

**Daganatok és ezzel összefüggő fájdalmak kezelésére szolgáló
endotelin antagonistákat tartalmazó gyógyszerkészítmény**

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya endotelin ET-A receptor antagonisták alkalmazása csont metasztázisok és metasztázisos növekedés gátlására, rákos betegeknél csontveszteség gátlására, rákos betegségekkel összefüggő fájdalmak enyhítésére, metasztázisok gátlására és a csontátalakulás gátlására alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

PK

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Daganatok és ezzel összefüggő fájdalmak kezelésére szolgáló
endotelin antagonistákat tartalmazó gyógyszerkészítmény**

A találmány endotelin ET-A receptor antagonista alkalmazására vonatkozik gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek alkalmasak csontáttételek gátlására, új áttételek növekedésének megakadályozására, csontátalakulás gátlására, valamint csontveszteség megelőzésére betegeknél, beleértve a rákos, daganatos betegeket.

Az endotelin (ET) egy 21 aminosavat tartalmazó peptid, amely egy prekursor peptid enzimatis hasításával képződik egy endotelin átalakító enzim hatására. Először a vaszkuláris endoteliális sejtekben fedezték fel, az ET és ET/ET-A receptor kötésekről ma ismert, hogy modulálják a simaizom tónust, a véráramot, a sejt proliferációt és differenciálódást, protein szintézist és a metabolikus funkciót különböző szövetekben és sejt-típusokban, így a pete, prosztata, bőr és agyi szövetekben és sejtekben.

Az ET/ET-A receptor kötésekről kimutatták, hogy összehúzza az artériákat és vénákat; növeli a fő artériás vérnyomást; csökkenti a szív teljesítményt; növeli a szív összehúzódó képességét in vitro; stimulálja a mitogenezist a vaszkuláris simaizom sejtekben in vitro; összehúzza a nem-vaszkuláris simaizmot, így a tengerimalac légcsövet, az emberi húgyhólyag csíkokat és

patkányméhet in vitro; növeli a légúti ellenállást in vivo; gyo-
morfekély kialakulását indukálja; stimulálja a szívpitvari
natriuretikus faktort in vitro és in vivo; növeli a vasopressin,
aldosteron és catecholaminok plazmaszintjét; gátolja a renin
felszabafulását in vitro; és stimulálja a gonadotropinok felsza-
badulását in vitro.

Az ET/ET-A receptorkötés továbbá érösszehúzódást vált ki
a vaszkuláris simaizmon (Nature 332 411 (1988), FEBS Letters
231 440 (1988) és Biochem. Biophys. Res. Commun. 154 868
(1988)). Ténylegesen egy anti-ET antitestről kimutatták, hogy
enyhíti a renális ischemia káros hatását a renális vaszkuláris
rezisztenciára, valamint a glomeruláris filtráció sebességét (J.
Clin. Invest. 83 1762 (1989)). Továbbá, egy anti-ET antitest
gyengíti az intravénásan adagolt cikloproin nephrotoxikus ha-
tását (Kidney Int. 37 1487 (1990)), valamint a koronáriás arté-
ria ligáció-indukált myocardiális infarktus modellnél az infark-
tus méretét (Nature 344 114 (1990)).

Egy nem-peptid ET antagonistá gátolja a poszt-ischemiás
veseérösszehúzódást patkányoknál, gátolja az agyi véráram
csökkenését, amely patkányoknál szubarachnoidális
hemorrhage következménye, valamint csökkenti a MAP-ot ná-
triumhiányos selyemmajmokban orális adagolás esetén (Nature
365: 759-761 (1993)). Hasonló hatást fejt ki egy ET an-
tagonista az artériás calibera-n, mint azt az utóbbi időkben leír-
ták (Biochem, Biophys. Res. Comm., 195: 969-75 (1993)).

Egy ET-A receptor antagonistá csökkenti a colitis-es pat-
kány modellnél a károsodást (EUR. J. Pharmacol. 1996, 309,
261-269) és megelőzi az ischemiás-reperfúziós sérüléseket vese



transzplantációnál (Transplant Int 1996, 9, 201-207). Az ET antagonisták alkalmazását javasolták angina, pulmonáris hypertenzió, Raynaud-féle betegség és migrén kezelésénél is (Drugs 1996, 51, 12-27). Rosszindulatú növekedési elváltozásoknál az ET és annak növekedést elősegítő hatását legjobban prosztatara k esetében jellemezték (Nature Medicine 1995, 1, 944-949), ahol az ET mint az oszteoblaszt csontsérülés modulátora hat (Urology 53:1063-1069, 1999).

Ezen eredmények és más publikációk alapján, amelyek megvilágítják az ET/ET-A receptor kötések szerepét a betegségek-nél, valamint azon ismertet alapján, hogy az ET/ET-A receptor kötés blokkolása az endothelin-indukált betegségek javulását vagy megfordítását eredményezi, azok a szerek, amelyek antagonizálják az ET/ET-A receptor kötési aktivitást - ezeket nevezzük ET-A receptor antagonistáknak - igen előnyösen alkalmazhatók számos terápiás területen.

A találmány egyik kiviteli formájánál az endothelin ET-A receptor antagonista terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmasak csont metasztázisok (áttétek) gátlására.

A találmány egy másik kiviteli formájánál az endothelin ET-A receptor antagonista hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmasak új csont metasztázisok megelőzésére.

A találmány egy másik kiviteli formájánál az endothelin ET-A receptor antagonista hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmasak áttétek növekedésének gátlására.

A találmány egy másik kiviteli formájánál az endothelin ET-A receptor antagonistá hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmasak betegeknek csontvesztés gátlására.

A találmány egy további kiviteli formájánál az endothelin ET-A receptor antagonistá hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmasak betegeknek csontátalakulás gátlására.

A találmány egy másik kiviteli formájánál az endothelin ET-A receptor hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmasak rákkal összefüggő fájdalmak csökkentésére.

A találmány egy további kiviteli formájánál a gyógyszerkészítmények az endothelin ET-A receptor antagonistát adott esetben egy társ terápiás szerrel kombinációban tartalmazzák a fenti betegségek kezelésénél való alkalmazásra.

Az 1. ábrán bemutatjuk az interleukin 6 (IL-6) szintet a placeboval vagy 2,5 mg, illetve 10 mg ABT-627 anyaggal kezelt betegeknek.

A 2. ábrán bemutatjuk egy prosztata specifikus antigén (PSA) szintjét placeboval vagy 2,5 mg, illetve 10 mg ABT-627 anyaggal kezelt egyedeknek.

A 3. ábrán bemutatjuk a VAS értékelési szinteket, ami összefüggésben van a fájdalom megítélésével, placeboval vagy 2,5 mg, illetve 10 mg ABT-627 anyaggal kezelt egyedeknek.

A 4. ábrán bemutatjuk a térhálósított N-telopeptidek (degradáció) mennyiségét placeboval vagy 10 mg ABT-627 anyaggal kezelt egyedeknek.

Az 5. ábrán bemutatjuk a csont alkalikus foszfatáz (BAP) (képződés) mennyiségét placeboval vagy 10 mg ABT-627 anyaggal kezelt egyedeknél.

A 6. ábrán bemutatjuk a csontváz érintettségének mértékét placeboval vagy 10 mg ABT-627 anyaggal kezelt egyedeknél.

A 7. ábrán bemutatjuk a savanyú foszfatáz szintet placeboval vagy 10 mg ABT-627 anyaggal kezelt egyedeknél.

A találmányunk tehát endothelin receptor antagonisták alkalmazására vonatkozik. Az endothelinek egy peptidcsalád, ezeket főleg az endotheliális sejtek állítják elő és azokból szabadulnak fel. Az "endotelin" kifejezés homológ 21-aminosavat tartalmazó peptidekre vonatkozik, amelyek három különböző izoformában fordulnak elő: ET-1, ET-2 és ET-3.

Az "endothelin ET-A receptor antagonist" kifejezés olyan vegyületekre vonatkozik, amelyek szelektív módon antagonizálják az ET-A receptort vagy olyan vegyületekre, amelyek nem szelektív módon antagonizálják az ET-A receptort. Ez utóbbi típusra példa az a vegyület, amely az ET-A receptort, valamint az ET-B receptort egyaránt antagonizálja.

A "primer daganat" kifejezés olyan rákos daganatra vonatkozik egy adott szövetben, amely időben vagy a kialakulás sorrendjében első. A primer rákos daganatok közé tartoznak a következő daganatok: emlő, proszata, tüdő, vese, pajzsmirigy, agy, szív, bél, petefészek, myeloma, lymphoma, sarcoma és osteosarcoma.

A "rákkal összefüggő fájdalom" kifejezés olyan fájdalmat jelent, amely a daganat szövetbe történő közvetlen terjedésével vagy növekedésével kapcsolatos, ez a szövet lehet például a

csont vagy ideg továbbá, a fádalom, amely a daganat szétterjedésének vagy növekedésének következménye, így például a rák eróziója vagy káros anyagok szekréciója miatt jön létre továbbá például a csökkent véráram által közvetített ischemia, azaz csökkent véráram által közvetített fájdalom.

Közelebbről, a találmány szerinti megoldásnál (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk - a képletben

R jelentése $-(CH_2)_m-W$;

Z jelentése $-C(R_{18})(R_{19})-$ vagy $-C(O)-$;

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxialkil-, alkoxikarbonilalkil-, hidroxialkil-, halogénalkil-, halogénalkoxialkil-, alkoxialkoxialkil-, tioalkoxialkoxialkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aminokarbonilalkil-, alkilamino-karbonilalkil-, dialkilaminokarbonilalkil-, aminokarbonilalkenil-, alkilaminokarbonilalkenil-, dialkilaminokarbonilalkenil-, hidroxialkenil-, aril-, arilalkil-, ariloxialkil-, arilalkoxialkil-, (N-alkanoil-N-alkil)aminoalkil-, alkilszulfonilamidoalkil-, heterociklusos-, (heterociklusos)alkil-, vagy $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}$ - csoport,

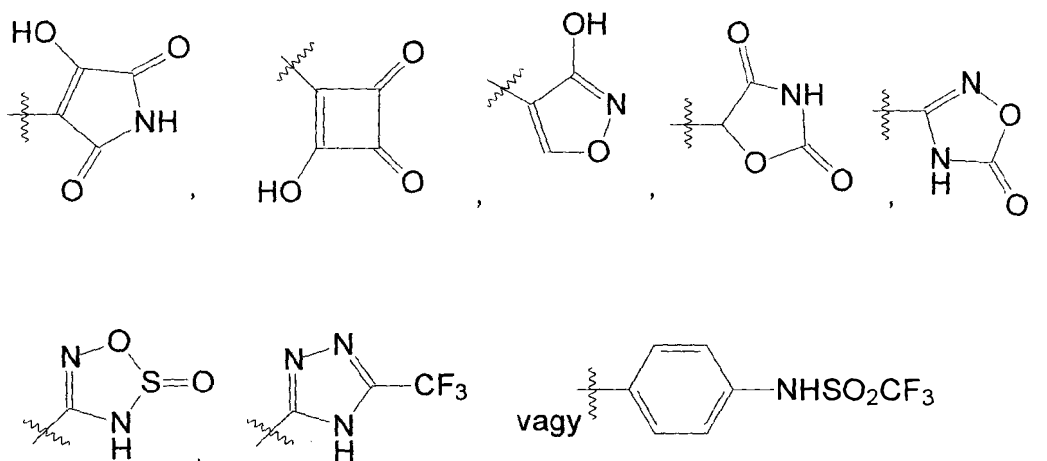
azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_2 közül egy vagy mindkettő hidrogénatomtól eltérő;

R_3 jelentése $R_4-C(O)-R_5-$, $R_4-R_{5a}-$, $R_4-C(O)-R_5-N(R_6)-$, $R_6-S(O)_2-R_7-$, $R_{26}-S(O)-R_{27}-$, $R_{22}-O-C(O)-R_{23}$, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-, arilalkil-, ariloxialkil-, heterociklusos-, (heterociklusos)alkil-, alkoxialkil-, alkoxialkoxialkil- vagy $R_{13}-C(O)-CH(R_{14})-$;

- R_4 és R_6 jelentése egymástól függetlenül $-(R_{11})(R_{12})N-$, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-, arilalkil-, heterociklusos-, (heterociklusos)alkil-, alkoxialkil-, hidroxialkil-, halogénalkil-, halogénalkenil-, halogénalkoxialkil-, halogénalkoxi-, alkoxihalogénalkil-, alkilaminoalkil-, dialkilaminoalkil-, alkoxi-, vagy (a) általános képletű csoport,
- R_5 jelentése kovalens kötés-, alkilén-, alkenilén-, $-N(R_{20})-R_8-$, $-R_{8a}-N(R_{20})-R_8-$, $-O-R_9-$ vagy $R_{9a}-O-R_9-$;
- R_6 jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, aril- vagy arilalkil-;
- R_7 jelentése kovalens kötés-, alkilén-, alkenilén-, $-N(R_{21})-R_{10}-$, vagy $-R_{10a}-N(R_{21})-R_{10}-$;
- R_8 jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_9 jelentése alkilén-;
- R_{10} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxi-alkilalkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-, heterociklusos-, arilalkil-, (heterociklusos) alkil-, hidroxialkil-, alkoxi-, aminoalkil-, trialkilaminoalkil-, alkilaminoalkil-, dialkilaminoalkil-, vagy karboxialkil-csoport,
- R_{13} jelentése amino-, alkilamino- vagy dialkilamino-;
- R_{14} jelentése aril- vagy $R_{15}-C(O)-$;
- R_{15} jelentése amino-, alkilamino- vagy dialkilamino-;
- R_{16} jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, aril- vagy dialkilamino-;

- R_{17} jelentése rövid szénláncú alkil-;
- R_{18} és R_{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil-;
- R_{20} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, cikloalkil- vagy cikloalkilalkil-csoport;
- R_{21} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, aril- vagy arilalkil-csoport;
- R_{22} jelentése karboxi-védőcsoport vagy heterociklusos csoport;
- R_{23} jelentése kovalens kötés, alkilén-, alkenilén- vagy $-N(R_{24})-R_{25}$;
- R_{24} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil-;
- R_{25} jelentése alkilén-;
- R_{26} jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-, arilalkil-, heterociklusos-, (heterociklusos)alkil-, alkoxialkil- vagy alkoxiszubsztituált halogénalkil-csoport;
- R_{27} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_{5a} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_{7a} jelentése alkilén-;
- R_{8a} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_{9a} jelentése alkilén-;
- R_{10a} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_{aa} jelentése aril- vagy arilalkil-;
- R_{bb} jelentése hidrogénatom vagy alkanoil-;
- R_{cc} jelentése alkilén-;

- m értéke 0-6;
 n értéke 0 vagy 1;
 z értéke 0-5;
 E jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil- vagy arilalkil-;
 G jelentése hidrogénatom vagy karboxi-védőcsoport; és
 W jelentése $-C(O)_2-G$; $-PO_3H_2$, $-P(O)(OH)(E)$, $-CN$, $-C(O)NHR_{17}$, alkilaminokarbonil-, dialkilaminokarbonil-, tetrazolil-, hidroxil-, alkoxil-, szulfonamido-, $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$, $S(O)_2NHC(O)R_{16}$,



vagy a fenti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Egy előnyös kiviteli formánál az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (II) általános képletű vegyületet alkalmazzuk - amely képletben R_2 , R és R_1 szubsztituensek a transz-

transz kapcsolatban vannak, és Z, n, R, R₁, R₂ és R₃ jelentése a fenti.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek endothelin antagonisták, különösen ET_A-szelektív endothelin antagonisták.

Egy másik előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletű vegyületekben n értéke 0 és Z jelentése -CH₂- csoport.

Egy további előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 1 és Z jelentése -CH₂- csoport.

Egy további előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0 és Z jelentése -CH₂- csoport és R₃ jelentése R₄-C(O)-R₅-, R₆-S(O)₂-R₇- vagy R₂₆-S(O)-R₂₇ általános képletű csoport, ahol R₄, R₅, R₆, R₇, R₂₆ és R₂₇ jelentése a fenti.

Egy további előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0 és Z jelentése -CH₂- csoport és R₃ jelentése alkoxialkil- vagy alkoxialkoxialkil-csoport.

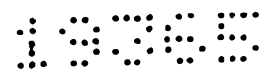
Egy még előnyösebb kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0 és Z jelentése -CH₂- csoport, R₃ jelentése R₄-C(O)-R₅- csoport, ahol R₄ jelentése a fenti (R₁₁)(R₁₂)N- csoport és R₅ jelentése alkilén- vagy R₃ jelentése R₆-S(O)₂-R₇- vagy R₂₆-S(O)-R₂₇, R₇ jelentése alkilén-, R₂₇ jelentése alkilén- és R₆ és R₂₆ jelentése a fenti.

Egy további még előnyösebb kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, Z jelentése -CH₂- csoport és R₃ jelentése R₄-C(O)-N(R₂₀)-R₈ vagy R₆-S(O)₂-N(R₁₂₁)-R₁₀-, ahol R₈ és R₁₀ jelentése alkilén-, és R₄, R₆, R₂₀ és R₂₁ jelentése a fenti.

Egy további még előnyösebb kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, R jelentése tetrazolil- vagy $-C(O)_2-G$ csoport, ahol G jelentése hidrogénatom vagy egy karboxi-védőcsoport, vagy R jelentése tetrazolilcsoport vagy R jelentése $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$ csoport, ahol R_{16} jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil- vagy arilcsoport, Z jelentése $-CH_2-$, R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül (i) rövid szénláncú alkil-, (ii) cikloalkil-, (iii) szubsztituált aril-, ahol az arilcsoport fenil-, egy, két vagy három valamely következő egymástól függetlenül megválasztott szubsztituenssel szubsztituálva: rövid szénláncú alkil-, alkoxi-, halogénatom, alkoxialkoxi- vagy karboxialkoxi-csoport, (iv) szubsztituált vagy szubsztituálatlan heterociklusos csoport, (v) alkenil-, (vi) heterociklusos (alkil)-, (vii) arilalkil-, (viii) ariloxialkil-, (ix) (N-alkanoil-N-alkil)aminoalkil- vagy (x) alkilszulfonilamidoalkil-csoport és R_3 jelentése $R_4C(O)-R_5-$, ahol R_4 jelentése $(R_{11})(R_{12})N$, ahol R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, aril-, arilakil-, heterociklusos-, hidroxialkil-, alkoxi-, aminoalkil- vagy trialkilaminoalkil-csoport, és R_5 jelentése alkilén-, vagy R_3 jelentése $R_4-C(O)-N(R_{20})-R_8-$ vagy $R_6-S(O)_2-N(R_{21})-R_{10}$ csoport, ahol R_4 jelentése rövid szénláncú rövid szénláncú alkil-, aril-, alkoxi-, alkilamino-, ariloxi- vagy arilalkoxi- és R_6 jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, aril- vagy arilalkil-, R_8 és R_{10} jelentése alkilén- és R_{20} és R_{21} jelentése rövid szénláncú alkil- vagy R_3 jelentése $R_6-S(O)_2-R_7-$ vagy $R_{26}-S(O)-R_{27}-$, ahol R_6 jelentése rövid szénláncú alkil- vagy halogénalkil-, R_7 jelentése

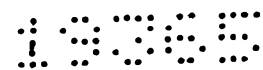
alkilén-, R_{26} jelentése rövid szénláncú alkil-, és R_{27} jelentése alkilénecsoport.

Egy további még előnyösebb kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletű vegyületben n értéke 0, R jelentése $-C(O)_2G$, ahol G jelentése hidrogénatom vagy karboxil-
-védőcsoport, tetrazolil- vagy $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$, ahol R_{16} jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil- vagy aril-, Z jelentése $-CH_2-$, R jelentése (i) rövid szénláncú alkil-, (ii) alkenil-, (iii) alkoxialkil-, (iv) cikloalkil-, (v) fenil-, (vi) piridil-, (vii) furanil-, (viii) szubsztituált vagy szubsztituálatlan 4-metoxifenil-, 4-fluorfenil-, 3-fluorfenil-, 4-etoxifenil-, 4-etilfenil-, 4-metilfenil-, 4-trifluormetilfenil-, 4-pentafluoretilfenil-, 3-fluor-4-metoxifenil-, 3-fluor-4-etoxifenil-, 2-fluorfenil-, 4-metoximetoxifenil-, 4-hidroxifenil-, 4-t-butilfenil-, 1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil- vagy dihidrobenzofuranil-csoport ahol a szubsztituens jelentése alkoxi-, alkoxialkoxi- vagy karboxialkoxi-, (ix) heterociklusos (alkil)-, (x) arilalkil-, (xi) ariloxialkil-, (xii) (N-alkanoil-N-alkil)aminoalkil- vagy (xiii) alkilszulfonilamidoalkil-, R_2 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1,3-benzodioxolil-, 7-metoxi-1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil-, 8-metoxi-1,4-benzodioxanil-, dihidrobenzofuranil-, benzofuranil-, 4-metoxifenil-, dimetoxifenil-, fluorfenil- vagy difluorfenil-csoport és R_3 jelentése $R_4C(O)-N(R_{20})-R_8$ - vagy $R_6-S(O)_2-N(R_{21})-R_{10}$ - ahol R_8 és R_{10} jelentése alkilén-, R_{20} és R_{21} jelentése rövid szénláncú alkil-, R_4 jelentése rövid szénláncú alkil-, aril-, alkoxi-, alkilamino-, ariloxi- vagy arilalkoxi- és R_6 jelentése rövid szén-



láncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, aril- vagy arilalkil-
-csoport.

Egy további még előnyösebb kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, R jelentése $-C(O)_2-G$, ahol G jelentése hidrogénatom vagy karboxil-védőcsoport, tetrazolil- vagy $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$ ahol R_{16} jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil- vagy aril-, Z jelentése $-CH_2-$, R_1 jelentése (i) rövid szénláncú alkil-, (ii) alkenil-, (iii) alkoxialkil-, (iv) cikloalkil-, (v) fenil-, (vi) piridil-, (vii) furanil-, (viii) szubsztituált vagy szubsztituálatlan 4-metoxifenil-, 4-fluorfenil-, 3-fluorfenil-, 4-etoxifenil-, 4-etilfenil-, 4-metilfenil-, 4-trifluormetilfenil-, 4-pentafluoretilfenil-, 3-fluor-4-metoxifenil-, 3-fluor-4-etoxifenil-, 2-fluorfenil-, 4-metoximetoxifenil-, 4-hidroxifenil-, 4-terc-butilfenil-, 1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil- vagy dihidrobenzofuranil-csoport, ahol a szubsztituens jelentése alkoxi-, alkoxialkoxi- vagy karboxialkoxi-, (ix) heterociklusos (alkil)-, (x) arilalkil-, (xi) ariloxialkil-, (xii) (N-alkanoil-N-alkil)aminoalkil- vagy (xiii) alkilszulfonilamidoalkil-, R_2 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1,3-benzodioxolil-, 7-metoxi-1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil-, 8-metoxi-1,4-benzodioxanil-, dihidrobenzofuranil-, benzofuranil-, 4-metoxifenil-, dimetoxifenil-, fluorfenil- vagy difluorfenil-csoport és R_3 jelentése $R_4-C(O)-R_5$ ahol R_5 jelentése alkilén- és R_4 jelentése $(R_{11})(R_{12})N-$ ahol R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, aril-, arilalkil-, heterociklusos-, hidroxialkil-, alkoxi-, aminoalkil- vagy trialkilaminoalkil-csoport.



Egy további még előnyösebb kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, R jelentése $-C(O)_2-G$, ahol G jelentése hidrogénatom vagy karboxil-védőcsoport, tetrazolil- vagy $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$, ahol R_{16} jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil- vagy aril-, Z jelentése $-CH_2-$, R_{11} jelentése (i) rövid szénláncú alkil-, (ii) alkenil-, (iii) heterociklusos(alkil)-, (iv) ariloxialkil-, (v) arilalkil-, (vi) aril-, (vii) (N-alkanoil-N-alkil)aminoalkil- vagy (viii) alkilszulfonilamidoalkil-csoport, R_2 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1,3-benzodioxolil-, 7-metoxi-1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil-, 8-metoxi-1,4-benzodioxanil-, dihidrobenzofuranil-, benzofuranil-, 4-metoxifenil-, dimetoxifenil-, fluorfenil- vagy difluorfenil-csoport, ahol a szubsztituens jelentése rövid szénláncú alkil-, alkoxycsoport vagy halogénatom és R_3 jelentése $R_4-C(O)-R_5$ - ahol R_5 jelentése alkilén- és R_4 jelentése $(R_{11})(R_{12})N$ - ahol R_{11} jelentése rövid szénláncú alkil- és R_{12} jelentése aril-, arilalkil-, hidroxialkil-, alkoxi-, aminoalkil-, trialkilaminoalkil- vagy heterociklusos-csoport.

Egy további még előnyösebb kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, R jelentése $-C(O)_2-G$, ahol G jelentése hidrogénatom vagy karboxil-védőcsoport, tetrazolil- vagy $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$ - ahol R_{16} jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil- vagy aril-, Z jelentése $-CH_2-$ R_1 jelentése (i) rövid szénláncú alkil-, (ii) alkenil-, (iii) heterociklusos (alkil)-, (iv) ariloxialkil-, (v) arilalkil-, (vi) (N-alkanoil-N-alkil)aminoalkil- vagy (vii) alkilszulfonilamidoalkil-, (viii) fenil- vagy (ix) szubsztituált vagy szubsztituálatlan 4-metoxifenil-, 3-fluor-4-metoxifenil-, 3-fluorfenil-, 3-fluor-4-etoxi-

fenil-, 2-fluorfenil-, 4-metoximetoxifenil-, 1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil- vagy dihidrobenzofuranil-csoport, ahol a szubsztituens jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxi-, alkoxialkoxi- vagy karboxialkoxi-csoport, R_2 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1,3-benzodioxolil-, 7-metoxi-1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil-, 8-metoxi-1,4-benzodioxanil-, dihidrobenzofuranil-, 4-metoxifenil-, dimetoxifenil-, fluorfenil- vagy difluorfenil-csoport, ahol a szubsztituens jelentése rövid szénláncú alkil-, alkoxi- vagy halogénatom és R_3 jelentése $R_6-S(O)_2-N(R_{21})-R_{10}$ ahol R_{10} jelentése alkilén-, R_6 jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, aril- vagy arilalkil-csoport és R_{21} jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, aril- vagy arilalkil-csoport.

Egy további még előnyösebb kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, R jelentése $-C(O)_2-G$, ahol G jelentése hidrogénatom vagy karboxil-védőcsoport, tetrazolil- vagy $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$ ahol R_{16} jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil- vagy aril-, Z jelentése $-CH_2-$, R_1 jelentése (i) szubsztituált vagy szubsztituálatlan 4-metoxifenil-, 3-fluor-4-metoxifenil-, 3-fluorfenil-, 3-fluor-4-etoxifenil-, 4-metoximetoxifenil-, 1,3-benzodioxolil- vagy 1,4-benzodioxanil-csoport, ahol a szubsztituensek jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxi- vagy alkoxialkoxi-, (ii) rövid szénláncú alkil-, (iii) alkenil-, (iv) heterociklusos (alkil)-, (v) ariloxialkil-, (vi) arilalkil-, (vii) (N-alkanoil-N-alkil)-aminoalkil-, (viii) alkilszulfonilamidoalkil- vagy (ix) fenil-, R_2 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1,3-benzo-

dioxolil-, 7-metoxi-1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil-, 8-metoxi-1,4-benzodioxanil-, dihidrobenzofuranil-, 4-metoxifenil-, dimetoxifenil-, fluorfenil- vagy difluorfenil-csoport, ahol a szubsztituens jelentése rövid szénláncú alkil-, alkoxicsoport vagy halogénatom és R_3 jelentése alkoxikarbonil- vagy $R_6-S(O)_2-N(R_{21})-R_{10}$ - ahol R_{10} jelentése alkilén-, R_6 jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil- vagy halogénalkoxialkil- és R_{21} jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil- vagy halogénalkoxialkil-csoport.

Egy további még előnyösebb kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, R jelentése $-C(O)_2-G$, ahol G jelentése hidrogénatom vagy karboxil-védőcsoport, tetrazolil- vagy $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$ ahol R_{16} jelentése rövid szénláncú alkil- vagy halogénalkil-, Z jelentése $-CH_2-$ R_1 jelentése rövid szénláncú alkil-, alkenil-, heterociklusos (alkil)-, ariloxialkil-, arilalkil-, aril-, (N-alkanoil-N-alkil)aminoalkil- vagy alkilszulfonilamidoalkil-csoport, és R_3 jelentése $R_4-C(O)-R_5$ - ahol R_5 jelentése alkilén- és R_4 jelentése $(R_{11})(R_{12})N$ - ahol R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül alkil-, aril-, hidroxialkil-, alkoxi-, aminoalkil-, trialkilaminoalkil- vagy heterociklusos-csoport.

Egy további még előnyösebb kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, R jelentése $-C(O)_2-G$, ahol G jelentése hidrogénatom vagy karboxil-védőcsoport, tetrazolil- vagy $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$ ahol R_{16} jelentése rövid szénláncú alkil- vagy halogénalkil-, Z jelentése $-CH_2-$, R_1 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan 4-metoxifenil-, 4-fluorfenil-, 2-fluorfenil-, 4-metilfenil-, 4-trifluormetilfenil-, 4-

-pentafluoretilfenil-, 4-metoximetoxifenil-, 4-hidroxifenil-, 4-etilfenil-, 1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil- vagy dihidrobenzofuranil-csoport, ahol a szubsztituensek jelentése alkoxi-, alkoxialkoxi- vagy karboxialkoxi-, (ii) rövid szénláncú alkil-, (iii) alkenil-, (iv) heterociklusos (alkil)-, (v) ariloxi-alkil-, (vi) arilalkil-, (vii) (N-alkanoil-N-alkil)aminoalkil-, (viii) alkilszulfonilamidoalkil- vagy (ix) fenil-, R_2 jelentése 1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil-, dihidrobenzofuranil-, benzofuranil-, 4-metoxifenil-, dimetoxifenil-, fluorfenil- vagy difluorfenil-csoport és R_3 jelentése $R_4-C(O)-R_5$ - ahol R_5 jelentése alkilén- és R_4 jelentése $(R_{11})(R_{12})N$ -, ahol R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül rövid szénláncú alkil-, aril-, arilalkil-, hidroxialkil-, alkoxi-, aminoalkil-, trialkilaminoalkil- vagy heterociklusos-csoport.

Egy további még előnyösebb kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, R jelentése $-C(O)_2-G$, ahol G jelentése hidrogénatom vagy karboxil-védőcsoport, tetrazolil- vagy $-C(O)-NHS(O)_2R_{16}$ ahol R_{16} jelentése rövid szénláncú alkil- vagy halogénalkil-, Z jelentése $-CH_2-$, R_1 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan rövid szénláncú alkil-, alkenil-, heterociklusos (alkil)-, ariloxialkil-, arilalkil-, (N-alkanoil-N-alkil)aminoalkil-, alkilszulfonilamidoalkil-, fenil- vagy alkoxialkil-, R_2 jelentése 1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil-, dihidrobenzofuranil-, benzofuranil-, 4-metoxifenil-, dimetoxifenil-, fluorfenil- vagy difluorfenil-, és R_3 jelentése $R_4-C(O)-R_5$ - ahol R_5 jelentése alkilén- és R_4 jelentése $(R_{11})(R_{12})N$ - általános képletű csoport, ahol R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül rövid szénláncú alkil-, aril-, arilalkil-,

hidroxialkil-, alkoxi-, aminoalkil-, trialkilaminoalkil- vagy heterociklusos-csoport.

Egy még igen előnyösebb kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, R jelentése $-C(O)_2-G$, ahol G jelentése hidrogénatom vagy karboxil-védőcsoport, Z jelentése $-CH_2-$, R_1 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan 4-metoxifenil-, 4-fluorfenil-, 2-fluorfenil-, 4-metilfenil-, 4-trifluormetilfenil-, 4-pentafluoretilfenil-, 4-metoximetoxifenil-, 4-hidroxifenil-, 4-etilfenil-, 1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil- vagy dihidrobenzofuranil-csoport, ahol a szubsztituensek jelentése alkoxi-, alkoxialkoxi- vagy karboxialkoxi-, R_2 jelentése 1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil-, dihidrobenzofuranil-, benzofuranil-, 4-metoxifenil-, dimetoxifenil-, fluorfenil- vagy difluorfenil-, és R_3 és R_4 jelentése $-C(O)-R_5-$ ahol R_5 jelentése alkilén- és R_4 jelentése $(R_{11})(R_{12})N-$ ahol R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül rövid szénláncú alkilcsoport.

Egy további igen előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, R jelentése $-C(O)_2-G$, ahol G jelentése hidrogénatom vagy karboxil-védőcsoport, Z jelentése $-CH_2-$, R_1 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan 4-metoxifenil-, 4-fluorfenil-, 2-fluorfenil-, 4-metilfenil-, 4-trifluormetilfenil-, 4-pentafluoretilfenil-, 4-metoximetoxifenil-, 4-hidroxifenil-, 4-etilfenil-, 1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil- vagy dihidrobenzofuranil-csoport, ahol a szubsztituensek jelentése alkoxi-, alkoxialkoxi- vagy karboxialkoxi-, R_2 jelentése 1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil-, dihidrobenzofuranil-, benzofuranil-, 4-metoxifenil-,

dimetoxifenil-, fluorfenil- vagy difluorfenil-, és R_3 jelentése $R_4-C(O)-R_5$ - általános képletű csoport, ahol R_5 jelentése alkilén- és R_4 jelentése $(R_{11})(R_{12})N$ - ahol R_{11} jelentése rövid szénláncú alkil- és R_{12} jelentése arilcsoport.

Egy további igen előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, R jelentése $-C(O)_2-G$, ahol G jelentése hidrogénatom vagy karboxil-védőcsoport, Z jelentése $-CH_2-$, R_1 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan 4-metoxifenil-, 3-fluor-4-metoxifenil-, 3-fluorfenil-, 2-fluorfenil-, 3-fluor-4-etoxifenil-, 4-metoximetoxifenil-, 1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil- vagy dihidrobenzofuranil-csoport, ahol a szubsztituensek jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxi-, alkoxialkoxi- vagy karboxialkoxi-csoport, R_2 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1,3-benzodioxolil-, 7-metoxi-1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil-, 8-metoxi-1,4-benzodioxanil-, dihidrobenzofuranil-, 4-metoxifenil-, dimetoxifenil-, fluorfenil- vagy difluorfenil-csoport, ahol a szubsztituensek jelentése rövid szénláncú alkil-, alkoxics csoport vagy halogénatom és R_3 jelentése is $R_6-S(O)_2-N(R_{21})-R_{10}$ - ahol R_{10} jelentése alkilén-, R_6 jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil- vagy halogénalkoxialkil- és R_{21} jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil- vagy alkoxialkil-csoport.

Egy további igen előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, R jelentése $-C(O)_2-G$, ahol G jelentése hidrogénatom vagy karboxil-védőcsoport, Z jelentése $-CH_2-$, R_1 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan 4-metoxifenil-, 3-fluor-4-metoxifenil-, 3-fluorfenil-, 2-fluor-

fenil-, 3-fluor-4-etoxifenil-, 4-metoximetoxifenil-, 1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil- vagy dihidrobenzofuranil-csoport, ahol a szubsztituens jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxi-, alkoxialkoxi and karboxialkoxi-, R_2 jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan 1,3-benzodioxolil-, 7-metoxi-1,3-benzodioxolil-, 1,4-benzodioxanil-, 8-metoxi-1,4-benzodioxanil-, dihidrobenzofuranil-, 4-metoxifenil-, dimetoxifenil-, fluorfenil- vagy difluorfenil-csoport, ahol a szubsztituensek jelentése rövid szénláncú alkil-, alkoxicsoprt vagy halogénatom és R_3 jelentése $R_4-C(O)-R_5$ - ahol R_5 jelentése alkilén- és R_4 jelentése $(R_{11})(R_{12})-N$, ahol R_{11} jelentése alkil-, és R_{12} jelentése aril-, aminoalkil-, trialkilaminoalkil- vagy heterociklusos-csoport.

Egy további igen előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, R jelentése $-C(O)_2-G$, ahol G jelentése hidrogénatom vagy karboxil-védőcsoport, Z jelentése $-CH_2-$, R_1 jelentése rövid szénláncú alkil-, alkenil-, heterociklusos (alkil)-, ariloxialkil-, arilalkil-, aril-, (N-alkanoil-N-alkil)aminoalkil- vagy alkilszulfonilamidoalkil-, és R_3 jelentése $R_4-C(O)-R_5$ - ahol R_5 jelentése alkilén és R_4 jelentése $(R_{11})(R_{12})-N$, ahol R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül alkil-, aril-, hidroxialkil-, alkoxi-, aminoalkil-, trialkilaminoalkil- vagy heterociklusos-csoport, azzal a megkötéssel, hogy R_{11} és R_{12} közül az egyik, jelentése alkilcsoport.

Egy további igen előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, Z jelentése $-CH_2-$ és R_3 jelentése $R_4-C(O)-R_5$, ahol R_4 jelentése valamely fentiek szerinti $(R_{11})(R_{12})-N$ - csoport és R_5 jelentése alkilén-csoport.

Egy további igen előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, Z jelentése $-\text{CH}_2-$, R_1 jelentése rövid szénláncú alkil- és R_3 jelentése $R_4-\text{C}(\text{O})-R_5$, ahol R_4 jelentése valamely fentiek szerinti $(R_{11})(R_{12})-\text{N}-$ csoport és R_5 jelentése alkilénecsoport.

Egy további igen előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, Z jelentése $-\text{CH}_2-$, R_1 jelentése alkenil- és R_3 jelentése $R_4-\text{C}(\text{O})-R_5$, ahol R_4 jelentése valamely fentiek szerinti $(R_{11})(R_{12})-\text{N}-$ csoport és R_5 jelentése alkilénecsoport.

Egy további igen előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, Z jelentése $-\text{CH}_2-$, R_1 jelentése heterociklusos alkil- és R_3 jelentése $R_4-\text{C}(\text{O})-R_5$, ahol R_4 jelentése valamely fentiek szerinti $(R_{11})(R_{12})-\text{N}-$ csoport és R_5 jelentése alkilénecsoport.

Egy további igen előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, Z jelentése $-\text{CH}_2-$, R_1 jelentése ariloxialkil- és R_3 jelentése $R_4-\text{C}(\text{O})-R_5$, ahol R_4 jelentése valamely fentiek szerinti $(R_{11})(R_{12})-\text{N}-$ csoport és R_5 jelentése alkilénecsoport.

Egy további igen előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, Z jelentése $-\text{CH}_2-$, R_1 jelentése arilalkil- és R_3 jelentése $R_4-\text{C}(\text{O})-R_5$, ahol R_4 jelentése valamely fentiek szerinti $(R_{11})(R_{12})-\text{N}-$ csoport és R_5 jelentése alkilénecsoport.

Egy további igen előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, Z jelentése $-\text{CH}_2-$, R_1 jelentése aril- és R_3 jelentése $R_4-\text{C}(\text{O})-R_5$, ahol R_4 jelentése valamely

fentiek szerinti $(R_{11})(R_{12})$ -N- csoport és R_5 jelentése alkilénecsoport.

Egy további igen előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, Z jelentése $-\text{CH}_2-$, R_1 jelentése (N-alkanoil-N-alkil)aminoalkil- és R_3 jelentése $R_4-\text{C}(\text{O})-R_5$, ahol R_4 jelentése valamely fentiek szerinti $(R_{11})(R_{12})$ -N- csoport és R_5 jelentése alkilénecsoport.

Egy további igen előnyös kiviteli formánál az (I) vagy (II) általános képletben n értéke 0, Z jelentése $-\text{CH}_2-$, R_1 jelentése alkilszulfonilamidoalkil- és R_3 jelentése $R_4-\text{C}(\text{O})-R_5$, ahol R_4 jelentése valamely fentiek szerinti $(R_{11})(R_{12})$ -N- csoport és R_5 jelentése alkilénecsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek egy különösen előnyös képviselője a (III) képletnek megfelelő vegyület, ezt ABT-627 jelű vegyületként is ismerjük.

Az (I), (II) és (III) képletnek megfelelő vegyületek előállítása például a következő szabadalmi bejelentésekben van ismertetve: US 09/048 955 számú szabadalmi bejelentés, benyújtás dátuma: 1998. március 27., US 08/794 506 számú szabadalmi bejelentés, benyújtás dátuma: 1997. február 4., US 08/600 625 számú szabadalmi bejelentés, benyújtás dátuma: 1996. február 13., US 08/497 998 számú szabadalmi bejelentés, benyújtás dátuma: 1995. augusztus 2., US 08/442 575 számú szabadalmi bejelentés, benyújtás dátuma: 1995. május 30., US 08/334 717 számú szabadalmi bejelentés, benyújtás dátuma: 1994. november 4., US 08/293 349 számú szabadalmi bejelentés, benyújtás dátuma: 1994. augusztus 19.



További alkalmas endothelin ET-A receptor antagonistaként alkalmazhatók például a következő szabadalmi leírásokban ismertetett vegyületek US 6 048 893, 6 017 951 és 5 998 468.

A "gátol" kifejezés magába foglalja a betegség kifejlődésének vagy súlyosságának megelőzését, gátlását, korlátozását, lassítását, leállítását, továbbá a már meglévő tünetek fékentartását és/vagy kezelését. A találmány szerinti gyógyszerkészítményekkel végzett kezelés lehet gyógyászati és/vagy profilaktikus kezelés.

A találmány szerinti vegyületekkel végzett kezelést egyaránt alkalmazhatjuk férfiaknál és nőknél, különösen előnyösen azonban férfiaknál, még előnyösebben prosztatatarák kezelésére alkalmazzuk.

Az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek rák kezelésére való alkalmasságát a következő irodalmi helyen leírtak szerint vizsgáltuk: J. Clin. Invest. 87 1867 (1991). A rákos daganatok típusa primer daganat volt, így emlő, prosztatata, tüdő, pajzsmirigy, myeloma, lymphoma, sarcoma, osteosarcoma, valamint petefészek daganat.

A találmány szerinti készítmények nocicepció (fájdalomérzet) csökkentésére való alkalmasságát a következő irodalmi helyen leírtak szerint vizsgáltuk: J. Pharmacol. Exp. Therap. 271 156 (1994).

A találmány szerinti alkalmazásnál a vegyületeket alkalmazhatjuk sók, így szervetlen vagy szerves savakkal alkotott sóik formájában is. Az ilyen savak közé tartoznak a korlátozás szándéka nélkül a következők: acetát, adipát, alginát, citrát, aszpartát, benzoát, benzolszulfonát, biszulfát, butirát, kamforát,

kámforszulfonát, diglükonát, ciklopentánpropionát, dodecilszulfát, etánszulfonát, glükohoheptanoát, glicerofoszfát, hemiszulfát, heptanoát, hexanoát, fumarát, hidroklorid, hidrobromid, hidrojodid, 2-hidroxi-etánszulfonát, laktát, maleát, metánszulfonát, nikotinát, 2-naftalinszulfonát, oxalát, pamoát, pektinát, perszulfát, 3-fenilpropionát, pikrát, pivalát, propionát, szukcinát, tartrát, tiocianát, p-toluolszulfonát vagy undekanoát. A bázikus nitrogéntartalmú csoportok kvaternizálva is lehetnek, erre alkalmas szerek például a következők: rövid szénláncú alkil-halogenidek, így metil-, etil-, propil- és butil-kloridok, bromidok jodidok; dialkil-szulfátok, így dimetil-, dietil-, dibutil- és diamil-szulfátok, hosszú szénláncú halogenidek, így decil, lauril, mirisztil vagy sztearil-kloridok, bromidok és jodidok, aralkil-halogenidek, így benzil- vagy fenetil-bromidok, stb. Ezekkel vízben vagy olajban oldható vagy diszpergálható termékeket tudunk előállítani.

A gyógyszerészetileg elfogadható sók előállításához például a következő savak alkalmazhatók: szervetlen savak, így sósav, kénsav vagy foszforsav, továbbá szerves savak, így oxálsav, maleinsav, borostyánkősav vagy citromsav.

A bázikus addíciós sókat előállíthatjuk in situ a végső izolációs és tisztítási lépés során vagy kialakíthatjuk őket külön úgy, hogy a karbonsav funkciós csoportot az alkalmas bázissal, így például a gyógyszerészetileg elfogadható fém kation hidroxid, karbonát vagy hidrogén-karbonát sójával reagáltatjuk vagy ammóniával vagy egy szerves primer, szekunder vagy tercier aminnal reagáltatjuk. Az ilyen gyógyszerészetileg elfogadható sók közé tartoznak a korlátozás szándéka nélkül a következők-

kel alkotott sók: kationok, így alkáli- vagy földalkálifémek kationjai, így nátrium, lítium, kálium, kalcium, magnézium, alumínium, stb., továbbá a nem toxikus ammónium, kvaterner ammónium és amin kationok, így a korlátozás szándéka nélkül ammónium, tetrametil-ammónium, tetraetil-ammónium, metilamin, dimetilamin, trimetilamin, trietilamin, etilamin, stb. A bázikus addíciós sók kialakítására alkalmas további szerves aminok lehetnek például dietilamin, etiléndiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin, stb.

Az (I), (II) és (III) képletnek megfelelő vegyületek alkalmasak embereknel vagy más emlősöknél az endothelin antagonizálására. A napi teljes dózis egyetlen vagy több részre osztva lehet például 0,001-1000 mg/kg, általában 0,1-100 mg/kg orális adagolásnál vagy 0,01-10 mg/kg parenterális adagolásnál. A dózis egység készítmények ezeket a mennyiségeket több rész dózisban is tartalmazhatják, amik a napi dózist kiadják.

A gyógyszerkészítményeket a szakterületen ismert módon állítjuk elő. A hatóanyag mennyisége, amely a hordozóval elkeverve alkotja a dózist, függ a kezelni kívánt betegről és az adagolás módjától.

Nyilvánvaló azonban, hogy egy adott betegnél a felhasználásra kerülő specifikus dózis különböző faktoroktól függ, így az adott vegyület hatásosságától, a beteg korától, testtömegétől, általános egészségi állapotától, nemétől, az étrendtől, az adagolás idejétől, az adagolás módjától, a kiválasztás sebességétől, a hatóanyag kombinációjától, valamint az adott betegség súlyosságától.

A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk orálisan, bukkálisan, parenterálisan, nyelv alatt, inhalálással, rektálisan vagy topikálisan, egység dózis készítményekben, amelyek a szokásos, nem toxikus, gyógyszerészetileg elfogadható hordozókat, adjuvánsokat, vivőanyagokat tartalmazzák szükség szerint. A topikális adagolás magába foglalja a transzdermális adagolást is, ezek lehetnek transzdermális tapaszok vagy iontoforézisos eszközök. A parenterális kifejezés magában foglalja a szubkután, intravénás, intramuszkuláris, intrasternális injekciókat, továbbá a transzkután, intradermális vagy infúziós módszereket.

Az injekciós készítmények lehetnek például steril vizes vagy olajos szuszpenziók, ezeket ismert módon állítjuk elő alkalmas diszpergáló- vagy nedvesítőszerrel és szuszpendálószerrel. A steril, injekciózható készítmény lehet steril injekciózható oldat vagy szuszpenzió, amelyet nem toxikus, parenterálisan elfogadható hígítóval vagy oldószerrel állítunk elő, ez lehet például 1,3-propándiollal készült oldat. Az elfogadható hordozók és oldószerek közé tartoznak a víz, Ringer-féle oldat, valamint az izotóniás nátrium-klorid oldat. Továbbá, alkalmazhatunk steril, fixált olajokat is oldószerként vagy szuszpendálószerként. Erre a célra bármilyen fixált olaj alkalmazható, így például szintetikus mono- vagy digliceridek. Az injekció készítményeknél alkalmazhatunk továbbá zsírsavakat, így például olajsavat.

A rektális adagolásra alkalmas kúpokat úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot alkalmas, nem irritáló excipiensekkel, így például kakaóvajjal és valamely, szobahőmérsékleten szilárd,

de a rektum hőmérsékletén megolvadni képes polietilén-glikollal keverjük el.

Az orális adagolásra alkalmas szilárd dózis forma lehet kapszula, tablettá, pirula, por vagy granulátum. Ezen szilárd dózis egységeknél a hatóanyagot elkeverhetjük legalább egy inert hígítóval, ez lehet például szacharóz, laktóz vagy keményítő. Ezek általában tartalmazhatnak még további anyagokat is, ilyenek például a csúsztatóanyagok, például magnézium-sztearát. Kapszulák, tabletták és pirulák esetében a dózis forma tartalmazhat még pufferanyagot és a tablettákat és pirulákat enterális bevonattal elláthatjuk.

Az orális adagolásra alkalmas folyékony dózis formák lehetnek emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok, valamint elixírek, ezek inert hígítóanyagokat, például vizet tartalmaznak. A készítmények tartalmazhatnak még további adjuvánsokat, így például nedvesítőszeret, emulgeáló és szuszpendálószeret, édesítő-, íz- és illatanyagokat.

A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk továbbá liposzómák formájában is. Mint az a szakterületen ismert a liposzómákat általában foszfolipidekből vagy más lipid anyagból származtatjuk. A liposzómák egy vagy többretegű, lamellás szerkezetű, hidratált, folyékony kristály formájúak, ezeket víz közegben diszpergáljuk. Bármilyen nem toxikus, fiziológiailag elfogadható és metabolizálható, liposzóma kialakítására képes lipid alkalmazható. A találmány szerinti liposzóma formájú készítmények tartalmazhatnak még a találmány szerinti vegyületeken túl stabilizálóanyagokat, konzerválóanyagokat, excipienseket, stb. Az előnyös lipidek a foszfolipidek és

foszfatidilkolinok (lecitinek), mindkettő lehet természetes vagy szintetikus eredetű.

A liposzómák kialakítására szolgáló eljárások a szakterületen ismertek (például Prescott, Methods in Cell Biology, XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), 33 et seq.)

Egy találmány szerinti szilárd dózis egység, például tabletta vagy kapszula például a következőket tartalmazza:

találmány szerinti vegyület	35 t%
keményítő, előgélesített, NF	50 t%
mikrokristályos cellulóz, NF	10 t%
talkum, por, USP	5 t%

A találmány szerinti vegyületeket egyetlen terápiás szerként is adagolhatjuk, de kombinációban is alkalmazhatjuk egy vagy több más terápiás szerrel, így például daganatellenes szerrel vagy valamilyen daganatellenes módszerrel, ilyenek lehetnek a korlátozás szándéka nélkül például a következők: hormonok, így például leuprolide (Lupron®); gonadorelin antagonisták, így például goserelin (Zoladex®) és abarelix; bicalutamide; nilutamide; flutamide; D vitamin ; D vitamin analógok; ösztrogén és ösztrogén analógok, így például dietilstibestrol; prednisone; hidrocortisone; ketoconazole; cyproterone-acetát; progesterone; 5-alfa reduktáz inhibitorok, így finasteride; csont-kutató radionuklidok, így szamárium (Quadramet®), stroncium (Metastron®) és ¹⁸⁶rhenium; külső sugárzások, így háromdimenziós konform sugárzás, brachyterápia, ami egy radioaktív mag beépítése közvetlenül a prosztatába; monoklon antitestek, így trastuzumab (Herceptin®); anti-angiogén szerek, így thrombospondin peptid

vagy kringle 5; matrix metalloproteináz inhibitorok; farnesyl transzferáz inhibitorok; lycopenek; urokináz; plazminogén aktivátor inhibitorok; plazminogén aktivátor receptor blokkolók; apoptosis indukálók; szelektív és nem-szelektív alfa-blokkolók; platina szerek, így cisz-platinum és karbo-platinum; taxán osztályba tartozó szerek, így docitaxil és paclitaxil; estramustine; gemcytabine; adriamycin; doxorubicin; daunorubicin; mitoxantrone; vinblastine; vincristine; capecitabine; irinotecan; topotecan; 5-fluoruracil; interferons; cytoxan; methotrexate; cytokinek, így IL-2; PPAR agonisták, így tiazolidin-dionok; retinoid-típusú szerek, 5-lipooxygenáz inhibitorok, így zyfo (Zilueton®), COX-2 inhibitorok; génterápián alapuló terápiás szerek, így szenz és anti-szenz gének; koleszterin csökkentő hatóanyagok, így lovastatin, pravastatin, és simvastatin; biszfoszfonátok; osteoprotegrin; és antitestek mind monoklón, mind poliklón antitestek; antitest-kapcsolt radionukleotidek; antitest-kapcsolt citotoxikus szerek; antitest-kapcsolt radionukleotidek; virál-vektor szállított szerek; protein, szénhidrát vagy nukleinsav célokra irányított vakcinák; aminoglutetimid és surarnin.

Ezek a kombinációk adagolhatók külön készítmények formájában, vagy az összes szereket tartalmazó egyetlen dózis formában. Ha az adagolást kombinációban végezzük, a terápiás szert kialakíthatjuk külön készítmény formájában, amelyeket egyidőben vagy különböző időben adagolunk, vagy a terápiás szereket egyetlen készítmény formájában adagoljuk.

Továbbá, a találmány szerinti vegyületeket kombinálhatjuk egy vagy több más olyan terápiás szerrel, amelyek gátolják

a csontveszteséget, ilyenek például az ösztrogének, biszfoszfonátok, valamint ösztrogén receptor modulátorok, így raloxifene, vagy calcitonin.

A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk továbbá sebészeti megoldásokkal kombinációban is, ilyenek a radikális prostatectomia, cryoterápia, a prosztatata transzuretális reszekciója, stb., az adagolás történhet a sebészeti beavatkozás előtt mint neoadjuváns szer.

A jelenleg ismert főbb csontbetegségek és állapotok, amelyek széles közönséget érintenek, például a következők: menopauza után oszteoporózis, petefészek eltávolított betegek, időskori oszteoporózis, kortikoszteroidokkal hosszú időtartamon át kezelt betegek, glükokortikoiddal vagy szteroidokkal végzett kezelések utáni mellékhatások, Cushings szindrómában szenvedő betegek, gonadalis dysgenesis, rheumás arthritisnél bekövetkező periaritkuláris erózió, oszteoarthritis, Paget-féle betegség, osteomalacia, rosszindulatú hypercalcemia, csontáttétel következményeképpen osteopenia, periodontális betegség, hyperparathyroidizmus, Lupron terápiából eredő osteoperosis és kiehézettség. Mindezen állapotok csontveszteséggel jellemezhetők, ami a csontdegradáció (csont-reszorpció) és az új, egészséges csont képződés közötti egyensúly felborulásából ered. A csontátalakulás normálisan egy életen át történik, és az a mechanizmus, amellyel a csont regenerálódik. A fentiek szerinti betegségek azonban eltolják az egyensúlyt a csontveszteség irányába, így a reszorbeált csontmennyiséget nem helyettesíti megfelelő mennyiségben új csont, így csontveszteség lép fel.

Vizsgálatokat végeztünk nehezen kezelhető aszimptomatikus hormon prosztata rákban szenvedő egyéneken növekvő PSA szinttel és nehezen gyógyítható szimptomatikus hormon prosztata rákban szenvedő egyedeken növekvő PSA szinttel és fájdalommal. A II fázisú egyedeken végzett vizsgálatoknál a tesztoszteron kasztrált szintű akár farmakológias beavatkozás miatt (luprolide (Lupron®) vagy goserelin (Zoladex®)) vagy sebészeti kasztrálás miatt. A betegeknek ABT-627 jelű vegyületet vagy placebot adagoltunk. A következő vizsgálatokat végeztük.:

az ABT-627 vegyületet 2,5, illetve 10 mg dózisokban alakítottuk ki. Az ABT-627 tartalmú orális készítmény összetétele a következő: 1 mg/ml ABT-627, 50% glicerin, 14% alkohol és víz. Ennek megfelelő placebo készítményt is előállítottunk.

Különböző ismert és vélelmezett biokémiai jelzőt alkalmaztunk a prosztata rákban szenvedő betegeknél a kezelés kijelzésére. Ezek a jelzők a következők: szérumszavanyú-foszfataz (PSA), szérumsavanyú-foszfataz, interleukin-6, és kromagranin-A. A jelenlegi felfogás szerint kedvezőnek ítéljük azt a kezelést, amelynél csökken vagy lelassul a PSA, a savanyú-foszfataz és interleukin-6 mennyisége és kedvező válaszként jelöljük a kromagranin-A növekedését.

A kezelés alatt a betegektől az ET antagonistá ABT-627 vegyülettel végzett kezelés során vérmintákat vettünk és meghatároztuk a PSA, foszfataz, savanyú-foszfataz, IL-6 és kromagranin-A értékeket.

A szérum minták az ET-antagonista ABT-627-el kezelt betegekől származnak a PSA, a savanyú-foszfátáz, az IL-6 és a kromagranin-A meghatározása céljából.

A prosztata-specifikus antigén meghatározása

Az ABT-627 adagolás hatását meghatároztuk a prosztata-specifikus antigén (PSA) szintekre emberből nyert szérum mintákban, a Chiron Diagnostics ACS: Centaur PSA2 tesztjével határoztuk meg. Ez a teszt egy kéthelyű szendvics-immunoassay, amely direkt kemilumineszcenciát és két állandó mennyiségű antitestet alkalmaz. Az első antitest - a Lite Reagent - egy affinitás-tisztított poliklon, akridinium-észterrel jelzett juh PSA-ellenes antitest. A Lite Reagent-t egy 5 ml-es reagens egységcsomagban vásároljuk, melyben a poliklonális juh PSA-ellenes antitest (3,1 μ g) 0,1% nátrium-azidot tartalmazó pufferolt sóoldatban van. A második antitest - a Szilárd Fázis - egy monoklon egér PSA-ellenes antitest, melyet kovalens módon para mágneses részecskékhez kötöttünk. A Szilárd Fázist egy 25 ml-es reagens egységcsomagban vásároljuk, melyben kovalensen kötött monoklon egér PSA-ellenes antitest (316 μ g) van, 0,1% nátrium-azidot tartalmazó pufferolt sóoldatban. A meghatározást a Quintiles Laboratóriumban végeztük (Smyrna, GA) a Chiron Diagnostics ACS: Centaur® automatizált kemilumineszcens rendszerével (ACS).

Röviden, egy betegpopulációt placebóval vagy 2,5 mg, illetve 10 mg ABT-627-el kezeltünk. A vérminták levétele után azokat hagytuk kellőképpen megalvadni, centrifugáltuk 1000 x g-vel 15-20 percig, majd - 20°C-on tároltuk, ha a meghatározást nem végeztük el 48 órán belül. Egy mérőküvetébe egymás

után bemértük a szérumot, a Lite Reagenst (50 μ l) és a Szilárd Fázist (250 μ l). Az így létrejött keveréket 7,5 percig, 37 °C-on inkubáltuk, elválasztottuk és a Savas-, illetve a Bázikus Reagens oldatokkal kezeltük a kemilumineszcens reakció beindítására. Közvetlen kapcsolat létezik a betegmintában jelenlevő PSA mennyisége és a mért RLU (relatív fényegység) között. A 2. ábrán a görbe alatti terület (AUC) azt mutatja, hogy a szérum mintákban a PSA növekedési üteme csökken az ABT-627 hatására, amely a vegyület hatékonyságát igazolja a prosztata-daganat kezelésében.

Savanyú-foszfatáz koncentrációk

Az ABT-627 adagolás hatását a savanyú-foszfatáz szintekre a Quintiles Laboratóriumban határoztuk meg emberből nyert szérum mintákban, a Sigma Diagnostics Acid Phosphatase (ACP) 435. számú módszerében ismertetett kémiai teszttel. A savanyú-foszfatáz enzim katalizálja az alfa-naftil-foszfát hidrolízisét alfa-naftolra és szervetlen foszfátra. Az alfa-naftol azonnal reakcióba lép a gyors vörös TR-sóval, létrehozván egy sárga festékanyagot, melynek az elnyelési maximuma 405 nm-nél található. A 405 nm-en mért elnyelési ütem- növekedés egyenesen arányos a minta ACP aktivitásával. Az ACP aktivitását meghatároztuk L-tartarát jelenlétében illetve a nélkül, a különbségért a prosztata-specifikus savanyú-foszfatáz aktivitás felelős.

Röviden, egy betegpopulációt placebóval vagy 2,5 mg, illetve 10 mg ABT-627-el kezeltünk. A vérminták levétele után azokat hagytuk kellőképpen megalvadni, centrifugáltuk 1000 x g-vel 15-20 percig, majd – 20°C-on tároltuk, ha a meghatáro-

zást nem végeztük el 48 órán belül. A vizsgálatot Hitachi spektrofotométerben végeztük. A küvettába egymás után bemértük az ACP-reagenst (1 ml) - melyet a vizsgálati protokollban leírtak szerint készítettünk el -, és a szérumot (0,1 ml). A keveréket összeráztuk és 5 percig inkubáltuk, majd meghatároztuk 405 nm-en (vízzel szemben) az abszorbanciát (A) egy kezdeti érték felvétele céljából. A keveréket további 5 percig inkubáltuk, majd egy második abszorbancia mérést végeztünk a végső érték meghatározása miatt. Az A/5 perces változását úgy kaptuk meg, hogy a kezdeti abszorbancia értékéből kivontuk a végsőt és ezt használtuk a teljes ACP-aktivitás kiszámításához.

A tartarát-rezisztens savanyú-foszfátáz meghatározáskor a fenti lépéseket megismételtük, ekkor az ACP-reagenst tartalmazó küvettához ACP- tartarát reagenst (0,01 ml) adtunk, összekevertük, majd hozzáadtuk a szérumot. A prosztata-specifikus savanyú-foszfátáz aktivitást úgy kaptuk meg, hogy a tartarát-rezisztens savanyú-foszfátáz aktivitást kivontuk az ACP-aktivitásból. A 7. ábrán a görbe alatti terület (AUC) azt jelzi, hogy az ABT-627-el kezelt egyénekben csökkent a savanyú-foszfátáz növekedési üteme és az alapértéktől való átlagos eltérés, amely ismét az ABT-627 hatékonyságát igazolja a prosztata-daganat kezelésében.

Kromagranin-A koncentrációk

Az ABT-627 adagolás hatását a kromagranin-A szintekre a Nichols Intézet által kidolgozott teszttel határoztuk meg emberből nyert szérum mintákban. A módszer egy kéthelyes kemilumineszcens vizsgálat (ICMA), melyben egy biotinhoz kötött monoklon antitestet és egy másik, akridinium-észterhez

kötött monoklon antitestet, illetve egy avidinnel bevont szilárd fázist használunk. Az antitest/kromagranin-A/antitest komplex a szilárd fázishoz az avidin-biotin kölcsönhatás alapján kötődik, míg a szabad anyagot mosással távolítjuk el. A kötött, akridiniummal jelzett anyag fényt bocsát ki, melyet egy luminométerrel mérünk az indítóanyagok hozzáadását követően. A vizsgálat meghatározási határa (LOD) 0,07 ng/ml volt. A 8. ábra görbe alatti területe (AUC) azt jelzi, hogy a kromagranin-A alapértéktől való átlagos változása magasabb volt a napi 2,5 mg ABT-627-el kezelt egyéneknél, amely ismét igazolja az ABT-627 hatékonyságát a prosztata-daganat kezelésében.

Interleukin-6 koncentrációk

Az ABT-627 adagolás hatását az interleukin-6 szintekre a Quintiles Laboratóriumban határoztuk meg emberből nyert szérum mintákban egy szendvics-immunoassay segítségével. Az emberi szérummintákat és a standardokat egy monoklon IL-6 ellenes antitesttel bevont mikrotiter-lemez lyukaiban inkubáltuk egy második, acetilkolin-észterázhoz kötött IL-6 ellenes monoklon antitest jelenlétében. Az inkubáció után a mintatartókat mostuk és meghatároztuk a kötött enzimaktivitást egy kromogén-szubsztrát segítségével. A színintenzitás arányos volt a minta, vagy a standard IL-6 koncentrációjával. Az 1. ábra görbe alatti területe (AUC) azt mutatja, hogy az ABT-627-el kezelt egyéneknél az interleukin-6 alapértéktől való átlagos változása alacsonyabb volt, amely az ABT-627 gyulladáscsökkentőként és fájdalomcsillapítóként való hatékonyságát igazolja.

Csontscan módszer

A csontletapogatást (csontscan) egy NDA által jóváhagyott, Tc-99m-foszfónát típusú izotóppal végeztük. Ebben a módszerben teljes test mérést végzünk (koponyától a talpig) anterior és poszterior képeket készítve, egy 510 K-jóváhagyott gammakamerával. Egy másik lehetőség szerint a teljes test anterior és poszterior vetületeit tartalmazó célzott-felvételeket is készíthetünk. Az értékelést az nukleáris orvostudomány szabványkritériumainak megfelelően végeztük - csontonként - az egyes helyeken észlelhető kóros eltérések számának meghatározásával. Valamennyi helyet egy 1-től 5-ig terjedő skálával szemben értékeltünk, ahol az 1 = negatív, a 2 = valószínűleg negatív, a 3 = kérdéses, a 4 = valószínűleg pozitív és az 5 = egyértelműen pozitív. Az MSKCC-t (Clin. Can. Res., 1998, 4: 1765-1772. oldalak) használtuk az észlelések feljegyzésére. A betegség kiterjedésének megítélése vagy a kezelésre adott válasz pontozása céljából a 4-es és 5-ös konfidencia értékű eltéréseket tekintettük pozitívnak, az összes többit pedig negatívnak. Ezen kívül egy vak-típusú vizsgálatban egy referens nukleáris orvostudomány szakorvos mennyiségileg értékelte a csontfelvételeket a következő módon: valamennyi csont esetében meghatároztuk az érintett csontok százalékát, majd ezeket az értékeket összesítettük egy teljes százalékos csont-scan index (BSI) kiszámítása érdekében. Tipikusan a csont-scan három mérőszámra osztottuk. Az első a végtagi scan, amely a karokat és a lábakat (azaz a felkart és az attól disztálisan elhelyezkedő összes többi csontot, illetve a combcsontot és az attól disztálisan elhelyezkedő összes csontot) foglalta magában. A második az

axiális scan (minden, kivéve a karokat és a lábakat) volt, a kető együttese szolgáltatta a teljes BSI-t.

A csont-scant az egyes személyeken a vizsgálat első és utolsó napján végeztük, és a csont-scan mérőszámoknak az alapértéktől való eltérését az átlaggal és az átlag százalékaival fejeztük ki, hozzáigazítva az alapjellemzőket - mint (együttes változókat) kovariánsokat - az XXX számítógépes program SAS verzióját használva.

A 6. ábra szerint a csont-scan vizsgálat az ABT-627 kezelésben részesülő egyénekben - a placebót kapókkal összehasonlítva - a teljes csontrendszer érintettségének csökkenését mutatta, amely az ABT-627 hatékonyságát igazolta a teljes csontrendszer daganat által való érintettségének mérséklésében.

VAS módszer: adagolás, számítások

A vizuális analóg skála (VAS) a fájdalommérés egy gyakran alkalmazott módszere, melyben az adott személy egy függőleges vonalat húz - egy 10 cm-es skálán - azon a ponton, amely a legmegfelelőbb módon leírja a fájdalomérzet átlagát az elmúlt 24 órában. A skála ábráját az alábbiakban láthatjuk:

Nincs fájdalom I-----I Legerősebb fájdalom

A vizsgálat során a fájdalomértékelést a betegek naponta, lefekvéskor végezték. Ha a személy nem volt képes egyedül kitölteni a betegnaplót, egy gondozó végezte el a beteg férfi vagy nő nevében. A napló még egy táblázatot is tartalmazott, melyen feltüntették a beteg által használt napi fájdalomcsillapító mennyiségét. A napi VAS-pontok értékeit és a felhasznált fájdalomcsillapító mennyiségét kéthetente összegyűjtöttük a

betegvizitek alkalmával, majd kiadtunk egy új naplót. A naplót összegyűjtő klinikai személyzet kiszámította a pontértékeket lemérve a „Nincs fájdalom” és a „Legerősebb fájdalom” jelét összekötő vonalon azt a távolságot (mm-ben), ahová a beteg a függőleges vonalat elhelyezte. Ezt a számot beírtuk a CRF-be (eset napló, case report form) ahhoz a dátumhoz, amikor a beteg a napló adott oldalát kitöltötte.

A fájdalmat érző betegek állapotát először stabilizáltuk úgy, hogy a fájdalmat kezeléssel egy elviselhető és állandó szintre csökkentettük. Ebben a vizsgálatban az „elviselhető és állandó” fájdalom mértéke kisebb vagy egyenlő volt 5 cm-rel a VAS vonalon átlagban hét egymást követő napon, naponta négy vagy ennél kevesebb alkalommal használva kiegészítő fájdalomcsillapító dózist. A kiegészítő kezelés dózisa megegyezik a beteg által más alkalommal időzített módon használt dózissal.

A heti VAS pontszámot úgy számítottuk ki, hogy kizártuk a heti legalacsonyabb és a legmagasabb értékeket és átlagoltuk a maradék ötöt. Ha két nap azonos volt a VAS értéke, akkor a legnagyobb mennyiségben használt fájdalomcsillapító napját kizártuk.

A heti átlag VAS pontszámot használtuk fel a reagáló vagy nem-reagáló egyének meghatározására. Az egyént a fájdalom intenzitás csökkenése alapján tekintettük reagálónak: a heti VAS pontszám 25% vagy ennél nagyobb mértékű csökkenése legalább két egymást követő héten anélkül, hogy az azonos időszakban a használt fájdalomcsillapító mennyisége növekedne (az alapidőszakhoz viszonyítva). Egy másik lehetőség szerint az egyént akkor tekintettük reagálónak, ha a fájdalomcsillapító

használata 25% vagy ennél nagyobb mértékben csökkent legalább két egymást követő héten a VAS pontszám növekedése nélkül.

A gyógyszer hatékonyságának megállapítására összehasonlítottuk az egyes kezelési csoportokban a reagálók százalékos arányát. Az összehasonlítás során módosításokat végeztünk az alapállapot tulajdonságai, illetve a prognosztikus faktorok - mint együttes változók - alapján, majd a számításokat a Conhnan-Mantel-Haenszel teszttel vagy egy általános lineáris modellel végeztük.

A heti VAS pontszámokat egy longitudinális számítási módszerrel vizsgáltuk az időbeli tendenciák azonosítása céljából. A válasz időtartamát - a kezelés kezdetétől addig az utolsó hétig eltelt idő, amikor a reagáló minősítésnek megfelelt - a Kaplan-Meyer módszerrel és a logaritmikus rangsor-teszttel végeztük. Szükség esetén alkalmaztuk Cox arányos kockázat modelljeit is (lásd Egyesült Államok Egészségügyi és Népjóléti Minisztérium, „A daganatos fájdalom kezelésének klinikai gyakorlati irányelvei” c. kiadványt; AHCPR Publication N. 94-0592, Rockville, MD, 1994). A 3. ábra AUC ábrázolása szerint a VAS pontszámok az ABT-627 kezelést követően a fájdalom mérséklődését mutatták - a morfin hatásától függetlenül -, amely az ABT-627 hatékonyságát bizonyítja a fájdalom csökkentésében.

Oszteoblaszt aktivitás és csontmarkerek

Az oszteoblaszt aktivitás markereit vizeletmintákból határoztuk meg. A csontmarkerek közé tartoznak a csont alkalikus-

foszfatáz (BAP), a deoxipiridinolin, és az I. típusú kollagén N-telopeptidje. Vérmintákat vettünk a gyógyszer bevétele előtt az 1., a 42., a 84., a 168., napokon, illetve az utóbbit követően minden 28. nap, a végső mintát pedig a vizsgálat utolsó napján nyertük.

Csont alkalikus-foszfatáz

A csont alkalikus-foszfatáz koncentrációját a csont-specifikus Alkphase-B® tesztel határoztuk meg a Metra Biosystems (Mountain View, CA) leírásának megfelelően. Az 5. ábra AUC ábrázolása szerint az ABT-627-el kezelt egyénekben csökkent a BAP szintje, amely az ABT-627 hatékonyságát bizonyítja a kóros csont-átalakulás gátlásában.

Térhálós N-telopeptid koncentrációk

A térhálós N-telopeptid szinteket a DiaSorin (Stillwater, MN) tesztel határoztuk meg, mellyel emberi szérumban kvantitatíve mérjük az I. típusú kollagén (ICTP) C-terminális végű térhálósított telopeptidjét egyensúlyi radio-immunoassay (RIA) vizsgálattal. Röviden, a mintákat a ^{125}I -ICTP tracer és ICTP primer antitest jelenlétében inkubáltuk 2 óráig, 37°C -on. A 2 órás inkubáció után egy elő-precipitált másodlagos antitest komplexet adtunk a szabad és a kötött tracer elválasztására. A mintákat ezután centrifugáltuk és dekantáltuk egy 30 perces, szobahőmérsékleten történő inkubáció után. A pelletben levő kötött tracert gammaszámlálóval határoztuk meg. A beütésszám fordítottan arányos az egyes mintákban levő ICTP mennyiségével. A 4. ábra AUC ábrázolása szerint az ABT-627-el kezelt egyénekben csökkent a térhálós N-telopeptid szintje, amely az

ABT-627 hatékonyságát bizonyítja a csontbetegségekkel összefüggő kóros csont-átalakulás gátlásában.

Szabadalmi igénypontok

1. Endotelin ET-A receptor antagonisták alkalmazása csont metasztázisok és metasztázisos növekedés gátlására alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a csont metasztázis oszteoblasztikus.

3. A 2. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az oszteoblasztikus csont metasztázis valamely következő primer daganat szétterjedéséből ered: emlő, prosztata, tüdő, vese, pajzsmirigy, myeloma, lymphoma, sarcoma, osteosarcoma vagy petefészek.

4. A 3. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a primer rák férfiaknál előforduló prosztata rák.

5. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás egy rákellenes hatóanyag kombinálásával.

6. Az 5. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a rákellenes hatóanyag valamely következő hatóanyag: leuprolide, gosereline, bicalutamide, nilutamide, flutamide, D vitamin, D vitamin analógok, ösztrogén, ösztrogén analógok, prednisone, hydrocortisone, ketoconazole, cyproterone-acetát vagy progeszteron.

7. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás besugárzásos terápiával kombinációban.

8. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás egy a tiszta csontvesztést csökkentő terápiás szerrel kombinációban.

9. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a terápiás szer biszfoszfonát.

10. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél az endothelin antagonisták egy ET_A-szelektív endothelin antagonisták.

11. Egy endothelin ET-A receptor antagonisták alkalmazása csontvesztés gátlására szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

12. A 11. igénypont szerinti alkalmazás rák gyógyítására szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

13. A 11. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a rák férfiaknál előforduló prosztatarák.

14. A 11. igénypont szerinti alkalmazás legalább egy, a csontvesztést késleltető terápiás szerrel kombinációban.

15. A 14. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a terápiás szer biszfoszfonát.

16. Endothelin ET-A receptor antagonisták alkalmazása rákkal összefüggő fájdalmak csökkentésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

17. A 16. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a rák férfiaknál előforduló prosztatarák.

18. A 16. igénypont szerinti alkalmazás egy rákellenes hatóanyaggal kombinációban.

19. A 18. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a rákellenes hatóanyag a következő: leuprolide, gosereline, bicalutamide, nilutamide, flutamide, D vitamin, D vitamin analógok, ösztrogén, ösztrogén analógok, prednisone, hydrocortisone, ketoconazole, cyproterone-acetát és progeszteron.

20. A 17. igénypont szerinti alkalmazás besugárzásos terápiával kombinációban.

21. (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik alkalmazása csont metasztázisok gátlására szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására - a képletben

R jelentése $-(CH_2)_m-W$;

Z jelentése $-C(R_{18})(R_{19})-$ vagy $-C(O)-$;

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxialkil-, alkoxikarbonilalkil-, hidroxialkil-, halogénalkil-, halogénalkoxi-alkil-, alkoxialkoxialkil-, tioalkoxialkoxialkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aminokarbonilalkil-, alkilamino-karbonilalkil-, dialkilaminokarbonilalkil-, aminokarbonilalkenil-, alkilaminokarbonilalkenil-, dialkilaminokarbonilalkenil-, hidroxialkenil-, aril-, arilalkil-, ariloxi-alkil-, arilalkoxialkil-, (N-alkanoil-N-alkil)aminoalkil-, alkilszulfonilamidoalkil-, heterociklusos-, (heterociklusos)alkil-, vagy $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}-$ csoport,

azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_2 közül egy vagy mindkettő hidrogénatomtól eltérő;

R_3 jelentése $R_4-C(O)-R_5-$, $R_4-R_{5a}-$, $R_4-C(O)-R_5-N(R_6)-$, $R_6-S(O)_2-R_7-$, $R_{26}-S(O)-R_{27}-$, $R_{22}-O-C(O)-R_{23}$, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-, arilalkil-, ariloxialkil-, heterociklusos-, (heterociklusos)alkil-, alkoxialkil-, alkoxialkoxialkil- vagy $R_{13}-C(O)-CH(R_{14})-$;

R_4 és R_6 jelentése egymástól függetlenül $-(R_{11})(R_{12})N-$, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-

- alkil-, aril-, arilalkil-, heterociklusos-, (heterociklusos)alkil-, alkoxialkil-, hidroxialkil-, halogénalkil-, halogénalkenil-, halogénalkoxialkil-, halogénalkoxi-, alkoxihalogénalkil-, alkilaminoalkil-, dialkilaminoalkil-, alkoxi-, vagy (a) általános képletű csoport,
- R_5 jelentése kovalens kötés-, alkilén-, alkenilén-, $-N(R_{20})-R_8-$, $-R_{8a}-N(R_{20})-R_8-$, $-O-R_9-$ vagy $R_{9a}-O-R_9-$;
- R_6 jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, aril- vagy arilalkil-;
- R_7 jelentése kovalens kötés, alkilén-, alkenilén-, $-N(R_{21})-R_{10}-$, vagy $-R_{10a}-N(R_{21})-R_{10}-$;
- R_8 jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_9 jelentése alkilén-;
- R_{10} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxi-alkilalkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-, heterociklusos-, arilalkil-, (heterociklusos) alkil-, hidroxialkil-, alkoxi-, aminoalkil-, trialkilaminoalkil-, alkilaminoalkil-, dialkilaminoalkil-, vagy karboxialkil-csoport,
- R_{13} jelentése amino-, alkilamino- vagy dialkilamino-;
- R_{14} jelentése aril- vagy $R_{15}-C(O)-$;
- R_{15} jelentése amino-, alkilamino- vagy dialkilamino-;
- R_{16} jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, aril- vagy dialkilamino-;
- R_{17} jelentése rövid szénláncú alkil-;

- R_{18} és R_{19} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil-;
- R_{20} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, cikloalkil- vagy cikloalkilalkil-csoport;
- R_{21} jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, aril- vagy arilalkil-csoport;
- R_{22} jelentése karboxi-védőcsoport vagy heterociklusos csoport;
- R_{23} jelentése kovalens kötés, alkilén-, alkenilén- vagy $-N(R_{24})-R_{25}$;
- R_{24} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil-;
- R_{25} jelentése alkilén-;
- R_{26} jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-, arilalkil-, heterociklusos-, (heterociklusos)alkil-, alkoxialkil- vagy alkoxiszubsztituált halogénalkil-csoport;
- R_{27} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_{5a} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_{7a} jelentése alkilén-;
- R_{8a} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_{9a} jelentése alkilén-;
- R_{10a} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_{aa} jelentése aril- vagy arilalkil-;
- R_{bb} jelentése hidrogénatom vagy alkanoil-;
- R_{cc} jelentése alkilén-;
- m értéke 0-6;

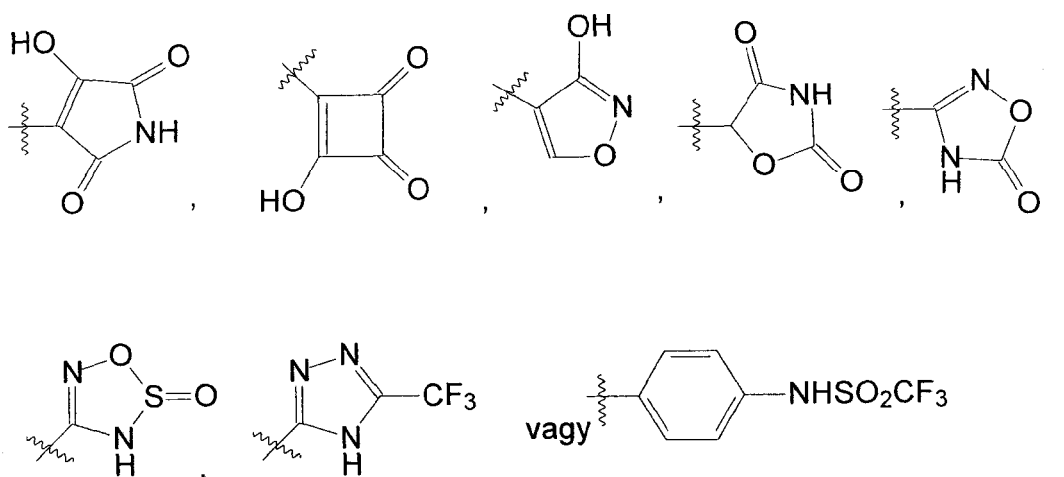
n értéke 0 vagy 1;

z értéke 0-5;

E jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil- vagy arilalkil-;

G jelentése hidrogénatom vagy karboxi-védőcsoport; és

W jelentése $-C(O)_2-G$; $-PO_3H_2$, $-P(O)(OH)(E)$, $-CN$, $-C(O)NHR_{17}$, alkilaminokarbonil-, dialkilaminokarbonil-, tetrazolil-, hidroxil-, alkoxil-, szulfonamido-, $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$, $S(O)_2NHC(O)R_{16}$,



képletű csoportok.

22. A 21. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a csont metasztázis oszteoblasztikus.

23. A 22. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél az oszteoblasztikus metasztázis valamely következő primer daganat szétterjedéséből ered: emlő, proszata, tüdő, vese, pajzsmirigy, myelom, lymphoma, sarcoma és petefészek.

24. A 23. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a primer rák férfiaknál előforduló prosztaták.

25. A 21. igénypont szerinti alkalmazás egy rákellenes hatóanyaggal kombinációban.

26. A 25. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a további rákellenes hatóanyag valamely következő terápia szer: leuprolide, gosereline, bicalutamide, nilutamide, flutamide, D vitamin, D vitamin analógok, ösztrogén, ösztrogén analógok, prednisone, hydrocortisone, ketoconazole, cyproterone-acetát és progeszteron.

27. A 21. igénypont szerinti alkalmazás besugárzásos terápiával kombinációban.

28. A 21. igénypont szerinti alkalmazás legalább egy, a csontvesztéséget késleltető terápia szerrel kombinációban.

29. A 28. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a terápia szer biszfoszfonát.

30. (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik alkalmazása rákos betegeknél csontvesztés gátlására - a képletben

R jelentése $-(CH_2)_m-W$;

Z jelentése $-C(R_{18})(R_{19})-$ vagy $-C(O)-$;

R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxialkil-, alkoxikarbonilalkil-, hidroxialkil-, halogénalkil-, halogénalkoxialkil-, alkoxialkoxialkil-, tioalkoxialkoxialkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aminokarbonilalkil-, alkilamino-karbonilalkil-, dialkilaminokarbonilalkil-, aminokarbonilalkenil-, alkilaminokarbonilalkenil-, dialkilaminokarbonilalkenil-, hidroxialkenil-, aril-, arilalkil-, ariloxialkil-, arilalkoxialkil-, (N-alkanoil-N-alkil)aminoalkil-,

- alkilszulfonilamidoalkil-, heterociklusos-, (heterociklusos)alkil-, vagy $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}$ - csoport,
- azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_2 közül egy vagy mindkettő hidrogénatomtól eltérő;
- R_3 jelentése $R_4-C(O)-R_5$ -, R_4-R_{5a} -, $R_4-C(O)-R_5-N(R_6)$ -, $R_6-S(O)_2-R_7$ -, $R_{26}-S(O)-R_{27}$ -, $R_{22}-O-C(O)-R_{23}$, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-, arilalkil-, ariloxialkil-, heterociklusos-, (heterociklusos)alkil-, alkoxialkil-, alkoxialkoxialkil- vagy $R_{13}-C(O)-CH(R_{14})$ -;
- R_4 és R_6 jelentése egymástól függetlenül $-(R_{11})(R_{12})N$ -, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-, arilalkil-, heterociklusos-, (heterociklusos)alkil-, alkoxialkil-, hidroxialkil-, halogénalkil-, halogénalkenil-, halogénalkoxialkil-, halogénalkoxi-, alkoxihalogénalkil-, alkilaminoalkil-, dialkilaminoalkil-, alkoxi-, vagy (a) általános képletű csoport,
- R_5 jelentése kovalens kötés-, alkilén-, alkenilén-, $-N(R_{20})-R_8$ -, $-R_{8a}-N(R_{20})-R_8$ -, $-O-R_9$ - vagy $R_{9a}-O-R_9$ -;
- R_6 jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, aril- vagy arilalkil-;
- R_7 jelentése kovalens kötés, alkilén-, alkenilén-, $-N(R_{21})-R_{10}$ -, vagy $-R_{10a}-N(R_{21})-R_{10}$ -;
- R_8 jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_9 jelentése alkilén-;
- R_{10} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxi-

alkilalkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-, heterociklusos-, arilalkil-, (heterociklusos) alkil-, hidroxialkil-, alkoxi-, aminoalkil-, trialkilaminoalkil-, alkilaminoalkil-, dialkilaminoalkil-, vagy karboxialkil-csoport,

R₁₃ jelentése amino-, alkilamino- vagy dialkilamino-;

R₁₄ jelentése aril- vagy R₁₅-C(O)-;

R₁₅ jelentése amino-, alkilamino- vagy dialkilamino-;

R₁₆ jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, aril- vagy dialkilamino-;

R₁₇ jelentése rövid szénláncú alkil-;

R₁₈ és R₁₉ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil-;

R₂₀ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, cikloalkil- vagy cikloalkilalkil-csoport;

R₂₁ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, aril- vagy arilalkil-csoport;

R₂₂ jelentése karboxi-védőcsoport vagy heterociklusos csoport;

R₂₃ jelentése kovalens kötés, alkilén-, alkenilén- vagy -N(R₂₄)-R₂₅;

R₂₄ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil-;

R₂₅ jelentése alkilén-;

R₂₆ jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-, arilalkil-, hetero-

ciklusos-, (heterociklusos)alkil-, alkoxialkil- vagy alkoxi-szubsztituált halogénalkil-csoport;

R₂₇ jelentése alkilén- vagy alkenilén-;

R_{5a} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;

R_{7a} jelentése alkilén-;

R_{8a} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;

R_{9a} jelentése alkilén;

R_{10a} jelentése alkilén- vagy alkenilén-,

R_{aa} jelentése aril- vagy arilalkil-;

R_{bb} jelentése hidrogénatom vagy alkanoil-,

R_{cc} jelentése alkilén-;

m értéke 0-6;

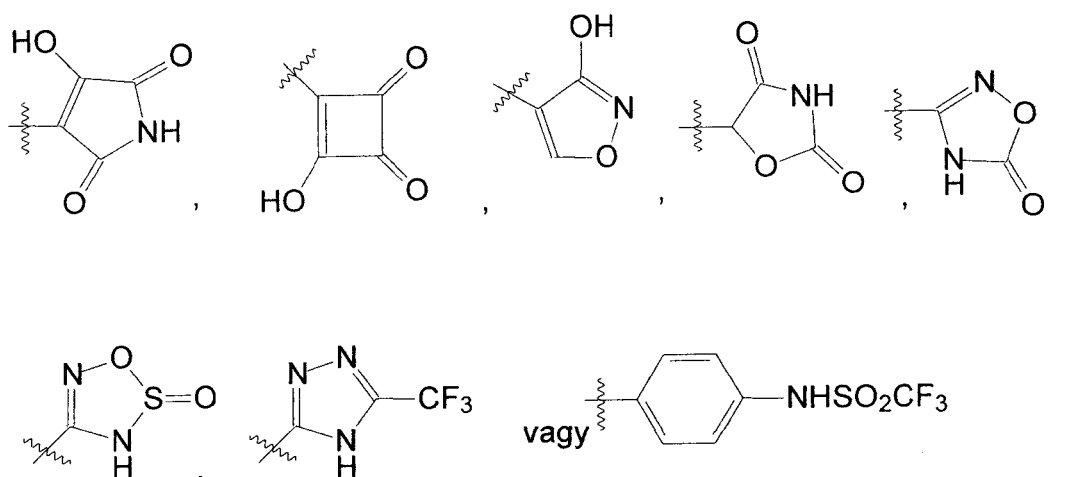
n értéke 0 vagy 1;

z értéke 0-5;

E jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil- vagy arilalkil-;

G jelentése hidrogénatom vagy karboxi-védőcsoport; és

W jelentése -C(O)₂-G; -PO₃H₂, -P(O)(OH)(E), -CN, -C(O)NHR₁₇, alkilaminokarbonil-, dialkilaminokarbonil-, tetrazolil-, hidroxil-, alkoxil-, szulfonamido-, -C(O)NHS(O)₂R₁₆, S(O)₂NHC(O)R₁₆,



képletű csoportok.

31. A 30. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a rák férfiaknál előforduló prosztatarák.

32. A 30. igénypont szerinti alkalmazás legalább egy, a csontvesztésüket késleltető terápiás szerrel kombinációban.

33. A 32. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a terápiás szer biszfoszfonát.

34. Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészeti-
leg elfogadható sóik alkalmazása rákkal összefüggő fájdalmak
csökkentésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására - a
képletben

R jelentése $-(CH_2)_m-W$;

Z jelentése -C(R₁₈)(R₁₉)- vagy -C(O)-;

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, alkinil-, alkoxialkil-, alkoxikarbonilalkil-, hidroxialkil-, halogénalkil-, halogénalkoxi-alkil-, alkoxialkoxialkil-, tioalkoxialkoxialkil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aminokarbonilalkil-, alkilamino-karbonilalkil-, dialkilaminokarbonilalkil-, aminokar-

bonilalkenil-, alkilaminokarbonilalkenil-, dialkilamino-karbonilalkenil-, hidroxialkenil-, aril-, arilalkil-, ariloxi-alkil-, arilalkoxialkil-, (N-alkanoil-N-alkil)aminoalkil-, alkilszulfonilamidoalkil-, heterociklusos-, (heterociklu-sos)alkil-, vagy $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}$ - csoport,

azzal a megkötéssel, hogy R_1 és R_2 közül egy vagy mindkettő hidrogénatomtól eltérő;

R_3 jelentése $R_4-C(O)-R_5$ -, R_4-R_{5a} -, $R_4-C(O)-R_5-N(R_6)$ -, $R_6-S(O)_2-R_7$ -, $R_{26}-S(O)-R_{27}$ -, $R_{22}-O-C(O)-R_{23}$, rövid szén-láncú alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-, arilalkil-, ariloxialkil-, heterociklusos-, (heterociklu-sos)alkil-, alkoxialkil-, alkoxialkoxialkil- vagy $R_{13}-C(O)-CH(R_{14})$ -;

R_4 és R_6 jelentése egymástól függetlenül $-(R_{11})(R_{12})N$ -, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, aril-, arilalkil-, heterociklusos-, (heterociklu-sos)alkil-, alkoxialkil-, hidroxialkil-, halogénalkil-, halogénalkenil-, halogénalkoxialkil-, halogénalkoxi-, alkoxihalogénalkil-, alkilaminoalkil-, dialkilaminoalkil-, alkoxi-, vagy (a) általános képletű csoport,

R_5 jelentése kovalens kötés-, alkilén-, alkenilén-, $-N(R_{20})-R_8$ -, $-R_{8a}-N(R_{20})-R_8$ -, $-O-R_9$ - vagy $R_{9a}-O-R_9$ -;

R_6 jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, aril- vagy arilalkil-;

R_7 jelentése kovalens kötés, alkilén-, alkenilén-, $-N(R_{21})-R_{10}$ -, vagy $-R_{10a}-N(R_{21})-R_{10}$ -;

R_8 jelentése alkilén- vagy alkenilén-;

R_9 jelentése alkilén-;

R₁₀ jelentése alkilén- vagy alkenilén-;

R₁₁ és R₁₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxi-alkilalkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-, heterociklusos-, arilalkil-, (heterociklusos) alkil-, hidroxialkil-, alkoxi-, aminoalkil-, trialkilaminoalkil-, alkilaminoalkil-, dialkilaminoalkil-, vagy karboxialkil-csoport,

R₁₃ jelentése amino-, alkilamino- vagy dialkilamino-;

R₁₄ jelentése aril- vagy R₁₅-C(O)-;

R₁₅ jelentése amino-, alkilamino- vagy dialkilamino-;

R₁₆ jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, aril- vagy dialkilamino-;

R₁₇ jelentése rövid szénláncú alkil-;

R₁₈ és R₁₉ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil-;

R₂₀ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, cikloalkil- vagy cikloalkilalkil-csoport;

R₂₁ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-, alkenil-, halogénalkil-, alkoxialkil-, halogénalkoxialkil-, aril- vagy arilalkil-csoport;

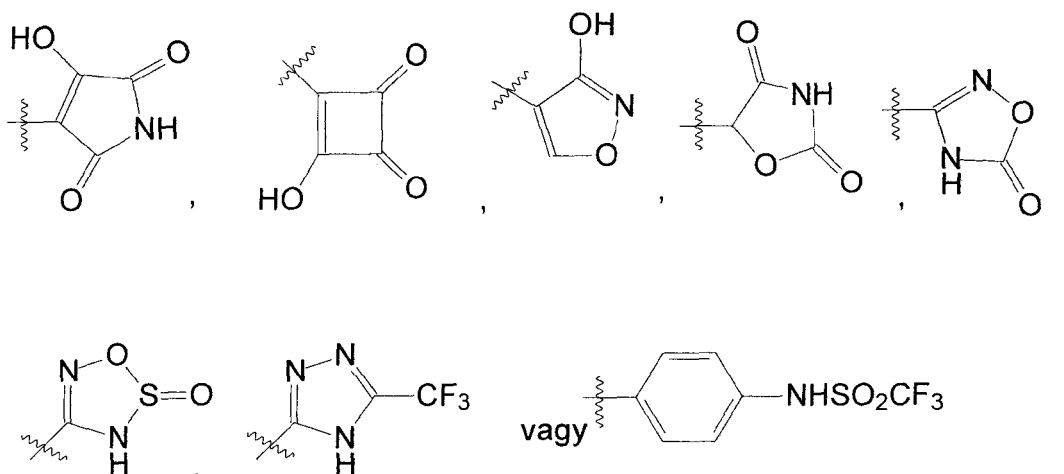
R₂₂ jelentése karboxi-védőcsoport vagy heterociklusos csoport;

R₂₃ jelentése kovalens kötés, alkilén-, alkenilén- vagy -N(R₂₄)-R₂₅;

R₂₄ jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil-;

R₂₅ jelentése alkilén-;

- R_{26} jelentése rövid szénláncú alkil-, halogénalkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, cikloalkilalkil-, aril-, arilalkil-, heterociklusos-, (heterociklusos)alkil-, alkoxialkil- vagy alkoxiszubsztituált halogénalkil-csoport;
- R_{27} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_{5a} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_{7a} jelentése alkilén-;
- R_{8a} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_{9a} jelentése alkilén-;
- R_{10a} jelentése alkilén- vagy alkenilén-;
- R_{aa} jelentése aril- vagy arilalkil-;
- R_{bb} jelentése hidrogénatom vagy alkanoil-;
- R_{cc} jelentése alkilén-;
- m értéke 0-6;
- n értéke 0 vagy 1;
- z értéke 0-5;
- E jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil- vagy arilalkil-;
- G jelentése hidrogénatom vagy karboxi-védőcsoport; és
- W jelentése $-C(O)_2-G$; $-PO_3H_2$, $-P(O)(OH)(E)$, $-CN$, $-C(O)NHR_{17}$, alkilaminokarbonil-, dialkilaminokarbonil-, tetrazolil-, hidroxil-, alkoxil-, szulfonamido-, $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$, $S(O)_2NHC(O)R_{16}$,



képletű csoportok.

35. A 34. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a rák férfiaknál előforduló prosztaták.

36. A 34. igénypont szerinti alkalmazás egy rákellenes hatóanyaggal kombinációban.

37. A 36. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a rákel-
lenes hatóanyag valamely következő terápiás szer: leuprolide,
gosereline, bicalutamide, nilutamide, flutamide, D vitamin, D
vitamin analógok, ösztrogén, ösztrogén analógok, prednisone,
hydrocortisone, ketoconazole, cyproterone-acetát és
progeszteron.

38. (III) képletnek megfelelő vegyület alkalmazása csont metasztázisok gátlására szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

39. A 38. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a csont metasztázis oszteoblasztikus.

40. A 39. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél az oszteoblasztikus csont metasztázis valamely következő primer rák szétterjedéséből ered: emlő, proszata, tüdő, vese, pajzsmi-

rigy, myelom, lymphoma, sarcoma, osteosarcoma és petefészek.

41. A 40. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a primer rák férfiaknál előforduló prosztaták.

42. A 40. igénypont szerinti alkalmazás egy rákellenes hatóanyaggal kombinációban.

43. A 42. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a további rákellenes hatóanyag valamely következő terápiás szer: leuprolide, gosereline, bicalutamide, nilutamide, flutamide, D vitamin, D vitamin analógok, ösztrogén, ösztrogén analógok, prednisone, hydrocortisone, ketoconazole, cyproterone-acetát és progeszteron.

44. A 40. igénypont szerinti alkalmazás sugárzásos terápiával kombinációban.

45. A 40. igénypont szerinti alkalmazás legalább egy, a csontvesztést csökkentő terápiás szerrel kombinációban.

46. A 45. igénypont szerinti eljárás, amelynél a terápiás szer biszfoszfonát.

47. A 40. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél az endothelin antagonist ET-A szelektív endothelin antagonist.

48. (III) képletű vegyület alkalmazása rákos betegeknél csontvesztés gátlására szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

49. A 48. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a rák férfiaknál előforduló prosztaták.

50. A 48. igénypont szerinti alkalmazás legalább egy, a csontvesztést csökkentő terápiás szerrel kombinációban.

51. Az 50. igénypont szerinti eljárás, amelynél a terápiás szer biszfoszfonát.

52. (III) képletű vegyület alkalmazása rákkal összefüggő fájdalmak kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

53. Az 52. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a rák fréfiaknál előforduló prosztatatarák.

54. Az 52. igénypont szerinti alkalmazás egy rákellenes hatóanyaggal kombinációban.

55. Az 54. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a rákellenes hatóanyag valamely következő terápiás szer: leuprolide, gosereline, bicalutamide, nilutamide, flutamide, D vitamin, D vitamin analógok, ösztrogén, ösztrogén analógok, prednisone, hydrocortisone, ketoconazole, cyproterone-acetát és progeszteron.

56. Endothelin ET-A receptor antagonisták alkalmazása új csont metasztázisok megelőzésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

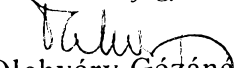
57. Endothelin ET-A receptor antagonisták alkalmazása metasztázisos növekedés gátlására szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

58. Endothelin ET-A receptor antagonisták alkalmazása csontátalakulás felbomlásának gátlására szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

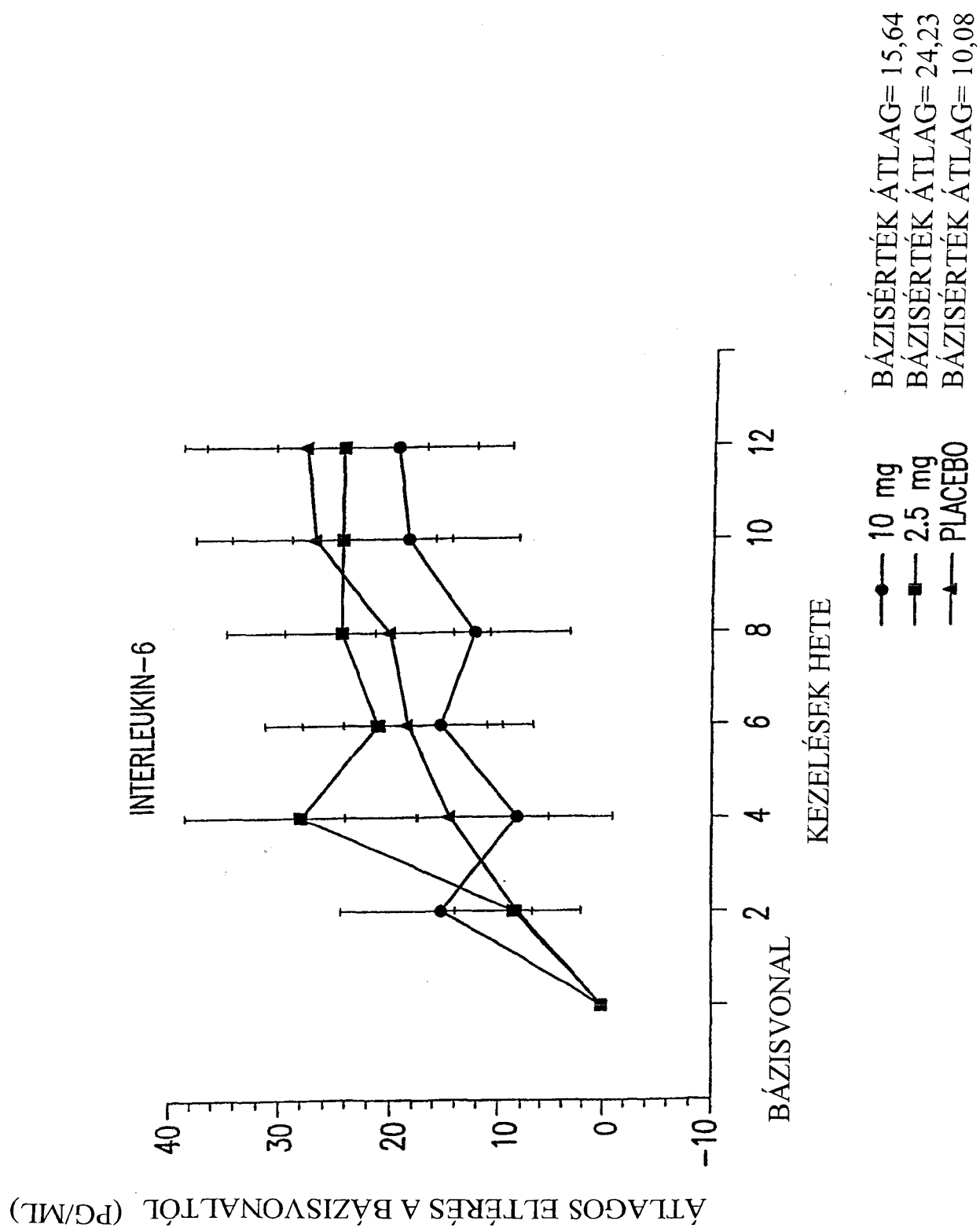
A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

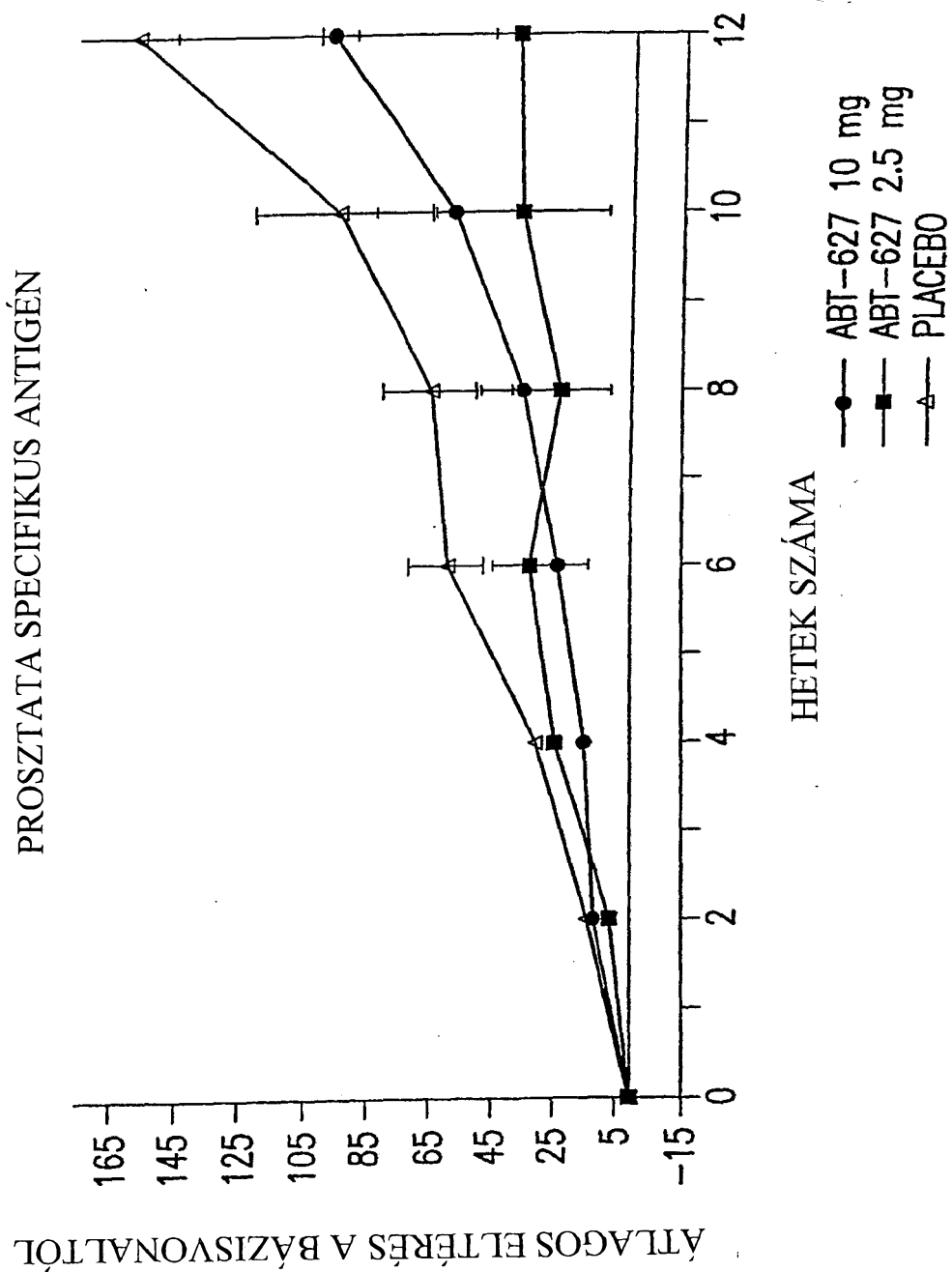

Olchváry Géza
szabadalmi ügyvivő

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



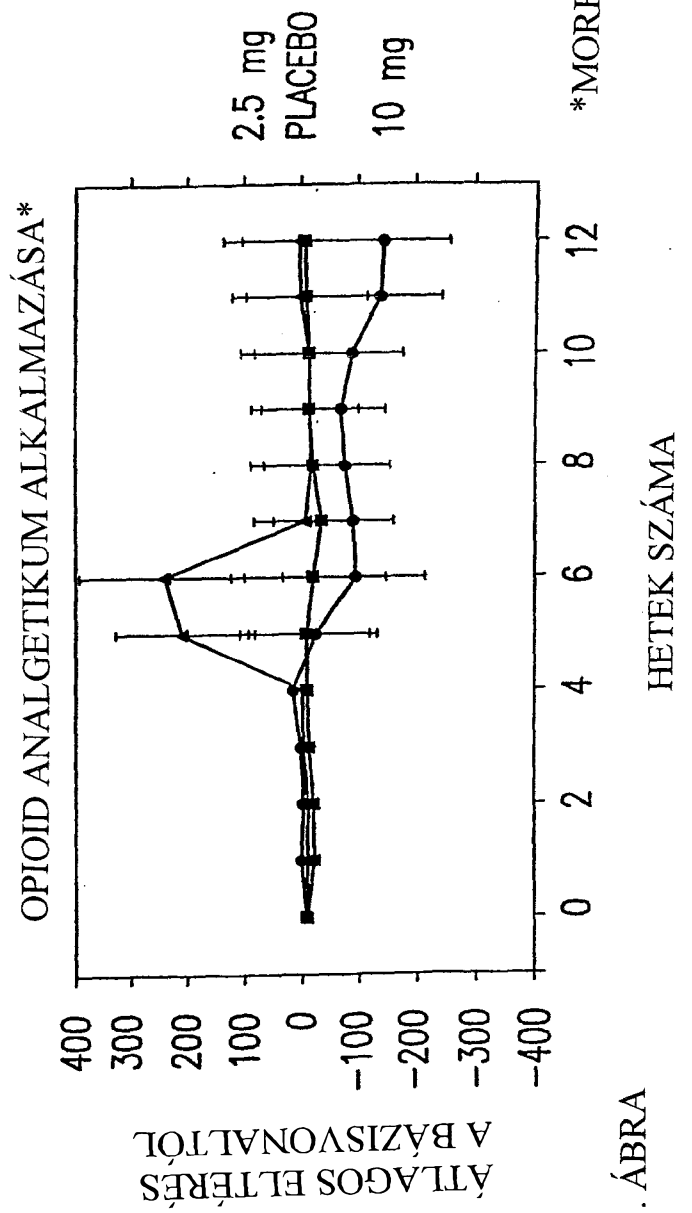
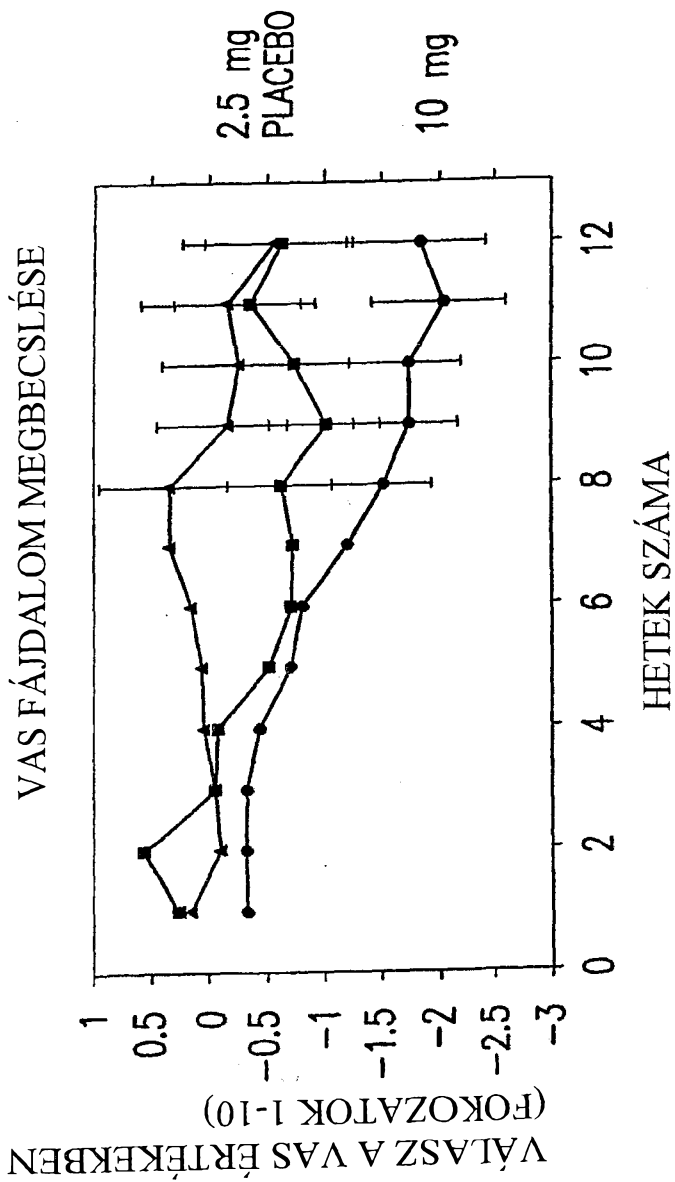
1. ÁBRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



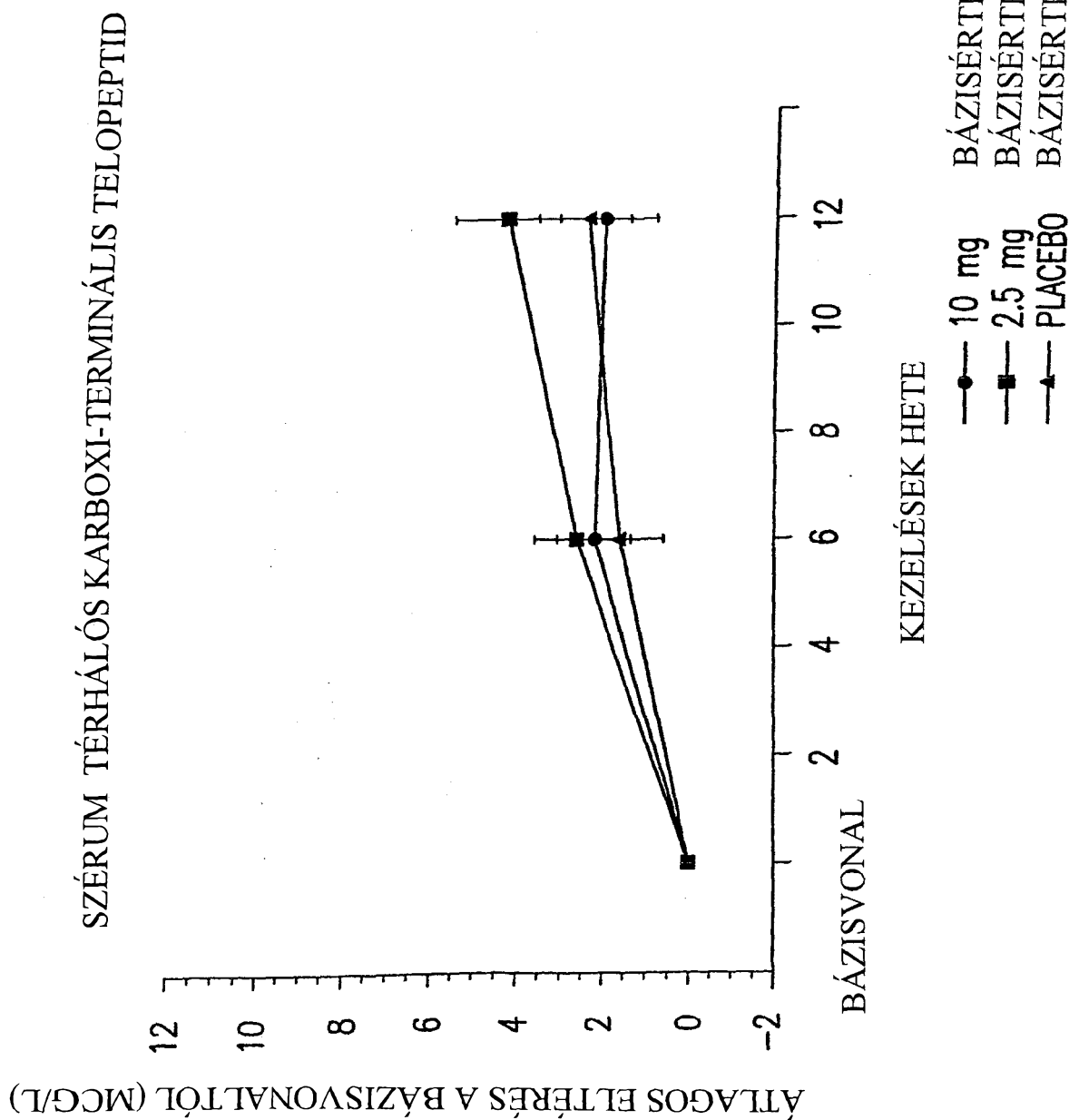
2. ÁBRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



3. ÁBRA

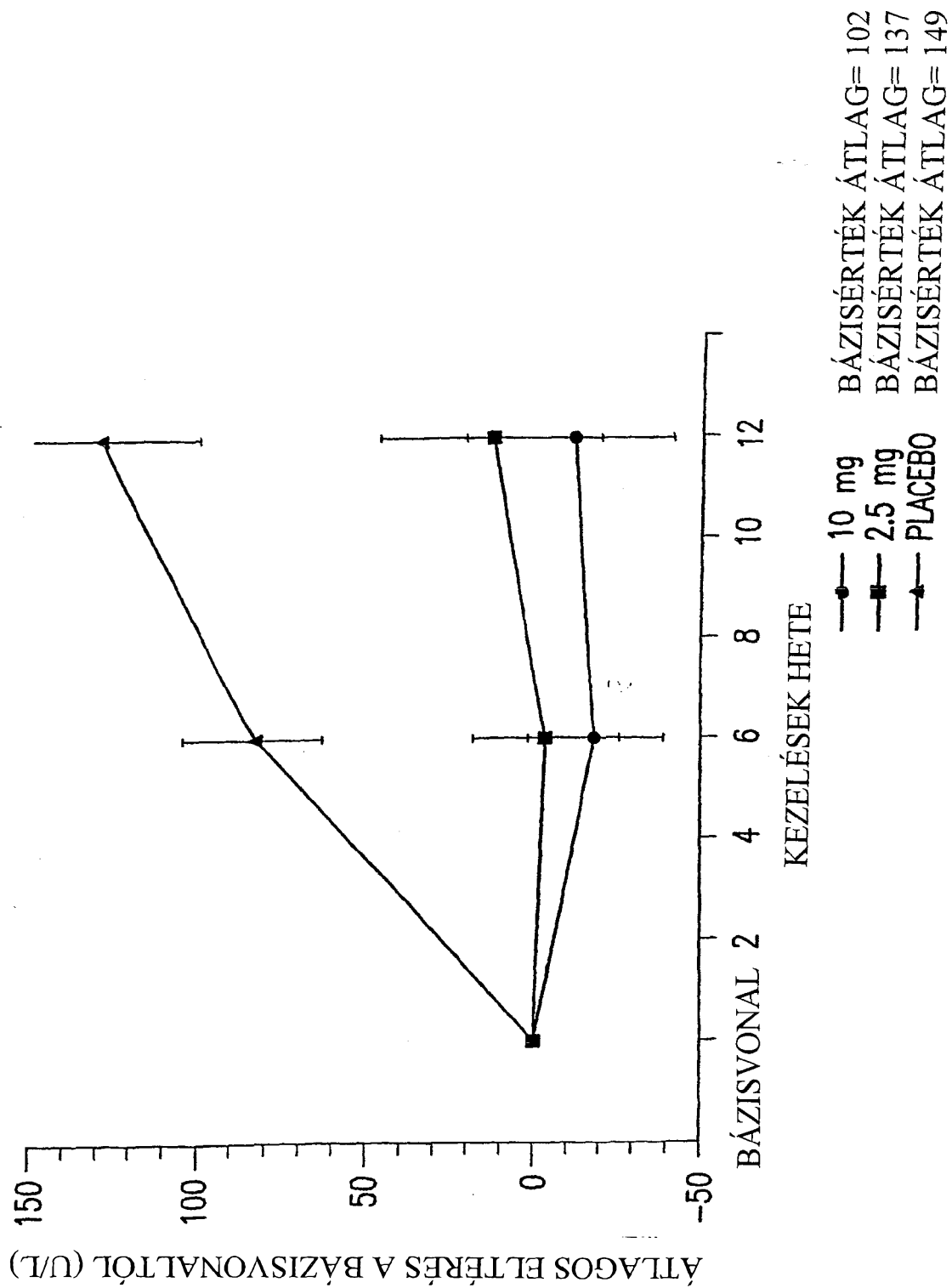
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



4. ÁBRA

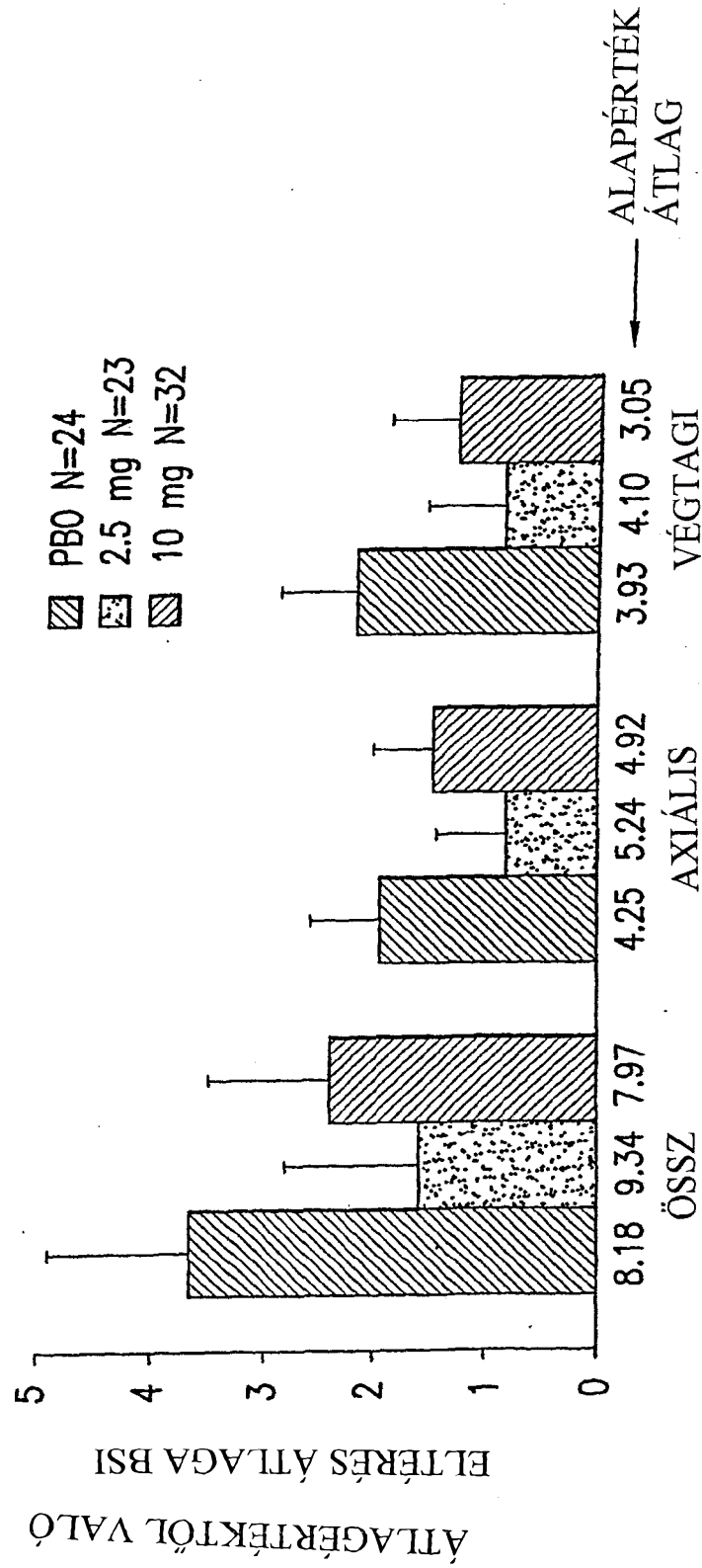
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

CSONT ALKALIKUS FOSZFATÁZ



5. ÁBRA

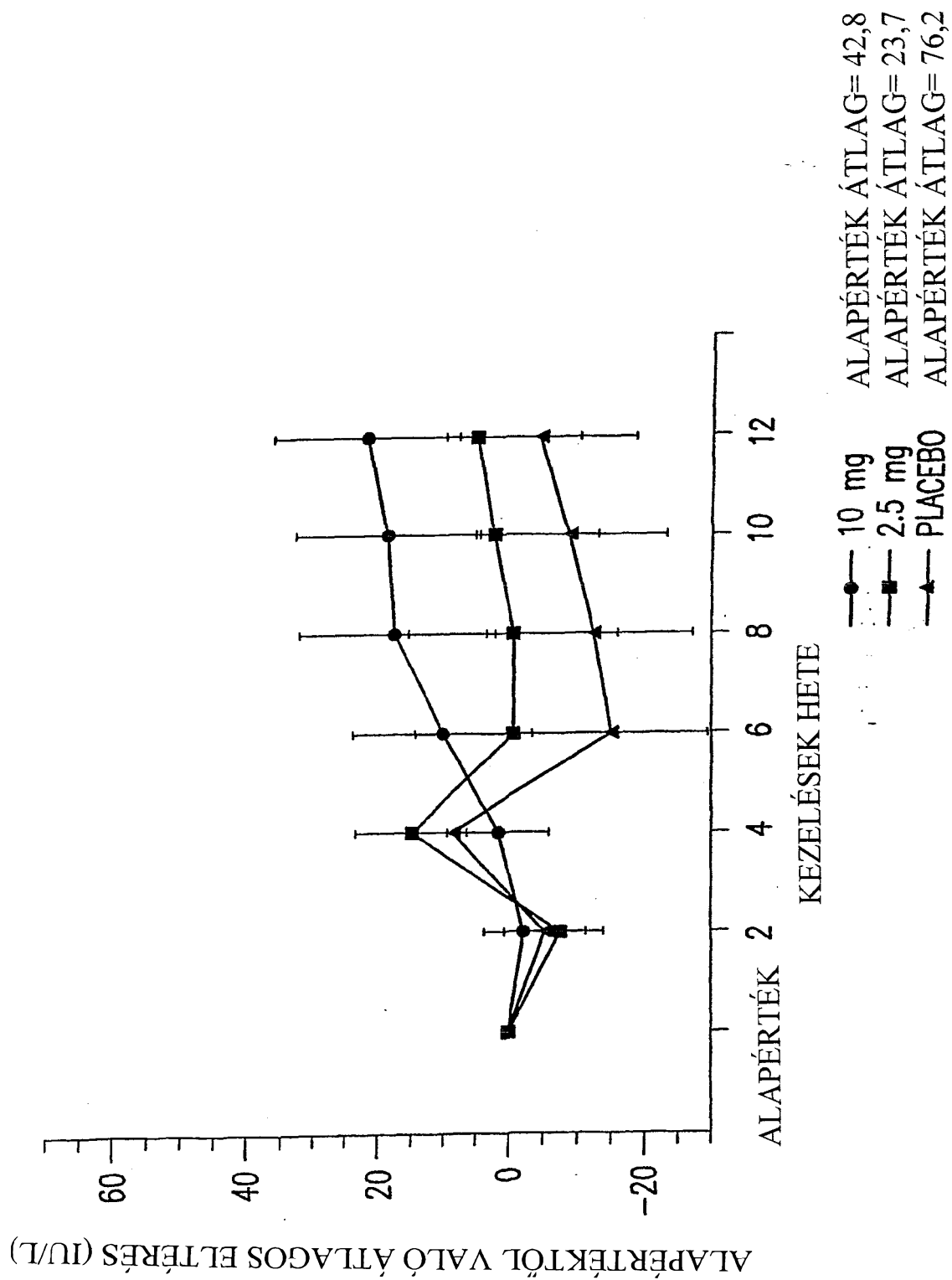
CSONTSCAN INDEX



BSI A TELJES CSONTRENDSZER (176,70) *BETEGEKRE, AKIKNÉL MIND AZ ALAPÉRTÉK, MIND A VÉGSŐ SCAN ÉRTÉK RENDELKEZÉSRE ÁLL

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

SAVANYÚ FOSZFATÁZ



7. ÁBRA