
- R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és
- R_4 jelentése karboxilcsoport, $-\text{CH}_2\text{OR}_5$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CON}(\text{R}_6)\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{SR}_8$, $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}_9)\text{R}_{10}$ vagy $-\text{NH}-\text{CON}(\text{R}_9)\text{R}_{10}$, ahol
 - R_5 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport;
 - R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport;
 - R_7 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatommal, metilcsoporttal vagy metoxicssoporttal adott esetben helyettesített fenil- vagy piridilcsoport; illetve 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;
 - R_8 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatommal, metilcsoporttal vagy metoxicssoporttal adott esetben helyettesített piridilcsoport; és
 - R_9 , valamint R_{10} jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, illetve R_9 és R_{10} együttes jelentése $-(\text{CH}_2)_4-$ vagy $-(\text{CH}_2)_5-$ képletű csoport - és

(I) általános képletű 1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahidro-benzo[g]-kinolin-származékokból előállítható, fiziológiailag hidrolizálható és elfogadható észterek alkalmazása olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek olyan betegek kezelésére alkalmasak, akiknek az állapota szükségessé teszi a látóideg sorvadásának megelőzését vagy a sorvadás súlyosbodásának megakadályozását.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, azzal j e l l e - m e z v e , hogy glaukóma kezelésére alkalmas gyógyszerkészítményeket állítunk elő.

3. Gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként valamilyen 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaznak, olyan betegek kezelésére, akiknek az állapota szükségessé teszi a látóideg sorvadásának megelőzését vagy a sorvadás súlyosbodásának megakadályozását.

4. A 3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmények glaukómás betegek kezelésére.

SANDOZ A.G. helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Regisztrációs Igazgatóság Kft.

36-83/94

41031

A

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

71497

1/1

