

**PROTEIN KINÁZ C INHIBITOROK ALKALMAZÁSA AIDS KEZELÉSÉRE
SZOLGÁLÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya az (I) általános képletű protein kináz-C inhibitorok, gyógyászati szempontból megfelelő sóik, észtereik és prodrogjaik alkalmazása látens humán immunhiány vírus (HIV) aktiválódása gátlására szolgáló gyógyászati készítmények előállítására. A találmány tárgyát képezi továbbá PKC inhibitorok alkalmazása HIV replikáció gátlására alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. Közelebbről a találmány tárgya a protein kináz C inhibitorok egy izozim szelektív osztályának alkalmazása HIV-fertőzések kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

W jelentése -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- adott esetben helyettesített alkiléncsoport, alkeniléncsoport, arilcsoport, aril-(CH₂)_mO-csoport, heterogyűrűs csoport, heterogyűrű-(CH₂)_mO-csoport, összeolvadt biciklusos csoport, (összeolvadt biciklusos csoport)-(CH₂)_mO-, -NR³-, -NOR³-, -CONH- vagy -NHCO-;

X és Y jelentése egymástól függetlenül adott esetben helyettesített alkilén-csoport vagy X, Y és W együtt -(CH₂)_n-AA- általános képletű csoportot alkot;

R¹ helyettesítők jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 adott esetben előforduló helyettesítő, amelyek jelentése egymástól függetlenül halogénatom, alkilcsoport, hidroxilcsoport, alkoxics csoport, halogénezett alkilcsoport, nitrocsoport, -NR⁴R⁵ vagy -NHCO-alkil-csoport;

R² jelentése hidrogénatom, CH₃CO-, -NH₂ vagy hidroxilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom, -(CH₂)_m-aril-csoport, alkilcsoport, -COO-alkil-csoport, -CONR⁴R⁵, -(C=NH)NH₂, -SO-alkil-csoport, -SO₂(NR⁴R⁵) vagy -SO₂-alkil-csoport;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport vagy a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, telített vagy telítetlen 5- vagy 6-tagú gyűrűt alkotnak;

AA jelentése aminosav maradék;

m értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3 és

n értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 2, 3, 4 vagy 5, és

a fenti vegyületei gyógyászati szempontból elfogadható sói, prodrogjai és észterei.

Különösen előnyös a fenti alkalmazásra a β -izozim szelektív PKC inhibitor vegyület, az (S)-3,4-[N,N'-1,1'-((2"-etoxi)-3'''(O)-4'''-(N,N-dimetilamino)bután)bis-(3,3'-indolil)]-1(H)-pirrol-2,5-dion-hidrogén-klorid-só.

jelölés a bsz (1)

Gal Helén

PROTEIN KINÁZ C INHIBITOROK ALKALMAZÁSA AIDS KEZELÉSÉRE**SZOLGÁLÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

A találmány tárgya protein kináz C (PKC) inhibitorok alkalmazása látens humán immunhiány vírus (HIV) aktiválódása gátlására szolgáló gyógyászati készítmények előállítására. A találmány tárgyát képezi továbbá PKC inhibitorok alkalmazása HIV replikáció gátlására alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. Közelebbről a találmány tárgya a protein kináz C inhibitorok egy izozim szelektív osztályának alkalmazása HIV-fertőzések kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány háttere

A HIV járványos terjedése nagy sebességgel növekszik, és az ezzel a vírus fertőzéssel kapcsolatos klinikai manifesztációk egyre növekvő komplex gyógyászati és szocioökonómiai problémákat jelentenek. Az akut HIV-fertőzés a gyors vírus replikáció időszakához vezet, amelyet virémia követ, ami a vírus fő célpontját képező keringő T limfociták 1 %-ának vagy nagyobb mennyiségének fertőződéséhez vezet. A virémia átmeneti, azonban mivel a HIV fertőzött sejteket a keringésből egy hatékony gazdaszervezet immunválasz eltávolítja, az eredmény az, hogy a HIV-fertőzött sejtek mennyisége tizedére, századára csökken. Sajnálatos módon nincs hatékony terápia, amely a kitételt követően a vírus aktiválódást megelőzné. Így, bár a kezdeti gazdaszervezet válasz hatékony a HIV-fertőzött sejtek számának csökkentésében és szabályozásában, nem elegendő ahhoz, hogy megelőzze a gazda rezervoár sejtek, például keringő CD4+ T limfociták és monociták/magrofágok integrálódást követő látens vagy alacsony szintű perzisztens (low level persistent, LLP) aszimptómás fertőzöttségét. Így a HIV végső patogén hatását nem előzik meg, és a látens vagy LLP állapot indukálódását követően ki fejlődik a szerzett immunhiány tünetegyüttes (AIDS).

A HIV-fertőzés kezelésére még nem találtak gyógymódot. A HIV fertőzés kezelésére szolgáló jelenlegi módszerek megkísérlik a betegség előrehaladásának késleltetését vagy tüneteinek enyhítését. A napjainkban alkalmazott kezelés ré-



szét képezik bizonyos didezoxinukleotidok, például azidotimidin (AZT vagy zidorvudin, Burroughs Wellcome), didezoxiinozin (ddI, Bristol-Myers Squibb) vagy didezoxicitidin (ddC, Hoffman-LaRoche). Ezek a szerek toxikusak lehetnek. Alkalmazásuk korlátozott, mivel egyes betegeknek súlyos, esetenként halálos mellékhatások jelentkeznek. Ezen mellékhatások körébe tartoznak a mieloszuppresszió (perifériás neuropátia és pankreatitisz). Egyes betegeknek tartós használatot követően az AZT elveszíti hatását. Az egyéb, a HIV fertőzés kezelésére javasolt gyógyszerek azonban, beleértve néhány a közelmúltban bevezetett HIV proteáz inhibitor is, nem bizonyultak tökéletesen hatásosnak. Ezért továbbra is fennáll az igény a HIV fertőzés kezelésére alkalmas további terápiás szerek kifejlesztésére.

A találmány összегzése

Fentieknek megfelelően a találmány célja gyógyszer biztosítása humán immunhiány vírus fertőzött sejtekben történő replikációjának gátlására.

A találmány további célja humán immunhiány vírus fertőzött sejtekben való aktiválódásának gátlására szolgáló gyógyszer biztosítása.

A találmány még további célja emlősek humán immunhiány vírus fertőzésének kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény biztosítása.

Ezek, és a találmány további céljai az alábbi egy vagy több megvalósítási mód révén elérhetők.

A találmány egyik megvalósítási módja szerint protein kináz C β izozim inhibitor alkalmazására vonatkozik humán immunhiány vírus fertőzött sejtekben való replikációjának gátlására szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

Egy másik megvalósítási módja szerint a találmány protein kináz C β izozim alkalmazására vonatkozik humán immunhiány vírus fertőzött sejtekben való aktiválódásának gátlására szolgáló gyógyászati készítmények előállítására.

Egy még további megvalósítási módját tekintve a találmány protein kináz C β izozim alkalmazására vonatkozik humán immunhiány vírussal fertőzött emlősek kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

A találmány így a HIV fertőzés kezelésében hatékony vegyületekkel látja el a szakterületet.

A találmány részletes leírása

Arra a felismerésre jutottunk, hogy a protein kináz C inhibitorok egy sajátos osztálya, nevezetesen a protein kináz C β izozim inhibitorok, különösen a PKC β izozim szelektív inhibitorok terápiásan alkalmazhatók HIV aktiválódásának és replikációjának gátlására különösen a PKC jelátviteli úttal kapcsolatos aktiválódás és replikáció gátlására. A PKC inhibitorok egy sajátos osztálya gátolhatja a cAMP szignál átviteli úttal kapcsolatos HIV aktiválódást és replikációt. Ennek következtében az ilyen vegyületek alkalmazhatók HIV-fertőzésben szenvedő betegek kezelésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására.

A HIV-fertőzés lefolyására rövid virémiás csúcs jellemző, amelyet hosszú, bár változó látens időtartam, vagy a betegség tüneteit nélkülöző perzisztens fertőzés időtartama követ. A HIV provírus a sejtekben rögzül, például a perifériás mononukleáris sejtekben és T limfocitákban. A látens HIV provírus mononukleáris sejtekben és T limfocitákban való aktiválódása az AIDS tünetegyüttessel kapcsolatos klinikai tünetek megjelenésének fontos kezdő lépése. A HIV aktiválásának részét képezi a produktív fertőzés állapota és a látens fertőzés reaktiválódása. A HIV replikáció magában foglalja a produktív fertőzés és a látens fertőzés reaktiválódása során a HIV genom sokszorozódását. Az integrált látens HIV genom reaktiválódása magában foglalja a HIV replikációt, például a HIV genom többszörös transzkriptumainak képződését, a HIV kifejeződését, például vírus-fajlagos proteinek, mint a p24 transzlációját, vírus felépülését, valamint fertőző HIV részecskék és HIV proteinek kibocsátását.

Arra a felismerésre jutottunk, hogy a találmány körében alkalmazott vegyületek képesek a HIV expresszió gátlására, és a PKC és cAMP jelátviteli út aktivátorok által kiváltott HIV-1 p24 termelés gátlására. Bár találmányunkat nem kívánjuk egyetlen technikai magyarázathoz sem kötni, feltételezzük, hogy a PKC a vírus aktiválódására a gazdasejt transzkripciós faktora és a vírus transzaktivátor

proteinjei útján hat. A vírus expresszió indukciója látens provirális vagy LLP állapotból különféle celluláris faktorokkal, köztük mitogénekkal, antigénekkal és citokinekkal mozdítható elő.

A vírus expresszió a gazdasejt aktivációs állapotától függ, érinti a celluláris PKC aktiválását, mivel a látensen fertőzött sejtek PMA-val a PKC ismert aktivátorával, való stimulálása koncentráció-függő módon idéz elő vírus replikációt [Laurence és mtsai., *Biochem, Biophys. Res. Com.*, 166, 349-357 (1990); Kinter és mtsai., *J. Virol.*, 64, 4306-4312 (1990)]. A PKC inhibitorok és krónikus forbol-észter kezelés hatására a PKC celluláris depléciója csökkenti a krónikusan fertőzött monokuleáris sejtekben a forbol-észterek, tumor nekrosis α faktor, IL-6 vagy liposzacharid által kiváltott HIV replikációt [Kinter és mtsai., *J. Virol.*, 64, 4306-4312 (1990)].

Úgy vélik, hogy a PKC vírus genomra kifejtett hatását gazdasejt transzkripciós faktorok, például NF- κ B és a vírus transzaktivátor tat protein modulálják [Gosh és mtsai., *Nature*, 344, 678-682 (1990); Jakobovits és mtsai., *EMBO*, 9, 1165-1170 (1990)]. Bebizonyosodott, hogy TPA fokozza a HIV-1 replikációt krónikusan fertőzött MOLT-4 HIV sejtvonalakban, és bizonyíték van arra, hogy ez a HIV LTR enhancer régiójához kapcsolódó NF- κ B indukálása révén működik [Nabel és mtsai., *Nature*, 326, 711-713 (1987)]. A PKC β izoformok sajátos szerepe a bazális és mitogén által stimulált HIV replikáció aktiválásában abban a képességükben rejlik, hogy a PKC depléción átment sejtek PKC β -val rekonstituálódva kiváltják a HIV replikáció transzkripciós aktiválását [Jakobovits és mtsai., *EMBO*, 9, 1165-1170 (1990)].

A HIV tat protein a produktív infekció során a gén expressziót százszorosáig növeli. Bizonyíték van arra, hogy PKC depléción átment sejtek jelentős csökkentő hatást gyakorolnak a HIV-1 transzaktiválásra anélkül, hogy a tat protein szintézisére jelentős befolyást gyakorolnának. Ezekben a PKC hiányos sejtekben a transzaktiválás helyreállítható vad típusú PKC expressziós vektorok transzfektálásával [Jakobovits és mtsai., *J. EMBO*, 9, 1165-1170 (1990)].

A DNS II topoizomeráz foszforiláltsági állapota és aktivitása ugyancsak jó korrelációban van a HIV termeléssel. A foszforilálás PKC inhibitorokkal (O-alkilglucerofoszfolipid analógok) való gátlása a HIV termelés csökkenését eredményezi [Matthes és mtsai., *Antiviral Res.*, 13, 273-286 (1990)]. Továbbá, más PKC aktivátorok, az OAG és a briosztatin-1 kiváltják a HIV expressziót krónikusan fertőzött U1 sejtekben [Kinter és mtsai., *J. Virol.*, 64, 4306-4312 (1990)].

Ezért a találmány körében leírt PKC inhibitor vegyületek terápiásan alkalmazhatók HIV-fertőzések kezelésére mind a vírus aktiválás visszaszorításával, mind a vírus replikáció gátlása révén. A PKC inhibitor vegyületek terápiásan hatásosak lehetnek HIV-fertőzés kezelésében a PKC és/vagy cAMP jelátviteli út modulálása révén is, vagy a PKC és/vagy cAMP utakat szabályozó protein faktorokkal való kölcsönhatás révén.

A találmány szerinti eljárás körében előnyösen a β izozimot hatékonyan gátló protein kináz C inhibitorokat alkalmazzuk. Az ilyen célra alkalmas vegyületek egy csoportját általában a technika állásában bisz(indolil)maleimidekként vagy makrociklusos bisz(indolil)maleimidekként írják le. A bisz(indolil)maleimidek jól ismertek a technika állásából, ezeket a vegyületeket az 5 621 098, 5 545 636, 5 481 003, 5 491 242 és 5 057 614 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetik, amelyek mindegyikét referenciaként építjük leírásunkba. A makrociklusos bisz(indolil)maleimidek sajátosan az (I) általános képletű vegyületekként jellemezhetők. Ezek a vegyületek és előállítási eljárásuk az 5 552 396 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban szerepelnek, amelyet leírásunkba referenciaként építünk be. Ezeket a vegyületeket embernek terápiásan hatásos mennyiségben adagoljuk HIV replikáció és látens HIV gátlására és HIV fertőzés kezelésére. Ezek a vegyületek adagolhatók megelőzőként is az ilyen kóros állapotok kockázatát hordozó betegeknek.

A találmány körén belül alkalmazott vegyületek egy előnyös köre az (I) általános képlettel írható le - a képletben

W jelentése -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- 2-6 szénatomos alkiléncsoport, helyettesített alkiléncsoport, 2-6 szénatomos alkeniléncsoport, arilcsoport, aril-(CH₂)_mO-csoport, heterogyűrűs csoport, heterogyűrű-(CH₂)_mO-csoport, összeolvadt biciklusos csoport, (összeolvadt biciklusos csoport)-(CH₂)_mO-, -NR³-, -NOR³-, -CONH- vagy -NHCO-;

X és Y jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkiléncsoport, helyettesített alkiléncsoport vagy X, Y és W együtt -(CH₂)_n-AA- általános képletű csoportot alkot; az

R¹ helyettesítők jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 adott esetben előforduló helyettesítő, amelyek jelentése egymástól függetlenül halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, halogénezett alkilcsoport, nitrocsoport, -NR⁴R⁵ vagy -NHCO(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R² jelentése hidrogénatom, CH₃CO-, -NH₂ vagy hidroxilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom, -(CH₂)_m-aryl-csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, -COO(1-4 szénatomos alkil)-csoport, -CONR⁴R⁵, -(C=NH)NH₂, -SO(1-4 szénatomos alkil)-csoport, -SO₂(NR⁴R⁵) vagy -SO₂(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport vagy a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, telített vagy telítetlen 5- vagy 6-tagú gyűrűt alkotnak;

AA jelentése aminosav maradék;

m értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3 és

n értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 2, 3, 4 vagy 5, és

a fenti vegyületei gyógyászati szempontból elfogadható sói, prodrugjai és észterei.

A találmány körén belül előnyösebben alkalmazhatók azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében az -X-W-Y- egység 4-8 szénatomos, helyettesítő nélküli vagy helyettesített. Még előnyösebben az -X-W-Y- egység 6 szénatomos.

A találmány körén belüli alkalmazás tekintetében még előnyösebb vegyületek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom; W jelentése helyettesített alkiléncsoport, -O-, -S-, -CONH-, -NHCO- vagy $-NR^3$ -. Különösen előnyösek a találmány szerinti alkalmazás körében az (Ia) általános képletű vegyületek - a képletben Z jelentése $-(CH_2)_p$ - vagy $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p$ -; R^4 jelentése hidroxilcsoport, -SH, 1-4 szénatomos alkilcsoport, $-(CH_2)_m$ -aril-csoport, -NH(aril)-csoport, $-N(CH_3)(CF_3)$, -NH(CF₃) vagy $-NR^5R^6$, R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; R^6 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport; p értéke 0, 1 vagy 2; m értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 2 vagy 3, valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói, prodrogjai és észterei. Legelőnyösebbek azok az (Ia) általános képletű vegyületek, amelyekben Z jelentése $-CH_2$ -; és R^4 jelentése $-NH_2$, -NH(CF₃) vagy $-N(CH_3)_2$, valamint ezen vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói, prodrogjai és észterei.

A találmány körén belül történő alkalmazás tekintetében további előnyös kört képeznek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben W jelentése -O-, Y jelentése helyettesített alkiléncsoport és X jelentése alkiléncsoport. Ezt az előnyös kört az (Ib) általános képlettel írhatjuk le - a képletben Z jelentése $(CH_2)_p$ -; R^4 jelentése $-NR^5R^6$, -NH(CF₃) vagy $-N(CH_3)(CF_3)$; R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, p értéke 0, 1 vagy 2 és m értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 2 vagy 3; valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói, prodrogjai és észterei. Legelőnyösebbek azok az (Ib) általános képletű vegyületek, amelyekben p értéke 1, és R^5 és R^6 jelentése metilcsoport.

Mivel az (I), (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek bázikus csoportot tartalmaznak, gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sókat is alkothatnak. Az ilyen célra szokásosan alkalmazott savak körébe tartoznak szerves savak, például hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, kénsav és foszforsav, valamint szerves savak, például p-toluolszulfonsav, metánszulfonsav, oxálsav, p-bróm-



-fenilszulfonsav, szénsav, borostyánkősav, citromsav, benzoésav, ecetsav és ezekkel rokon szervetlen és szerves savak. Így a gyógyászati célra alkalmas sók körébe tartoznak például a szulfát-, piroszulfát-, biszulfát-, szulfít-, biszulfít-, foszfát-, monohidrogénfoszfát-, dihidrogénfoszfát-, metafoszfát-, pirofoszfát-, klorid-, bromid-, jodid-, acetát-, propionát-, dekanoát-, kaprilát-, akrilát-, formiát-, izobutirát-, heptanoát-, propiolát-, oxalát-, malonát-, szukcinát-, szuberát-, szebacát-, fumarát-, maleát-, 2-butin-1,4-dioát-, 3-hexin-2,5-dioát-, benzoát-, klórbenzoát-, hidroxibenzoát-, metoxibenzoát-, ftalát-, xilolszulfonát-, fenilacetát-, fenilpropionát-, fenilbutirát-, citrát-, laktát-, hippurát-, β -hidroxibutirát-, glikolát-, maleát-, tartarát-, metánszulfonát-, propánszulfonát-, naftalin-1-szulfonát-, naftalin-2-szulfonát-, mandelát- és hasonló sók. Különösen alkalmasak a hidrogén-klorid- és mezilátsók.

A gyógyászati célra alkalmas sók mellett egyéb sók is létezhetnek. Ezek közttermékül szolgálhatnak a vegyületek tisztításánál vagy más sók előállításánál vagy a vegyületek vagy közttermékek azonosítására és jellemzésére szolgálhatnak.

Az (I), (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói különféle szolvátok formájában is létezhetnek, például vízzel, metanollal, etanollal, dimetil-formamiddal, etil-acetáttal és hasonlókkal alkotott szolvátok formájában. Az ilyen szolvátok elegyei is elkészíthetők. A szolvátok forrása lehet a kristályosító oldószer, amely lehet maga az előállításhoz vagy kristályosításhoz alkalmazott oldószer vagy e mellett előforduló járulékos oldószer.

Az (I), (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek különböző sztereoizomer formákban létezhetnek, például W tartalmazhat királis szénatomot a helyettesített alkilénegységben. A vegyületeket szokásosan racémátokként állítjuk elő, és célszerűen alkalmazhatjuk ilyen formában. Más módon, kívánt esetben mindkét egyedi enantiomert izolálhatjuk vagy szintetizálhatjuk szokásos eljárásokkal. A racémátok és az egyedi enantiomerek, valamint ezek elegyei a találmány körében alkalmazott vegyületek körébe tartoznak.

A találmány körében alkalmazott vegyületek felölelik továbbá az (I), (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületek megfelelő prodrogjait is. A prodrog olyan gyógyászati hatóanyag, amely kémiaiilag módosított és biológiailag inaktív lehet hatásának helyén, de egy vagy több enzim révén vagy más in vivo eljárással a biológiailag aktív alap-formára bomlik le vagy módosítható. Ez a prodrog valószínűen más farmakokinetikai profillal bír, mint az alapvegyület, ami lehetővé teszi a nyálkahártya epithéliumon való könnyebb abszorpcióját, jobb sóképzést vagy jobb oldhatóságot és/vagy jobb szisztémás stabilitást (például megnövekedett plazma fél-életidőt). Az ilyen kémiai módosulatok jellemzően az alábbiak:

1) észter- vagy amid, amely származékok észterázokkal vagy lipázokkal hasíthatók;

2) fajlagos vagy nem-fajlagos proteázok által felismerhető peptidek; vagy

3) olyan származékok, amelyek egy prodrog forma vagy egy módosított prodrog forma membrán szelekciója révén a hatás helyén gyűlnek fel;

vagy a fenti 1-3 változatok bármely kombinációja. A megfelelő prodrog származékok megválasztását és előállítását például a H. Bundgaard, Design of Prodrugs, (1985) szakirodalmi helyen ismertetik.

Különbéle bisz(indol)-N-maleimid-származékok előállítását Davis és mtsai. ismertetik az 5 057 614 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, a találmány szerinti alkalmazás szempontjából megfelelő előnyös vegyületek szintézisét az előzőekben hivatkozott US 5 552 396 számú szabadalmi leírásban és Faul és mtsai. 0 657 411 A1 számú közzétett európai szabadalmi bejelentésében ismertetik, amelyeket leírásunkba referenciaként építünk be.

A találmány körén belül történő felhasználás szempontjából különösen előnyös protein kináz C β inhibitor az előzőekben említett 5 552 396 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás 5g példájában ismertetett (S)-3,4-[N,N'-1,1'-((2"-etoxi)-3'''(O)-4'''-(N,N-dimetilamino)-bután)-bisz(3,3'-indolil)]-1(H)-pirrol-2,5-dion-hidrogén-klorid-só. Ez a vegyület hatásos protein kináz C inhibitor. A vegyület más kinázok mellett szelektív protein kináz C-re és erősen izozim-szelektív,

azaz szelektív a β -1- és β -2-izozimekre. Ugyancsak kedvezőek a fenti vegyület más sói, különösen a mezilátsók.

Egy előnyös mezilátsó előállítható a (II) képletű vegyület metánszulfonsavval nem-reaktív szerves oldószerben, előnyösen szerves oldószer és víz elegyében, még előnyösebben víz és acetón elegyében való reagáltatásával. Más oldószerek, például metanol, acetón, etil-acetát és ezek elegyei is alkalmazhatók. Az oldószer vízhez viszonyított aránya nem meghatározó, általában a reagensek oldhatósága szabja meg. Előnyös oldószer:víz arány általában a 0,1:1 és 100:1 közötti oldószer:víz térfogatarány. Előnyös az 1:1 és 20:1 közötti, még előnyösebb az 5:1 és 10:1 közötti térfogatarány. Az optimális arányt befolyásolja a választott oldószer, előnyös az acetón/víz elegy alkalmazása 9:1 acetón:víz arány mellett.

A reakcióban a két reagenst szokásosan mintegy ekvimoláris mennyiségben alkalmazzuk, bár más arányok is alkalmazhatók, különösen a metánszulfonsav feleslegben való alkalmazása megfelelő. A metánszulfonsav reakcióelegybe való beadagolásának sebessége nem meghatározó, adagolhatjuk ezt a reagenst gyorsan (5 percnél rövidebb idő alatt) vagy lassan, 6 óra vagy ennél hosszabb idő alatt. A reagáltatást 0 °C és forrás közötti hőmérsékleten végezzük. Az elegyet a sóképzés befejezéséig keverjük, ezt Rtg-sugár por-diffrakcióval határozzuk meg, a sóképzés befejeződése 5 perc és 12 óra közötti időtartamot igényelhet.

A találmány szerinti sók előnyösen és könnyen előállíthatók kristályos formában. A sók trihidrát formája könnyen monohidrátta alakítható szárítással vagy 20-60 % relatív nedvességtartalmú környezetnek való kitétellel. A só lényegében kristályos, meghatározott olvadásponttal, kettőstöréssel és Rtg-sugár diffrakciós mintával bír. A kristályok általában 10 % alatti, előnyösen 5 % alatti, még előnyösebben 1 % alatti mennyiségű amorf szilárd anyagot tartalmaznak.

A mezilátsókat közvetlenül a reakcióelegyből választjuk el szűréssel vagy más, a szakterületen elfogadott elválasztási eljárással, 50 és 100 % közötti hozamot érünk el. A só további tisztítására kívánt esetben átkristályosítást vagy más, a szakterületen ismert tisztítási eljárást alkalmazhatunk.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a protein kináz C inhibitor találmány tekintetében terápiásan hatásos mennyisége az a mennyiség, amely a HIV replikációt és/vagy aktiválást gátolja vagy a HIV hatást gátolja. A HIV aktiválás és replikáció mérése jól ismert markerek, például T sejt szám, vírusszám, specifikus vírus proteinek és ezek aktivitása, stb. mérésével szakember ismereteinek körébe tartozik. Az adagolt mennyiség többek között a vegyület terápiás készítményben lévő koncentrációjától és a beteg testtömegétől függ. A HIV fertőzés kezelésére terápiás szerként adagolt protein kináz C inhibitor mennyiségét általában a kezelőorvos határozza meg esetről esetre. A megfelelő dózis megszabásakor vezérfo-nalként az immunrendszer erőssége, valamint a beteg testtömege és kora tekint-hető.

Általában megfelelő az a dózis, amely a protein kináz C inhibitor 0,5 nmól/l és 200 μ mól/l közötti, szokásosan 0,5 nmól/l és 20 μ mól/l közötti, szokásosabban 0,5 nmól/l és 200 nmól/l közötti koncentrációját eredményezi a kezelés helyén. Várható, hogy a 0,5 nmól/l és 20 nmól/l közötti szérumkoncentráció a legtöbb esetben elegendő.

Ezen kezelési koncentrációk elérésére az ilyen kezelésre szoruló betegnek mintegy 0,001 mg/testtömeg kg, nap és 50,0 mg/testtömeg kg, nap közötti dózist adunk be. Általában nem szükséges mintegy 10,0 mg/testtömeg kg, nap dózist meghaladó protein kináz C inhibitor adagolása. Amint azt az előzőekben már em-lítettük, ezek a mennyiségek esetről esetre változóak.

A találmány körében alkalmazott vegyületek hatékonysága mind in vitro, mind in vivo rendszerekben vizsgálható. In vitro vizsgálatra krónikusan HIV-fertőzött mononukleáris és T limfocita sejt populáció használható a Kinter és mtsai. [J. Virology 64, 4306-4312 (1990)] és Sardoroski és mtsai. [Science 227, 171-173 (1985)] által leírt módon. Mindként referenciát beépítjük leírásunkba. Az in vitro vizsgálati rendszerben nyert eredmények előre jelző értékűek a vegyületek HIV replikáció csökkentésére való hatékonysága tekintetében alapállapotban, valamint a vegyületek HIV replikáció csökkentésére való hatékonysága tekintetében forbol

észterekkel, tumor nekrozis α faktorról, IL-6-val és liposzachariddal stimulált állapotban. Az in vivo vizsgálatra HIV-fertőzött, humanizált, súlyos kombinált immunhiánnyal bíró [severe combined immunodeficiency (SCID)] egereket használhatunk [Mosier és mtsai., Immunology Today 15, 332-339 (1994)]. Ennél a modellnél a SCID egereket HIV-fertőzött humán monocita sejtekkel vagy CD4+ T limfocitákkal oltjuk be. Elsődleges végpontként a betegség előrehaladását a CD4+ T sejtek depléciójának értékelésével követjük nyomon. A találmány körében alkalmazott vegyületeknek az a képessége, hogy lassítják a hanyatlást ebben a modellben akár HIV-fertőzött monocitákkal, akár CD4+ T sejtekkel történt a beoltás, előre jelzi a HIV-fertőzött emberek pozitív válaszát mind a látencia fázis megnyújtása tekintetében, mind az AIDS klinikai előrehaladásának visszatartása tekintetében.

Az (I) általános képletű vegyületeket, valamint az előnyös (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületeket adagolás előtt előnyösen formáljuk. Megfelelő gyógyászati készítmények készíthetők szakember számára jól ismert eljárásokkal, hozzáférhető összetevőkből. A találmány körén belül történő felhasználásra szolgáló készítmények előállításánál a hatóanyagot szokásosan hordozóanyaggal keverjük vagy hígítjuk, továbbá zárhatjuk a hordozóanyagba, mely utóbbi esetben a hordozóanyag lehet kapszula, tasak, papír vagy más tartóanyag. Ha a hordozóanyag hígítószerként szolgál, lehet szilárd, félszilárd vagy folyékony, betöltheti vivőanyag, töltőanyag vagy a hatóanyag közege szerepét. Fentieknek megfelelően a készítményeket formálhatjuk tablettákká, pirulákká, porokká, szögletes tablettákká, tasakos és ostyatokos készítményekké, elixirekké, szuszpenziókká, emulziókká, oldatokká, szirupokká, aeroszolokká (szilárd vagy folyékony közegben), lágy- és keményszselatin kapszulákká, kúpokká, steril injektálható oldatokká és steril csomagolt porokká, orális vagy helyi alkalmazásra.

A megfelelő hordozóanyagok, töltőanyagok és hígítóanyagok körébe tartoznak például a laktóz, dextróz, szacharóz, szorbit, mannit, keményítők, akácmézga, kalcium-foszfátok, alginát, tragantgyanta, zselatin, kalcium-szilikát, mikrokristályos

cellulóz, polivinilpirrolidon, cellulóz, víz, szirup, metilcellulóz, metil- és propil-hidroxibenzoátok, talkum, magnézium-sztearát és ásványolaj. A készítmények tartalmazhatnak továbbá csúszást elősegítő szereket, nedvesítőszereket, emulgeáló- és szuszpendálószerkeket, tartósítószerkeket, édesítőszerkeket és ízesítőanyagokat. A találmány szerinti készítmények formálhatók úgy, hogy hatóanyaguk a betegnek való beadást követően gyorsan, nyújtottan vagy késleltetetten váljon szabaddá. A készítményeket előnyösen egységdózis formára formáljuk, minden dózis mintegy 0,05 mg és mintegy 3 g közötti, szokásosabban mintegy 750 mg hatóanyagot tartalmaz. Megjegyezzük azonban, hogy az adagolandó terápiás dózist a kezelőorvosnak kell meghatároznia a releváns körülmények értékelésével, ezek között a kezelendő állapot súlyossága, az adagolandó vegyület megválasztása és az adagolás választott útja figyelembevételével. Ezért a fenti dózistartományok nem korlátozó jellegűek. Az "egységdózis forma" fizikailag elkülönült olyan egységre vonatkozik, amelyet embernek vagy más emlősnek egységes dózisként adhatunk be, minden egység a hatóanyag előre meghatározott mennyiségét tartalmazza - amely a kívánt terápiás hatás elérésére számított - , megfelelő gyógyászati célra alkalmas hordozóanyaggal elegyítve.

A fenti készítmények mellett, amelyek legtöbbje orálisan adagolható, a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók helyileg is. Helyi alkalmazású készítmények például a kenőcsök, krémek és gélek.

Kenőcsöket általában úgy készítünk, hogy (1) olajos alapot alkalmazunk, azaz olyant, amely állandó olajokat vagy szénhidrogéneket tartalmaz, például fehér vazelint vagy ásványolajat, vagy (2) abszorbens alapot használunk, azaz olyan vízmentes anyagot vagy anyagokat tartalmazó alapot, amelyek vizet képesek abszorbeálni, például ilyen abszorbens alap a vízmentes lanolin. Szokásosan az alap elkészítését követően, amely lehet olajos vagy abszorbens alap, a hatóanyagot (vegyületet) a kívánt koncentrációt kielégítő mennyiségben hozzáadjuk az alaphoz.

A krémek olaj/víz emulziók. Egy olajos fázisból (belső fázis) és egy vizes fázisból (folytonos fázis) állnak, az előző jellemzően állandó olajokat, szénhidrogéneket és hasonlókat, például viaszokat, vazelint, ásványolajat és hasonlókat tartalmaz, míg az utóbbi vizet és vízben oldható anyagokat, például hozzáadott sókat tartalmaz. A két fázist emulgeálószer alkalmazásával stabilizáljuk, amely lehet például felületaktív szer, például nátrium-laurilszulfát; hidrofíl kolloidok, például akácmézga, kolloid agyagok, veegum és hasonlók. Az emulzió képzésekor a hatóanyagot (vegyületet) szokásosan a kívánt koncentráció eléréséhez szükséges mennyiségben adagoljuk.

A gélek alapjául olajos alap, víz vagy emulzió-szuszpenzió alap szolgál. Az alaphoz gélesítőszert adunk, amely az alapban mátrixot képez, növeli annak viszkozitását. Gélesítőszerként alkalmazhatunk például hidroxipropilcellulózt, akrilsav polimereket és hasonlókat. Szokásosan a hatóanyagot a kívánt koncentrációban a gélesítőszer beadását megelőző lépésként adagoljuk a készítménybe.

A helyi alkalmazású készítménybe adagolt vegyület mennyisége nem meghatározó, a koncentráció széles tartományban változhat, amely lehetővé teszi, hogy a készítményt az érintett szövet felszínére olyan mennyiségben alkalmazzuk, amely a kezelés kívánt helyén a kívánt mennyiségű vegyületet biztosítja.

A helyi alkalmazású készítmények érintett szövetre való felvitelének szokásos mennyisége az érintett szövet méretétől és a vegyületnek a készítményben lévő koncentrációjától függ. Általában a készítményt az érintett szövetre mintegy $1\text{-}500\text{ }\mu\text{g vegyület}/\text{cm}^2$ érintett szövet mennyiségben visszük föl. Előnyösen a vegyület alkalmazott mennyisége mintegy $30\text{-}300\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2$, még előnyösebben mintegy $50\text{-}200\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2$, legelőnyösebben mintegy $60\text{-}100\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

A következő formálási példák a bemutatást szolgálják a korlátozás szándéka nélkül.



1. Formálási példa

Keményzselatin kapszulákat készítünk az alábbi összetevőkből:

	Mennyiség (mg/kapszula)
Hatóanyag	5
Keményítő, szárított	200
Magnézium-sztearát	10
Összesen	215 mg

A fenti összetevőket elegyítjük, és 460 mg mennyiségként keményzselatin kapszulákba töltjük.

2. Formálási példa

Tablettát készítünk az alábbi összetevőkből:

	Mennyiség (mg/kapszula)
Hatóanyag	15
Mikrokristályos cellulóz	10
Szilícium-dioxid (égetett, finom eloszlású)	10
Sztearinsav	5
Összesen	40 mg

A komponenseket elegyítjük és egyenként 665 mg tömegű tablettákká préseljük.

3. Formálási példa

Egyenként 60 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat készítünk az alábbi összetevőkből.



	Mennyiség (mg/kapszula)
Hatóanyag	60
Keményítő	45
Mikrokristályos cellulóz	35
Polivinilpirrolidon (10 %-os vizes oldatként)	4
Nátrium-karboximetilkeményítő	4,5
Magnézium-sztearát	0,5
Talkum	1
Összesen	150 mg

A hatóanyagot, keményítőt és cellulózt 0,35 mm szitanyílású szitán visszük át, és gondosan elegyítjük. A polivinilpirrolidon oldatot a kapott porral elegyítjük, majd 1,41 mm szitanyílású szitán visszük át. A kapott granulumokat 50 °C hőmérsékleten szárítjuk, és 1,00 mm szitanyílású szitán szitáljuk. A nátrium-karboximetilkeményítőt, magnézium-sztearátot és talkumot 0,250 mm nyílású szitán szitáljuk, majd a granulumokhoz adjuk, azokkal elegyítjük, és tablettázógépen egyenként 150 mg tömegű tablettákká préseljük.

Vizsgálati példák

A példák mindegyikében (S)-3,4-[N,N'-1,1'-((2"-etoxi)-3'''(O)-4'''-(N,N'-dimetilamino)-bután)-(bis(3,3'-indolil)]-1(H)-pirrol-2,5-dion alkalmazását mutatjuk be HIV U1 sejtekben való expressziójának gátlására.

1. Példa

A példában a fent nevezett vegyület gátló hatását vizsgáljuk PKC aktivátorral stimulált HIV expresszióra. U1 sejteket kezelünk PMA-val vagy PMA és a megnevezett vegyület kombinációjával. A HIV expressziót a HIV-1 p24 termelés vizsgálatával követjük. Eredményeinket az 1. táblázatban adjuk meg, az eredményekből látható, hogy a fent nevezett vegyület gátló hatást gyakorol a PKC aktivátorral kiváltott HIV expresszióra.

1. Táblázat

Kezelés	HIV-1 p24 termelés (pg/ml)
PMA (10 µg/ml)	3974
PMA (10 µg/ml) + PKC inhibitor (1 nmól/l)	1899
PMA (10 µg/ml) + PKC inhibitor (10 nmól/l)	36
PMA (10 µg/ml) + PKC inhibitor (100 nmól/l)	1,8
PMA (10 µg/ml) + PKC inhibitor (500 nmól/l)	9,1

2. Példa

A példában a fent nevezett vegyület gátló hatását vizsgáljuk kolera toxinnal kiváltott HIV expresszióra. A kolera toxin ismertén növeli a cAMP celluláris szintjét. U1 sejteket kezelünk kolera toxinnal, vagy kolera toxin és a nevezett vegyület kombinációjával. A HIV expressziót a HIV-1 p24 termelés mérésével követjük. Eredményeinket a 2. táblázatban mutatjuk be. Látható, hogy a fent nevezett vegyület gátló hatással bír kolera toxinnal kiváltott HIV expresszióra.

2. Táblázat

Kezelés	HIV-1 p24 termelés (pg/ml)
Kolera toxin (CT) (10 ng/ml)	55
(CT) (10 µg/ml)+ PKC inhibitor (1 nmól/l)	21
(CT) (10 µg/ml)+ PKC inhibitor (10 nmól/l)	10
(CT) (10 µg/ml)+ PKC inhibitor (100 nmól/l)	6
(CT) (10 µg/ml)+ PKC inhibitor (500 nmól/l)	22

3. Példa

A példában a fent nevezett vegyület hatását vizsgáljuk (TNF-vel kiváltott HIV expresszióra). U1 sejteket kezelünk TNF-vel vagy TNF és a fent nevezett vegyület kombinációjával. A HIV expressziót a HIV-1 p24 termelésének mérésével követjük. Eredményeinket a 3. táblázatban adjuk meg. Az eredmények azt mutatják, hogy a TNF a HIV expressziót PKC-től független úton aktiválhatja.

3. Táblázat

Kezelés	HIV-1 p24 termelés (pg/ml)
TNF (10 E/ml)	176
TNF (10 E/ml) + PKC inhibitor (1 nmól/l)	269
TNF (10 E/ml)+ PKC inhibitor (10 nmól/l)	176
TNF (10 E/ml)+ PKC inhibitor (100 nmól/l)	185
TNF (10 E/ml)+ PKC inhibitor (500 nmól/l)	167

A találmány lényegét, előnyös kiviteli alakjait és megvalósítási módjait az előzőekben ismertettük. A konkrétan bemutatott kiviteli alakok és megvalósítási módok azonban csak a bemutatást szolgálják, nem korlátozó jellegűek. Szakember fentiek számos változatát és megváltoztatott formáját képes megvalósítani a találmány lényegétől való eltérés nélkül.



Szabadalmi igénypontok

1. Protein kináz C β -izozim inhibitor alkalmazása humán immunhiány vírus (HIV) fertőzött sejtben való aktiválódásának gátlására szolgáló gyógyászati készítmények előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben protein kináz C β -izozim inhibitorként bisz(indolil)maleimidet vagy makrociklusos bisz(indolil)maleimidet alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben izozim szelektív inhibitorként a β -1 és β -2 izozimok körébe tartozó inhibitor alkalmazunk.

4. A 3. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben protein kináz C inhibitorként (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk - a képletben

W jelentése -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- 2-6 szénatomos alkiléncsoport, helyettesített alkiléncsoport, 2-6 szénatomos alkeniléncsoport, arilcsoport, aril-(CH₂)_mO-csoport, heterogyűrűs csoport, heterogyűrű-(CH₂)_mO-csoport, összeolvadt biciklusos csoport, (összeolvadt biciklusos csoport)-(CH₂)_mO-, -NR³-, -NOR³-, -CONH- vagy -NHCO-;

X és Y jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkiléncsoport, helyettesített alkiléncsoport vagy X, Y és W együtt -(CH₂)_n-AA- általános képletű csoportot alkot; az

R¹ helyettesítők jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 adott esetben előforduló helyettesítő, amelyek jelentése egymástól függetlenül halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, halogénezett alkilcsoport, nitrocsoport, -NR⁴R⁵ vagy -NHCO(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R² jelentése hidrogénatom, CH₃CO-, -NH₂ vagy hidroxilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom, -(CH₂)_m-aril-csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, -COO(1-4 szénatomos alkil)-csoport, -CONR⁴R⁵, -(C=NH)NH₂, -SO(1-4 szénatomos alkil)-csoport, -SO₂(NR⁴R⁵) vagy -SO₂(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport vagy a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, telített vagy telítetlen 5- vagy 6-tagú gyűrűt alkotnak;

AA jelentése aminosav maradék;

m értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3 és

n értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 2, 3, 4 vagy 5, és

a fenti vegyületei gyógyászati szempontból elfogadható sói, prodrogjai és észterei.

5. A 4. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben protein kináz C inhibitorként (Ia) általános képletű vegyületet alkalmazunk - a képletben Z jelentése $-(CH_2)_p-$ vagy $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$; R^4 jelentése hidroxilcsoport, $-SH$, 1-4 szénatomos alkilcsoport, $-(CH_2)_m$ -aril-csoport, $-NH(aril)$ -csoport, $-N(CH_3)(CF_3)$, $-NH(CF_3)$ vagy $-NR^5R^6$, R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; R^6 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport; p értéke 0, 1 vagy 2; m értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 2 vagy 3, valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói, prodrogjai és észterei.

6. A 4. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben protein kináz C inhibitorként (Ib) általános képletű vegyületet alkalmazunk - a képletben Z jelentése $(CH_2)_p-$; R^4 jelentése $-NR^5R^6$, $-NH(CF_3)$ vagy $-N(CH_3)(CF_3)$; R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, p értéke 0, 1 vagy 2 és m értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 2 vagy 3; valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói, prodrogjai és észterei.

7. A 4. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben protein kináz C inhibitorként (S)-3,4-[N,N'-1,1'-((2''-etoxi)-3'''(O)-4'''-(N,N-dimetilamino)-bután)-bisz(3,3'-indolil)]-1(H)-pirrol-2,5-diont vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját alkalmazzuk.

8. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben sóként hidrogén-klorid-sót vagy mezilátsót alkalmazunk.

9. Protein kináz C β izozim inhibitor alkalmazása humán immunhiány vírus fertőzött sejtben való replikációjának gátlására szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

10. A 9. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben protein kináz C β -izozim inhibitorként bisz(indolil)maleimidet vagy makrociklusos bisz(indolil)maleimidet alkalmazunk.

11. A 9. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben izozim szelektív inhibitorként a β -1 és β -2 izozimok körébe tartozó inhibitor alkalmazunk.

12. A 11. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben protein kináz C inhibitorként (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk - a képletben

W jelentése -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- 2-6 szénatomos alkiléncsoport, helyettesített alkiléncsoport, 2-6 szénatomos alkeniléncsoport, arilcsoport, aril-(CH₂)_mO-csoport, heterogyűrűs csoport, heterogyűrű-(CH₂)_mO-csoport, összeolvadt biciklusos csoport, (összeolvadt biciklusos csoport)-(CH₂)_mO-, -NR³-, -NOR³-, -CONH- vagy -NHCO-;

X és Y jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkiléncsoport, helyettesített alkiléncsoport vagy X, Y és W együtt -(CH₂)_n-AA- általános képletű csoportot alkot; az

R¹ helyettesítők jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 adott esetben előforduló helyettesítő, amelyek jelentése egymástól függetlenül halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, halogénezett alkilcsoport, nitrocsoport, -NR⁴R⁵ vagy -NHCO(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R² jelentése hidrogénatom, CH₃CO-, -NH₂ vagy hidroxilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom, -(CH₂)_m-aril-csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, -COO(1-4 szénatomos alkil)-csoport, -CONR⁴R⁵, -(C=NH)NH₂, -SO(1-4 szénatomos alkil)-csoport, -SO₂(NR⁴R⁵) vagy -SO₂(1-4 szénatomos alkil)-csoport;



R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport vagy a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, telített vagy telítetlen 5- vagy 6-tagú gyűrűt alkotnak;

AA jelentése aminosav maradék;

m értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3 és

n értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 2, 3, 4 vagy 5, és

a fenti vegyületei gyógyászati szempontból elfogadható sói, prodrogjai és észterei.

13. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben protein kináz C inhibitor-ként (Ia) általános képletű vegyületet alkalmazunk - a képletben Z jelentése - $(CH_2)_p$ - vagy $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p$ -; R^4 jelentése hidroxilcsoport, -SH, 1-4 szénatomos alkilcsoport, $-(CH_2)_m$ -aril-csoport, -NH(aril)-csoport, $-N(CH_3)(CF_3)$, -NH(CF₃) vagy -NR⁵R⁶, R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; R^6 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport; p értéke 0, 1 vagy 2; m értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 2 vagy 3, valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói, prodrogjai és észterei.

14. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben protein kináz C inhibitor-ként (Ib) általános képletű vegyületet alkalmazunk - a képletben Z jelentése $(CH_2)_p$; R^4 jelentése -NR⁵R⁶, -NH(CF₃) vagy $-N(CH_3)(CF_3)$; R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, p értéke 0, 1 vagy 2 és m értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 2 vagy 3; valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói, prodrogjai és észterei.

15. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben protein kináz C inhibitor-ként (S)-3,4-[N,N'-1,1'-((2"-etoxi)-3'''(O)-4'''-(N,N-dimetilamino)-bután)-bisz(3,3'-indolil)]-1(H)-pirrol-2,5-diont vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját alkalmazzuk.

16. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben sóként hidrogén-klorid-sót vagy mezilátsót alkalmazunk.



17. Protein kináz C β -izozim inhibitor alkalmazása humán immunhiány vírus-sal fertőzött emlősök kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

18. A 17. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben protein kináz C β -izozim inhibitorként bisz(indolil)maleimidet vagy makrociklusos bisz(indolil)maleimidet alkalmazunk.

19. A 17. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben izozim szelektív inhibitorként a β -1 és β -2 izozimok körébe tartozó inhibitort alkalmazunk.

20. A 19. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben protein kináz C inhibitorként (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk - a képletben

W jelentése -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO- 2-6 szénatomos alkiléncsoport, helyettesített alkiléncsoport, 2-6 szénatomos alkeniléncsoport, arilcsoport, aril-(CH₂)_mO-csoport, heterogyűrűs csoport, heterogyűrű-(CH₂)_mO-csoport, összeolvadt biciklusos csoport, (összeolvadt biciklusos csoport)-(CH₂)_mO-, -NR³-, -NOR³-, -CONH- vagy -NHCO-;

X és Y jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkiléncsoport, helyettesített alkiléncsoport vagy X, Y és W együtt -(CH₂)_n-AA- általános képletű csoportot alkot; az

R¹ helyettesítők jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 adott esetben előforduló helyettesítő, amelyek jelentése egymástól függetlenül halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicsoport, halogénezett alkilcsoport, nitrocsoport, -NR⁴R⁵ vagy -NHCO(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R² jelentése hidrogénatom, CH₃CO-, -NH₂ vagy hidroxilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom, -(CH₂)_m-aril-csoport, 1-4 szénatomos alkilcsoport, -COO(1-4 szénatomos alkil)-csoport, -CONR⁴R⁵, -(C=NH)NH₂, -SO(1-4 szénatomos alkil)-csoport, -SO₂(NR⁴R⁵) vagy -SO₂(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport vagy a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, telített vagy telítetlen 5- vagy 6-tagú gyűrűt alkotnak;

AA jelentése aminosav maradék;

m értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3 és

n értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 2, 3, 4 vagy 5, és

a fenti vegyületei gyógyászati szempontból elfogadható sói, prodrogjai és észterei.

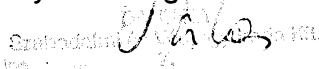
21. A 20. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben protein kináz C inhibitor-ként (Ia) általános képletű vegyületet alkalmazunk - a képletben Z jelentése - $(CH_2)_p$ - vagy $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p$ -; R^4 jelentése hidroxilcsoport, $-SH$, 1-4 szénatomos alkilcsoport, $-(CH_2)_m$ -aril-csoport, $-NH(aril)$ -csoport, $-N(CH_3)(CF_3)$, $-NH(CF_3)$ vagy $-NR^5R^6$, R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; R^6 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport; p értéke 0, 1 vagy 2; m értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 2 vagy 3, valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói, prodrogjai és észterei.

22. A 20. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben protein kináz C inhibitor-ként (Ib) általános képletű vegyületet alkalmazunk - a képletben Z jelentése $(CH_2)_p$ -; R^4 jelentése $-NR^5R^6$, $-NH(CF_3)$ vagy $-N(CH_3)(CF_3)$; R^5 és R^6 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, p értéke 0, 1 vagy 2 és m értéke előfordulási helyein egymástól függetlenül 2 vagy 3; valamint a fenti vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sói, prodrogjai és észterei.

23. A 20. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben protein kináz C inhibitor-ként (S)-3,4-[N,N'-1,1'-((2"-etoxi)-3'''(O)-4'''-(N,N-dimetilamino)-bután)-bisz(3,3'-indolil)]-1(H)-pirrol-2,5-diont vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját alkalmazzuk.

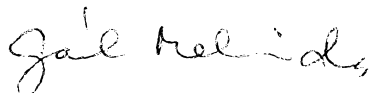
24. A 23. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben sóként hidrogén-klorid-sót vagy mezilátsót alkalmazunk.

A bejelentő
helyett a meghatalmazott:



Válas Györgyné dr.
szabadalmi ügyvivő

1 lap rajz



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

