



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900571193
Data Deposito	28/01/1997
Data Pubblicazione	28/07/1998

Priorità	96101553.4
Nazione Priorità	AP
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

IMPIEGO DI DERIVATI DELLA TETRAIDROISOCINOLINA

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale

a nome: F, HOFFMANN-LA ROCHE AG

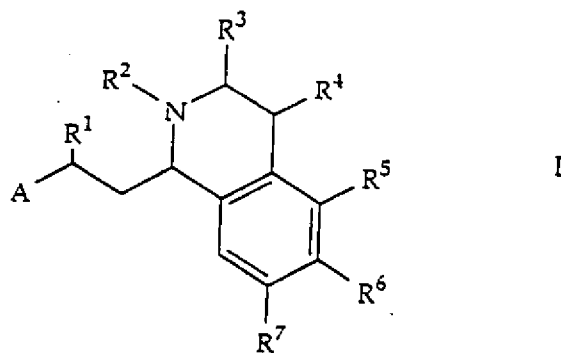
di nazionalità: svizzera

MI 97A 0153'

con sede in: BASILEA (SVIZZERA)

o = o = o

La presente invenzione riguarda composti aventi
la formula generale



in cui

A è arile,

R¹ è idrogeno, ossidrile, alchile inferiore, alcossi inferiore, R-CO- oppure R-COO-, in cui R è alchile inferiore;

R² è idrogeno, alchile inferiore oppure cicloalchile,
R³-R⁷ sono idrogeno, alchile inferiore, alcossi inferiore, ossidrile oppure

R³ e R⁴ presi insieme sono -(CH₂)_n- oppure

R⁶ e R⁷ presi insieme sono -OCH₂O- e

n è 3 oppure 4,

e anche sali farmaceuticamente accettabili.

28 GEN. 1997'

I derivati della isochinolina e loro sali descritti sopra, per la massima parte sono composti noti. Nei brevetti US 3.238.212, 3.067.203 e 3.217.007 viene indicato che questi composti possiedono attività analgesica, spasmolitica e anti-tosse. Mol. Pharmacol. (1976), 12(5), 854-61 descrive prove di tetraidroisochinoline per sviluppare una attività agonistica e antiagonistica con un sistema dopamina e beta adenilato ciclasi.

Si è ora trovato sorprendentemente che i composti della presente invenzione sono agenti bloccanti selettivi del sottotipo di NMDA-R.

I recettori di NMDA hanno una funzione chiave nel modulare l'attività neuronale e la plasticità che li rende agenti chiave nella mediazione di processi che sono alla base dello sviluppo del sistema nervoso centrale e anche della formazione dell'apprendimento e della memoria. In condizioni patologiche di forme acute e di forme croniche di neurodegenerazione, una iperattivazione di recettori NMDA è un evento chiave per attivare la morte di cellule neuronali.

I recettori NMDA sono costituiti da componenti provenienti da due famiglie di sottounità, ossia NR-1 (8 differenti varianti di 'splice') e NR-2 (A fino a D) che si originano da differenti geni. I componenti

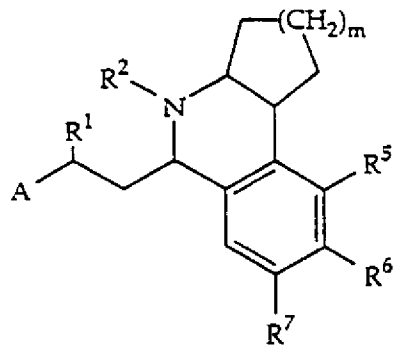
provenienti dalle due famiglie di sottounità presentano una distinta distribuzione in differenti aree cerebrali. Combinazioni eteromeriche di componenti NR-1 con differenti sottounità NR-2 danno come risultato recettori NMDA che presentano differenti proprietà farmacologiche.

Tra le possibili indicazioni terapeutiche per agenti bloccanti specifici del sottotipo di recettori NMDA sono comprese forme acute di neurodegenerazione provocate per esempio da un colpo apoplettico e da traumi del cervello e forme croniche di neurodegenerazione per esempio il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson, il morbo di Huntington, ALS (sclerosi laterale amiotropica) ed una neurodegenerazione associata con infezioni batteriche oppure virali e, inoltre, indicazioni terapeutiche, per esempio schizofrenia, ansietà e depressione.

Pertanto, i composti della presente invenzione sono utili nel trattamento di forme acute di neurodegenerazione, provocate, per esempio da colpo apoplettico e da traumi del cervello e forme croniche di neurodegenerazione per esempio morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson, morbo di Huntington, ALS (sclerosi laterale amiotropica) e neurodegenerazione associata con infezioni batteriche o virali e,

inoltre, indicazioni terapeutiche, per esempio schizofrenia, ansietà e depressione.

Oggetti della presente invenzione sono l'impiego di composti di formula I nel trattamento o nella profilassi di malattie provocate da una iperattivazione di sottotipi di recettori NMDA rispettivi, per esempio forme acute di neurodegenerazione provocate per esempio da colpo apoplettico e da traumi del cervello e forme croniche di neurodegenerazione, per esempio morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson, morbo di Huntington, ALS (sclerosi laterale amiotropica) e neurodegenerazione associata con infezioni batteriche oppure infezioni virali e, inoltre, indicazioni terapeutiche, per esempio schizofrenia, ansia e depressione, l'uso di questi composti per la produzione di corrispondenti farmaci e farmaci che contengono questi composti. Oggetti della presente invenzione sono inoltre i nuovi composti di formula



Ia

in cui A, R¹, R² e R⁵-R⁷ sono descritti come indicato sopra e m è 1 oppure 2.

Secondo un altro aspetto, la presente invenzione riguarda un metodo per ridurre forme acute oppure forme croniche di neurodegenerazione che consiste nel somministrare ad un ospite che necessita di tale trattamento, una quantità efficace di un composto di formula I.

Le definizioni che seguono dei termini generali usati nella presente descrizione si applicano indipendentemente dal fatto che i termini in questione compaiono da soli oppure in combinazione.

Così come viene qui usato, il termine 'alchile inferiore' indica un gruppo alchilico lineare oppure a catena ramificata contenente da 1 a 4 atomi di carbonio, per esempio, metile, etile, propile, isopropile, butile e simili. Il termine 'arile' indica un residuo di un idrocarburo aromatico, preferibilmente fenile, che può essere non sostituito oppure sostituito con uno o più (fino a tre) sostituenti, scelti da idrossi alchile inferiore, alogeno, alcossi inferiore oppure nitro-gruppo.

Il termine 'alogeno' indica cloro, iodio, fluoro oppure bromo. Il termine 'alcossi inferiore' indica un gruppo alchilico, come precedentemente definito,

che è collegato tramite un atomo di ossigeno. Il termine 'cicloalchile' indica residui di idrocarburi ciclici saturi contenenti 3 fino a 6 atomi di carbonio.

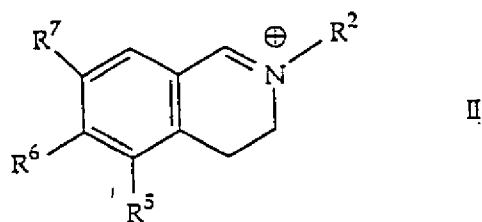
I composti della tetraidroisochinolina di formula I contengono due atomi di carbonio asimmetrici. Pertanto, la formazione di due racemati stereoisomerici è possibile. La presente invenzione comprende tutti i possibili racemati ed i loro antipodi ottici.

Esempi di composti preferiti sono:

- 2-(6,7-dimetossi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-1-il)-1-p-tolil-etanolo;
- 1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-metossi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-7-olo;
- 1-(4-cloro-fenil)-2-(6,7-dimetossi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-1-il)etanolo;
- 1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6,7-diolo;
- 6,7-dimetossi-2-metil-1-(2-p-tolil-etil)-1,2,3,4-tetraidroisochinolina;
- 6-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-8,9-dimetossi-5-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-ottaidro-fenantridina;
- 2-(6,7-dimetossi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-1-il)-1-(4-nitrofenil)-etanolo; e

6-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-8,9-dimetossi-1,2,3,4,4a,5,6,10b-ottaidro-fenantridina.

I composti di formula I della presente invenzione e loro sali farmaceuticamente accettabili possono venire preparati mediante procedimenti, descritti nei riferimenti citati sopra, per esempio, in US 3.238.212 oppure 3.217.007 è descritto un procedimento che consiste nel fare reagire un composto di diidroisochinolinio di formula generale



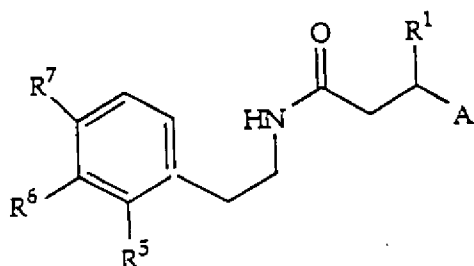
in cui R^2 e R^5 - R^7 sono come descritti sopra, con un chetone avente la formula CH_3COA , in cui A è come descritto sopra, in presenza di un agente di condensazione alcalino.

La riduzione dell'osso-gruppo a gruppo ossidrilico, nella realizzazione pratica della presente invenzione viene effettuata mediante metodi che sono di per sé noti. Tuttavia, è vantaggioso effettuare la riduzione della sostanza di partenza usando un idruro di un metallo alcalino e di un metallo per esempio idruro di litio e alluminio oppure, in particolare boroidruro di sodio, boroidruro di potassio, ecc. Un

metodo preferito consiste nell'effettuare la riduzione usando boroidruro di sodio in presenza di un solvente che è stabile in presenza dell'agente riducente. Tra i solventi adatti sono compresi, per esempio, metanolo, etanolo oppure dimetilformammide. Dopo aver effettuato la riduzione, qualsiasi gruppo aralchilossilico, in particolare il gruppo benzilossilico può venire scisso facilmente mediante idrogenolisi per ottenere gruppi ossidrilici liberi.

Si effettua tale debenzilazione, vantaggiosamente, cataliticamente, per esempio in presenza di un catalizzatore di un metallo nobile come palladio. In un ulteriore stadio di procedimento., il composto può venire esterificato. Si possono preparare gli esteri mediante reazione con un agente acilante tradizionale.

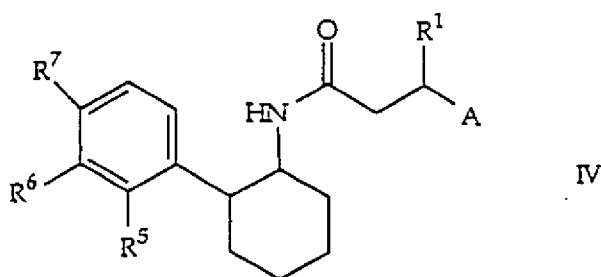
Si possono anche preparare composti di formula I e loro sali farmaceuticamente accettabili mediante un procedimento che consiste nel ciclizzare l'ammide di un acido avente la formula



III

in cui A, R¹ e R⁵-R⁷ sono come descritti sopra,
in presenza di un acido, preferibilmente POCl₃,
ottenendo così il corrispondente derivato della 1-
fenilettil-3,4-diidroisochinolina e ridurre quindi
quest'ultimo composto con un adatto riducente, per
esempio un idruro di un metallo alcalino e di un
metallo, per esempio boroidruro di sodio.

Si possono preparare i nuovi composti di formula
IA mediante un procedimento che consiste nel ciclizz-
zare l'ammide di un acido di formula



in presenza di un acido, preferibilmente POCl₃, come
descritto sopra, per ciclizzare l'ammide di un acido
di formula III.

Come descritto sopra, le tetraidroisochinoline
di formula I contengono due atomi di carbonio
asimmetrici e la formazione di due racemati stereo-
isomerici è possibile. Se questi racemati si formano
contemporaneamente, essi possono venire separati
mediante metodi di per sè noti, per esempio mediante
cromatografia oppure mediante cristallizzazione

frazionata. I racemati, a loro volta, se si desidera, possono venire separati dei loro antipodi ottici mediante metodi di per sè noti, per esempio mediante cristallizzazione frazionata dei sali con acidi otticamente attivi, come per esempio acido α -tartarico, acido dibenzoil- α -tartarico oppure acido α -camforsolfonico.

Si possono trasformare i composti di formula I in sali di addizione con acidi farmaceuticamente accettabili. Si possono preparare questi sali secondo metodi che sono di per sè noti e che sono usuali per qualsiasi persona esperta nel settore.

L'attività dei composti di formula I può venire dimostrata nel modo che segue:

Legame della 3H-MK801 (dizocilpina) in vitro

Il cervello intero ottenuto da ratti maschi di 150-200 g, senza cervelletto e senza medulla oblungata è stato tagliato in pezzi su ghiaccio. Il tessuto è stato quindi omogeneizzato con un Ultra-Turrax alla velocità massima durante 30 secondi a 4°C in 50 volumi di tampone freddo di Tris HCl 50 mM, EDTA bisodico 10 mM, pH 7,4, (peso umido/v). L'omogeneizzato è stato centrifugato a 48.000 x g (20.000 giri/minuto, SS34, Sorvall RC5C) per 10 minuti. Il residuo di centrifugazione è stato nuovamente omogeneizzato

con il medesimo volume di tampone e l'omogeneizzato è stato sottoposto ad incubazione a 37°C per 10 minuti. Dopo centrifugazione come indicato sopra, il residuo di centrifugazione è stato nuovamente omogeneizzato con il medesimo volume di tampone ed è stato congelato a -80°C in frazioni da 35 ml per almeno 16 ore e per non più di 2 settimane.

Per l'esperimento di legame, l'omogeneizzato è stato centrifugato come indicato sopra ed il residuo di centrifugazione è stato lavato tre volte mediante omogeneizzazione in 25 volumi di tampone Tris HCl 5 mM freddo, pH 7,4 (ULtra-Turrax, velocità massima, 30 secondi) e mediante centrifugazione, come descritto sopra. Il sedimento finale è stato nuovamente omogeneizzato in 25 volumi di tampone (peso umido originale) ed è stato usato come tale nella prova. La concentrazione finale della membrana nella prova era 20 mg/ml (peso umido).

Si è effettuata l'incubazione in presenza di 1 nM di glutammato, glicina e spermidina. Si usato MK-801, (+)-[3-3H(N)], NEN (NET-972) 20 Ci/mmole ad una concentrazione finale 5 nM. Si è determinato un legame non specifico in presenza di TCP 100 mM. Dopo 2 ore di incubazione a temperatura ambiente, la sospensione è stata filtrata (Whatmann GF/B, fatto

macerare in polietilenimmina 0,1% per 2 ore) ed è stata lavata 5 volte con 3 ml di tampone Tris HCl 5 mM, pH 7,4. I filtri essiccati all'aria sono stati contati con 10 ml di Ultimagold (Packard) in un contatore di scintillazione Tri-Carb 2500 TR dopo agitazione.

I DPM sono stati trasformati in % di legame specifico e questi valori sono stati trattati effettuando un programma di calcolo di regressione **non** lineare (BINDING, H. Affolter, Svizzera) che ha fornito i valori CI_{50} per i siti di legame con bassa affinità e con elevata affinità (= concentrazioni che provocano metà dell'inibizione massima in corrispondenza dei rispettivi siti). Si è ripetuto ciascun esperimento almeno tre volte e si sono calcolati i valori CI_{50} finali come deviazione standard +/- media dei singoli esperimenti.

Riferimento: R.W. Ramsom e N.L. Stec. Journal of Neurochemisty 51, 830-836, 1988.

Elettrofisiologia su recettori NMDA ricombinanti

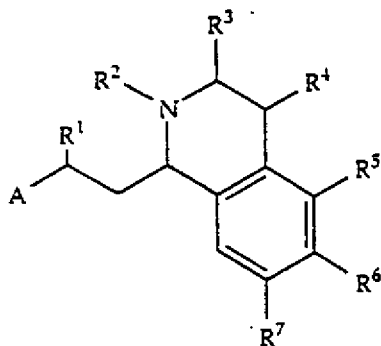
Si sono isolati cloni cDNA che codificano per le sottounità NMDAR1C e NMDAR2A del recettore NMDA (vedi Hollmann e Heinemann, 1994, Annu. Rev. Neurosci 17:31 per la nomenclatura di sottounità di recettori NMDA) da una genoteca λ gt11 cDNA di cervello di ratto come

altrove pubblicato (Sigel et al., 1994, J. Biol. Chem. 269:8204). Il clone per la sottounità NMDAR2B del recettore NMDA di cervello di ratto è stato ottenuto da S. Nakanishi (Kyoto, Giappone). I cDNA sono stati trascritti, sono stati 'incappucciati' e sono stati poli(A+)-caudati come precedentemente descritto (Malherbe et al., 1990, Mol. Brain Res. 8: 199). Si sono usati oociti di rane del Sud Africa (*Xenopus laevis*) per esprimere una combinazione delle sottounità NMDAR1C e NMDAR2A oppure delle sottounità NMDAR1C e NMDAR2B. In ogni oocito si sono iniettate circa 3 fmoli di una miscela 1:1 delle rispettive specie di mRNA. Quattro fino a cinque giorni più tardi, si è misurata la corrente ionica attraverso i canali recettori NMDA in esperimenti di bloccaggio della tensione (vedi Mathfessel et al., 1986, Pflügers Arch. 407: 577 per i metodi di espressione di oociti e di bloccaggio della tensione). Il potenziale di membrana è stato bloccato a -80 mV ed i recettori sono stati attivati applicando una soluzione di Ringer modificata contenente gli agonisti L-aspartato (Asp) e glicina (Gly). Si sono scelte differenti concentrazioni di agonisti per l'una o l'altra combinazione di sottounità tenuto conto delle differenti sensibilità di agonismo dei due tipi di

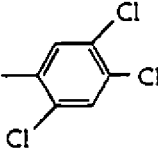
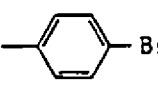
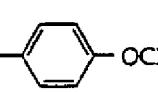
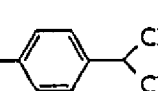
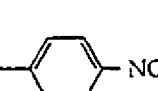
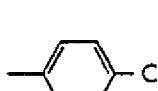

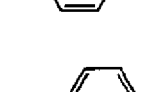

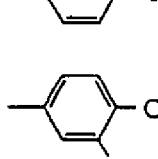
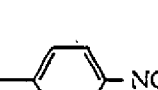
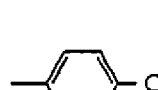
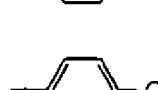
recettori (70 μM Asp più 2,5 μM Gly per NMDAR1C - NMDAR2A e 15 μM Asp più 0,2 μM Gly per NMDAR1C - NMDAR2B). Si sono aggiunti gli agonisti ad intervalli di 15 secondi ogni 2,5 minuti mediante rapida superfusione dell'ocita. Dopo una serie di stimoli di controllo iniziali, si sono aggiunte concentrazioni crescenti dell'antagonista da esaminare alla soluzione di Ringer di base e alla soluzione contenente l'agonista. Per l'analisi dei dati, si è riportata in grafico l'ampiezza (y) della corrente provocata dall'agonista in funzione della concentrazione (x) dell'antagonista e la funzione logistica $y = A/[1 + (x/CI_{50})^H]$ è stata collegata ai dati per valutare la concentrazione di inibizione 50% (CI_{50}). Si sono esaminati da tre a sei ociti per ogni antagonista e, se possibile, ad ogni ocita si sono applicate almeno 3 concentrazioni che comprendono il valore CI_{50} . Tuttavia, non si sono usate mai concentrazioni superiori a 100 μM anche se il valore CI_{50} non era stato ancora raggiunto a 100 μM e, nel caso di due composti, la concentrazione massima era perfino inferiore (20-30 μM) a causa della limitata solubilità. In questi casi, un limite inferiore (p.e. ">100 μM ") per il valore CI_{50} viene indicato nella tabella "Risultati delle prove". In due altri casi,


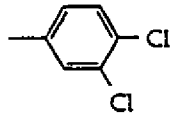
una concentrazione di 0,1 μM ha prodotto un blocco lentamente crescente che ha superato il 50% dopo 30 minuti. A causa del lento manifestarsi del blocco, era non ragionevole esaminare concentrazioni anche più basse; invece, nella tabella "Risultati delle prove" viene indicato un limite superiore (" $<0,1 \mu\text{M}$ ") per il valore CI_{50} . I dati numerici per il valore CI_{50} , in tutti gli altri casi, sono valore medi aritmetici di singoli valori CI_{50} determinati mediante i collegamenti della curva logistica.

Composti esaminati di formula I



Nr.	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
A		OH	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
B		H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OH
C		OH	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
D		H	CH ₃	H	H	H	OH	OH
E		H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
F		H	CH ₃	insieme -(CH ₂) ₄ -		H	OCH ₃	OCH ₃
G		OH	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
H		H	H	insieme -(CH ₂) ₄ -		H	OCH ₃	OCH ₃
I		OH	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
J		H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃

Nr.	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
K		OH	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
L		H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
M		H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
N		H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
O		H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
P		H	CH ₃	H	H	H	insieme -O-CH ₂ -O-	
Q		$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C-CH}_3 \end{matrix}$	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
R		H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
S		$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C-CH}_2\text{CH}_3 \end{matrix}$	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
T		H	CH ₃	H	H	H	OH	OH
U		H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
V		OH	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃
W		H	CH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H

X		H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃
AA		H	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃

Risultati delle prove

Composto	3H-MK 801 / CI_{50} (μ M)		Elettrofisiologia/ CI_{50} (μ M) oociti	
	alto	basso	NMDAR 1C & 2A	NMDAR 1C & 2B
A	0,04	223	> 100	\leq 0,1
B	0,09	54	15	0,49
C	0,12	191	> 20	0,043
D	0,29	116	19	0,28
E	0,34	129		
F	0,4	315	> 30	< 0,1
G	0,46	87		
H	0,5	589		
I	0,59	146		
J	0,6	107		
K	0,91	613		
L	1,37	198		
M	1,39	95		
N	1,59	370		
O	1,6	101		
P	1,7	95		
Q	1,76	161	21	1,2
R	2,1	147		
S	2,18	123		
T	2,31	56		
U	2,71	87		
V	2,9	110		
W	3,6	129		
X	3,87	2233		

Composto	3H-MK 801 / CI_{50} (μ M)		Elettrofisiologia/ CI_{50} (μ M) oociti	
	alto	basso	NMDAR 1C & 2A	NMDAR 1C & 2B
Y	3,9	93		
Z	4,1	135		
AA	4,62	185		

Sottoponendo a 'screening' i composti di formula I, si è potuto identificare questa classe chimica di composti come agenti bloccanti selettivi del sottotipo di recettori NMDA e, nel caso di composti selezionati, si è potuto dimostrare la preferenza per sottounità NMDAR-2B mediante caratterizzazione elettrofisiologica usando sottotipi di recettori NMDA clonati espressi in oociti.

I composti di formula I e loro sali, come qui descritti possono venire introdotti in forme di dosaggio farmaceutico standard, per esempio, per una somministrazione orale oppure parenterale, insieme con le sostanze ausiliarie farmaceutiche usuali, per esempio sostanze-veicolo inerti, organiche oppure inorganiche per esempio acqua, gelatina, lattosio, amido, stearato di magnesio, talco, oli vegetali, gomme, polialchilen-glicoli e simili. I preparati farmaceutici possono venire impiegati in forma solida, per esempio sotto forma di compresse, supposte, capsule oppure in forma liquida, per

esempio sotto forma di soluzioni, sospensioni oppure emulsioni. Si possono aggiungere sostanze ausiliarie farmaceutiche e tra esse sono compresi agenti di conservazione, stabilizzanti, tensioattivi oppure emulsionanti, sali per fare variare la pressione osmotica oppure per agire come tamponi. I preparati farmaceutici possono anche contenere altre sostanze terapeuticamente attive.

La dose giornaliera di composti di formula I da somministrare varia con il particolare composto impiegato, con il metodo di somministrazione scelto e con il ricevente. Esempio di un metodo per la somministrazione dei composti di formula I è il metodo di somministrazione di tipo orale e di tipo parenterale. Preferibilmente, si somministra una formulazione orale di un composto di formula I ad un adulto con un dosaggio compreso tra 150 e 1,5 mg per giorno. Preferibilmente, si somministra una formulazione parenterale di un composto di formula I ad un adulto ad una dose compresa tra 5 e 500 mg/giorno.

La presente invenzione viene ulteriormente illustrata negli esempi che seguono.

ESEMPIO 1

Formulazione di compresse (granulazione ad umido)

Ingredienti	mg/compressa			
	5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1. 2-(6,7-dimetossi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-1-il)-1-p-tolil-etanolo	5	25	100	500
2. Lattosio anidro DTG	125	105	30	150
3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4. Cellulosa microcristallina	30	30	30	150
5. Stearato di magnesio	1	1	1	1
TOTALE	167	167	167	835

Procedimento di preparazione:

1. Mescolare gli ingredienti 1, 2, 3 e 4 ed effettuare la granulazione con acqua purificata.

2. Essiccare il granulato a 50°C.

3. Fare passare il granulato attraverso un adatto apparecchio di macinazione.

4. Aggiungere l'ingrediente 5 e mescolare per tre minuti; comprimere su un'adatta comprimitrice.

ESEMPIO 2

Formulazione di capsule

Ingredienti	mg/capsula			
	5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1. 2-(6,7-dimetossi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-1-il)-1-p-tolil-etanolo	5	25	100	500
2. Lattosio idrato	159	123	148	---
3. Amido di mais	25	35	40	70
4. Talco	10	15	10	25
5. Stearato di magnesio	1	2	2	5
TOTALE	200	200	300	600

Procedimento di preparazione:

1. Mescolare gli ingredienti 1, 2 e 3 in un adatto miscelatore per 30 minuti.

2. Aggiungere gli ingredienti 4 e 5 e mescolare per 3 minuti.

3. Introdurre in una adatta capsula.

ESEMPIO 3

Formulazione di compresse (granulazione ad umido)

Ingredienti	mg/compressa			
	5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1. 2-(6,7-dimetossi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-1-il)-1-p-tolil-etanolo	5	25	100	500
2. Lattosio anidro	125	105	30	150
3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4. Cellulosa microcristallina	30	30	30	150
5. Stearato di magnesio	1	2	2	5
TOTALE	167	167	167	835

Procedimento di preparazione

1. Mescolare gli ingredienti 1, 2, 3 e 4 ed effettuare la granulazione con acqua purificata.

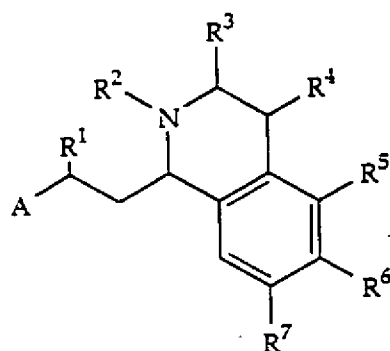
2. Essiccare il granulato a 50°C.

3. Fare passare il granulato attraverso un adatto apparecchio di macinazione.

4. Aggiungere l'ingrediente 5 e mescolare per tre minuti; comprimere su un'adatta comprimitrice.

RIVENDICAZIONI

1. Impiego di derivati della tetraidroiso-chinolina aventi la formula generale



in cui

A è arile,

R¹ è idrogeno, ossidrile, alchile inferiore, alcossi inferiore, R-CO- oppure R-COO-, in cui R è alchile inferiore;

R² è idrogeno, alchile inferiore oppure cicloalchile,

R³-R⁷ sono idrogeno, alchile inferiore, alcossi inferiore, ossidrile oppure

R³ e R⁴ presi insieme sono -(CH₂)_n- oppure

R⁶ e R⁷ presi insieme sono -OCH₂O- e

n è 3 oppure 4,

e anche sali farmaceuticamente accettabili per la produzione di farmaci per il controllo oppure il trattamento di malattie che rappresentano indicazioni terapeutiche per agenti bloccanti specifici di sottotipi di recettori NMDA.

2. Impiego di composti di formula I secondo la rivendicazione 1, in cui tra le indicazioni terapeutiche sono comprese forme acute di neurodegenerazione provocate per esempio da colpo apoplettico e da traumi del cervello e forme croniche di neurodegenerazione per esempio morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson, morbo di Huntington, ALS (sclerosi laterale amiotropica) e neurodegenerazione associata con infezioni batteriche o con infezioni virali e, inoltre, indicazioni terapeutiche, per esempio schizofrenia, ansia e depressione.

3. Impiego di:

2-(6,7-dimetossi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-1-il)-1-p-tolil-etanolo;

1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-6-metossi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-7-olo;

1-(4-cloro-fenil)-2-(6,7-dimetossi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-1-il)etanolo;

1-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochinolin-6,7-diolo;

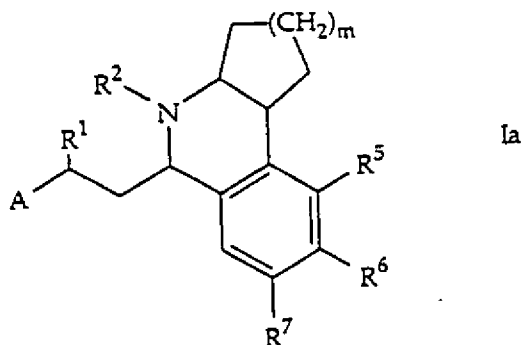
6,7-dimetossi-2-metil-1-(2-p-tolil-etil)-1,2,3,4-tetraidroisochinolina;

6-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-8,9-dimetossi-5-metil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-ottaidro-fenantridina;

2-(6,7-dimetossi-2-metil-1,2,3,4-tetraidroisochino-

lin-1-il)-1-(4-nitrofenil)-etanolo; oppure
6-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-8,9-dimetossi-1,2,3,4,4a,
5,6,10b-ottaidro-fenantridina
secondo la rivendicazione 1 o 2.

4. Composti di formula



in cui A, R¹, R² e R⁵-R⁷ hanno il significato indicato
nella rivendicazione 1 e m è 1 oppure 2.

5. Farmaco contenente uno o più composti di
formula I, secondo la rivendicazione 1, per il
trattamento di malattie provocate da forme acute di
neurodegenerazione provocata per esempio da colpo
apoplettico e da traumi cerebrali e forme croniche di
neurodegenerazione per esempio morbo di Alzheimer,
morbo di Parkinson, morbo di Huntington, ALS
(sclerosi laterale amiotropica) e neurodegenerazione
associata con infezioni batteriche oppure virali e,
inoltre, indicazioni terapeutiche, per esempio
schizofrenia, ansia e depressione.

6. Metodo di trattamento oppure di prevenzione

di malattie, che rappresentano indicazioni terapeutiche per agenti bloccanti specifici di sottotipi di recettori NMDA, per esempio malattie provocate da forme acute di neurodegenerazione provocate per esempio da colpo apoplettico e da traumi cerebrali e forme croniche di neurodegenerazione per esempio morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson, morbo di Huntington, ALS (sclerosi laterale amiotropica) e neurodegenerazione associata con infezioni batteriche o con infezioni virali e, inoltre, indicazioni terapeutiche, per esempio schizofrenia, ansia e depressione che consiste nel somministrare ad un paziente che necessita di tale trattamento o di tale prevenzione, una quantità efficace di un composto secondo la formula I della rivendicazione 1.

Ing. Barzanò & Zanardo Milano S.p.A.



I MANDATARI

(firma)

Roberto Zanardo
(per sé e per gli altri)

C/rb/983