



(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 11 2005 003 183 T5 2007.11.08

(12)

Veröffentlichung

der internationalen Anmeldung mit der
(87) Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2006/066511**
in deutscher Übersetzung (Art. III § 8 Abs. 2 IntPatÜG)
(21) Deutsches Aktenzeichen: **11 2005 003 183.7**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CN2005/002282**
(86) PCT-Anmeldetag: **22.12.2005**
(87) PCT-Veröffentlichungstag: **29.06.2006**
(43) Veröffentlichungstag der PCT Anmeldung
in deutscher Übersetzung: **08.11.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 33/14 (2006.01)**
A61K 31/09 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
60/638,100 22.12.2004 US

(74) Vertreter:
Patentanwälte Ruff, Wilhelm, Beier, Dauster & Partner, 70174 Stuttgart

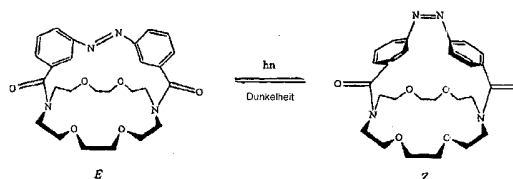
(71) Anmelder:
The University of Hong Kong, Hong Kong, HK

(72) Erfinder:
**Van-Houtte, Paul Michel Georges, Hong Kong, HK;
Che, Chiming, Hong Kong, HK; So, Kwokfai, Hong Kong, HK; Sham, Hiutung Iona, Hong Kong, HK**

(54) Bezeichnung: **Diazen-verbrückte Kronenether-Lithium-Verbindung und Verfahren zu ihrer Verwendung**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zum Schutz vor der Degeneration retinaler Ganglienzellen in einem Subjekt, umfassend:

- (a) Bereitstellen eines photosensitiven Wirkstoffvorläufers, der bei Einwirkung von Licht einen aktiven Bestandteil zur Behandlung der Augenerkrankung freisetzt;
- (b) Verabreichen des Wirkstoffvorläufers in einem pharmazeutisch geeigneten Träger an das Auge des Subjekts; und
- (c) Aussetzen des Auges des Subjekts einer äußeren Lichtquelle, um den Wirkstoffvorläufer dazu zu veranlassen, den aktiven Bestandteil freizusetzen.



Beschreibung

[0001] Diese Anmeldung nimmt die Priorität der US-Provisional-Anmeldung Nr. 60/638,100, eingereicht am 22. Dezember 2004, in Anspruch, deren Inhalt durch Bezugnahme in diese Anmeldung einbezogen ist.

[0002] In dieser Anmeldung wird auf verschiedene Veröffentlichungen Bezug genommen. Die vollständige Zitierung dieser Literaturstellen findet sich unmittelbar im Anschluss an die Ansprüche. Die Offenbarungen dieser Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung einbezogen, um den Stand der Technik zum Zeitpunkt der beschriebenen und hier beanspruchten Erfindung vollständiger zu beschreiben.

Hintergrund der Erfindung

[0003] Glaukom ist eine humane Erkrankung, die durch fortschreitendem Verlust des Sehvermögens gekennzeichnet ist; es handelt sich um ein der führenden Ursachen irreversibler Erblindung in der Welt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzte, dass die Gesamtzahl der Glaukomfälle im Jahr 1977 105 Millionen Menschen betrug. Foster und Johnson berichteten 2001, dass allein in China schätzungsweise 9,4 Millionen Menschen (der Altersgruppe 40 Jahre und älter) von der Erkrankung betroffen waren, von denen 5,2 Millionen (55 %) auf wenigstens einem Auge blind waren.

[0004] Eine Hypothese, die dem Verlust retinaler Ganglienzellen bei Glaukom zugrunde liegt, ist die Induktion von Zelltod-Genen, entweder aufgrund einer Blockierung des retrograden axonalen Transports oder aufgrund einer Zunahme der Produktion toxischer Materialien im Auge. Das Ziel des Experimentes besteht somit darin, unser bewährtes Glaukom-Tiermodell mit erhöhtem Augeninnendruck zu nutzen, indem der Ausfluss des Kammerwassers mittels Laser-Photokoagulation der episkleralen und limbalen Venen blockiert wird. Außerdem hat unsere bisherige Arbeit gezeigt, dass Lithiumchlorid ein neuroprotektiver Faktor im Auge ist. LiCl oder andere photosensitive Lithiumverbindungen wurden in Ratten injiziert, um ihre Rolle zum Schutz vor dem Absterben retinaler Ganglienzellen in dem Ratten-Glaukommodell zu untersuchen. Dieses Modell ist nützlich zur Untersuchung der Mechanismen von Lithium bei der Verhinderung von Zelltod bei Glaukom. Die photosensitiven Lithiumverbindungen weisen viel geringere Nebenwirkungen aus, da sie erst im Inneren des Auges aktiviert werden, daher ist dieser Ansatz möglicherweise für Patienten mit Glaukomerkrankungen nützlich.

[0005] Die pathologischen Hauptmerkmale von Glaukom sind das Absterben retinaler Ganglienzellen (RGS) und Exkavation (cupping) und Atrophie des Sehnervenkopfs, die zum Verlust des Sehvermögens führen. (Leske, 1983; Osborne, 1999; Quigley, 1979). Glaukomatöse optische Neuropathie verringert allmählich und häufig symptomfrei das Sehvermögen. Viele Patienten bemerken den pathologischen Zustand während des frühen Glaukomstadiums nicht, bis er zu völliger Blindheit fortschreitet. Ähnlich wie andere Neuronen im zentralen Nervensystem (ZNS) regenerieren sich RGCs, wenn sie geschädigt sind, im Allgemeinen nicht. Der fortschreitende Verlust des Gesichtsfeldes kann bei vielen Arten von Augenerkrankungen, bei denen die RGC-Axone betroffen sind, jedoch verhindert werden, wenn in einem frühen Stadium eine Behandlung erfolgt. Daher ist es wichtig, die Degeneration von RGCs bei allen Arten optischer Neuropathie zu verhindern.

[0006] Bis heute scheint es keine angemessene Therapie zum Schutz gegen das Absterben retinaler Ganglienzellen bei Glaukom zu geben. Die gegenwärtige klinische Behandlung von Glaukom besteht darin, den fortschreitenden Verlust von RGCs mit den wenigen verfügbaren neuroprotektiven Mitteln zu verzögern, wobei ein großer Forschungsaufwand auf die Verhinderung von RGC-Tod und Apoptose bei verschiedenen optischen Neuropathiezuständen gerichtet ist. Die Kenntnis der Mechanismen, die für verschiedene optische Neuropathiezustände wie etwa glaukomatöse optische Neuropathie, ischämische optische Neuropathie, inflammatorische optische Neuropathie, kompressive optische Neuropathie und traumatische optische Neuropathie verantwortlich sind, ist für die Entwicklung neuer Behandlungen dieser Zustände entscheidend. Mehrere Glaukومتiermodelle wurden erstellt, um die pathogenen Zustände nachzuahmen, einschließlich der Durchtrennung des Sehnervs (Cheung, 2002; Cho, 1999; Cho, 2001; Lu, 2003; You, 2002) und des Augenüberdrucks (Garcia-Valenzuela, 1995; Laquis, 1998; McKinnon, 2002; Mittag, 2000; Morrison, 1997; Sawada, 1999; Ueda, 1998). Die Erfinder der vorliegenden Anmeldung haben ein Augenüberdruckmodell der Photokoagulation der limbalen und episkleralen Venen unter Verwendung von Argonlaser entwickelt (Ji, 2004; WoldeMussie, 2001; WoldeMussie 2002).

[0007] Lithiumchlorid ist ein üblicher Wirkstoff für die klinische Behandlung von Manie und Depression. Aktuelle Studien vermuten, dass es eine neuroprotektive Wirkung auf das verletzte ZNS über mehrere intrazelluläre Signalwege besitzt, einschließlich der Aufregulierung des Anti-Apoptosegens Bcl-2, und der Hemmung von Glykogensynthasekinase-3 β (GSK-3 β). Die Lithium-induzierte Bcl-Aufregulierung spielt eine entscheidende

Rolle bei der Neuroprotektion gegenüber Glutamat-Exzitotoxizität und der Unterstützung des intrinsischen Wachstumspotenzials verletzter Axone. GSK-3 β ist ein nachgelagertes Hauptziel des PI3-Kinase/Akt-Signalweges, der Apoptose in dem verletzten ZNS reguliert. Unter Verwendung des Augenüberdruckmodells für die Untersuchung der Pathophysiologie von Glaukom haben So und seine Mitarbeiter gezeigt, dass Lithiumchlorid die Degeneration von RGC verhindern könnte (Ji, 2002).

[0008] Trotz der enormen therapeutischen Bedeutung von Lithium gibt es schwerwiegende Langzeitkomplikationen. Diese beinhalten schweren, grobschlägigen Tremor, Verschlimmerung dermatologischer Erkrankungen, Leukozytose, Hypothyroidismus, Hypoparathyroidismus sowie Versagen der Nierenfunktion (Birch, 1999 und 1999). Die unerwünschten Nebenwirkungen werden möglicherweise durch das langsame Eindringen von Lithium durch die Blut-Hirn-Schranke und gegen andere Membranen verursacht, was zu einem verzögerten Einsetzen der Wirkung führt und die hohe Dosis erforderlich macht (Shanzer, 1983). Dementsprechend ist es ein Ziel der vorliegenden Erfindung, neue Behandlungen und Methoden bereitzustellen, welche die neue Verwendung photosensitiver Verbindungen zur Behandlung verschiedener Erkrankungen ausnutzen.

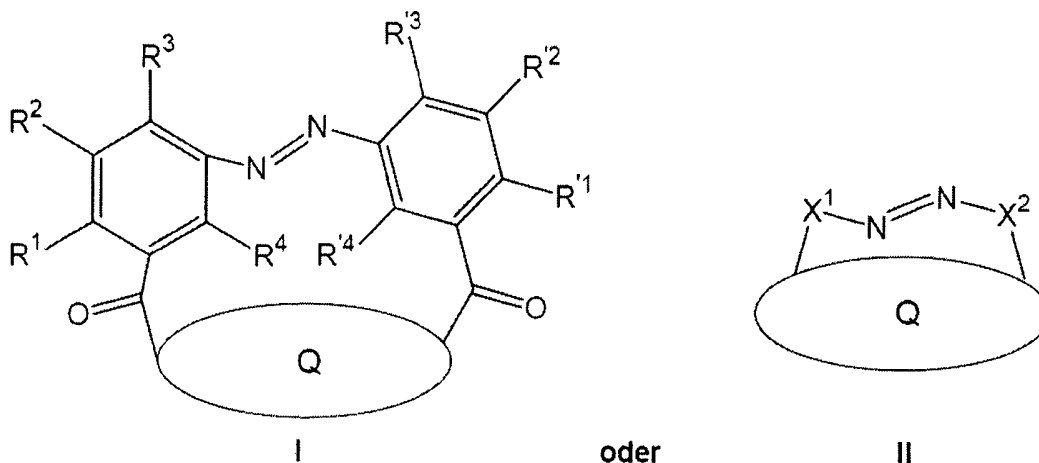
[0009] Photosensitive Systeme, einschließlich solcher mit photochromen Einheiten wie etwa Diazen oder Chromen wurden in nicht verwandten Bereichen wie etwa der optischen Aufzeichnung und Informationsspeicherungsvorrichtungen (Ishige, 1980; Loerincz, 2003; Matsui, 1994), Lichtsteuerungsmedien (Levy, 1997; Nantsohn, 1999; Nunzi, 1996), Flüssigkristallanzeigen und organischen Licht-emittierenden Vorrichtungen (Shinbo, 2002; Zhang X. H., 2001), molekularen Schaltern (Ikeda, 2000; Yoon, 2003; Zhang Zhihua, 2003) sowie als Sicherheitstinte für fälschungssichere Handelsmarken (Fan, 1997) weithin verwendet. Insbesondere betrifft das in dieser Erfindung beschriebene photoresponsive System eine photosensitive Gruppe, die an eine chelatierende Gruppe angebunden oder in dieser enthalten ist; solche photoresponsiven Chelatoren wurden zur Abtastung (Alward, 1998; Rompotis, 2002) und Extraktion von Metallionen (Alward, 1998; Blank, 1981; Shinkai, 1980; Shinkai, 1981) verwendet.

Zusammenfassung der Erfindung

[0010] Diese Erfindung stellt ein Verfahren zur Behandlung einer Augenerkrankung in einem Subjekt bereit, umfassend: Bereitstellen eines photosensitiven Wirkstoffvorläufers, der bei Einwirkung von Licht einen aktiven Bestandteil für die Behandlung der Erkrankung freisetzt, Verabreichen des Wirkstoffvorläufers in einem pharmazeutisch geeigneten Träger an das Subjekt, und Aussetzen des Auges des Subjekts einer äußeren Lichtquelle, um den Wirkstoffvorläufer zur Freisetzung des aktiven Bestandteils zu veranlassen.

[0011] Die Erfindung stellt auch ein Verfahren zum Schutz vor der Degeneration retinaler Ganglienzellen in einem Subjekt bereit, umfassend (a) Bereitstellen eines photosensitiven Wirkstoffvorläufers, der bei Einwirkung von Licht einen aktiven Bestandteil zur Behandlung der Augenerkrankung freisetzt; (b) Verabreichen des Wirkstoffvorläufers in einem pharmazeutisch geeigneten Träger an das Auge des Subjekts; und (c) Aussetzen des Auges des Subjekts einer äußeren Lichtquelle, um den Wirkstoffvorläufer zur Freisetzung des aktiven Bestandteils zu veranlassen.

[0012] Die Erfindung stellt ferner eine Verbindung bereit, die eine der folgenden Strukturen aufweist:



worin Q ein Kronenether oder ein Aza-Kronenether beliebiger Größe ist; worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 und X^2 gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus einem ganzen

oder teilweisen Phenylring oder substituierten Phenylring, einem Wasserstoff; einem Halogen, einer Hydroxylgruppe sowie unsubstituierten oder substituierten Niederalkylen, Cycloalkylen, Aryl, Acyl, Alkoxy, Acylamino, Aralkylcyanocarboxyl, Thio, Vinyl, Styryl, Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Aminocarbonyl, Phenoxy-carbonyl, wobei die Substituenten die oben aufgelisteten Metalle, Wasserstoff, Halogene und Hydroxylgruppen sowie bekannte Donor- und Akzeptorgruppen sind; und worin die Substituenten miteinander verbunden sein können, unter Bildung eines substituierten oder unsubstituierten, gesättigten oder ungesättigten Rings mit einer beliebigen Anzahl von Ringgliedern.

Kurze Beschreibung der Figuren

[0013] Fig. 1 Photosensitiver Lithiumionophor (1)/Ligand (1), ein Diazenverbrückter Kronenether, der bei Dunkelheit Lithiumion bindet und bei Bestrahlung Lithiumion freisetzt (Shinkai, 1980).

[0014] Fig. 2 Systeme, die verschiedene Diazene oder Diaza-Kronenether mit unterschiedlicher Größen und Derivate Diazenverbrückter Kronenether, die auf dieselbe Weise funktionieren wie der photosensitive Lithiumionophor (1)/Ligand (1).

[0015] Fig. 3 Photosensitiver Lithiumionophor (2)/Ligand (2), ein Kronenether, der Chromen enthält, welches bei Dunkelheit Lithiumion bindet und bei Bestrahlung Lithiumion freisetzt (Stauffer, 1997).

[0016] Fig. 4 Derivate von Chromen-Systemen, die Kronenether mit unterschiedlicher Größe enthalten, die auf dieselbe Weise wie der photosensitive Lithiumionophor (2)/Ligand (2) funktionieren.

[0017] Fig. 5 Ergebnisse, welche den prozentualen Verlust retinaler Ganglienzellen bei drei verschiedenen Gruppen von mit Lithiumkomplex (1) behandelten Ratten zeigen.

[0018] Fig. 6 Ergebnisse, welche den prozentualen Verlust retinaler Ganglienzellen in dem Dosierungsexperiment unter Verwendung von Lithiumkomplex (1) zeigen.

Ausführliche Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen Definitionen

[0019] Wie hierin verwendet, kann eine „Verabreichung“ eines Mittels unter Verwendung beliebiger der verschiedenen dem Fachmann bekannten Verfahren und Zufuhrsysteme bewirkt oder durchgeführt werden. Die Verabreichung kann beispielsweise intravenös, über das Zerebrospinalfluid, oral, nasal, mittels Implantation, transmukosal, transdermal, intramuskulär und subkutan erfolgen.

[0020] Wie hierin verwendet, soll „pharmazeutisch geeigneter Träger“ beliebige der verschiedenen dem Fachmann bekannten Träger bedeuten.

[0021] Die folgenden Zufuhrsysteme, die mehrere standardmäßig verwendete pharmazeutische Träger verwenden, sind nur beispielhaft für die zahlreichen Ausführungsformen, die zur Verabreichung der vorliegenden Zusammensetzungen denkbar sind.

[0022] Injizierbare Wirkstoffzufuhrsysteme beinhalten Lösungen, Suspensionen, Gels, Mikrokugeln und polymere Injektionen und können Hilfsstoffe wie etwa löslichkeitsverändernde Mittel (z. B. Ethanol, Propylenglykol und Saccharose) und Polymere (z. B. Polycaprolactone und PLGAs) umfassen. Implantierbare Systeme beinhalten Stäbchen und Scheiben und können Hilfsstoffe wie etwa PLGA und Polycaprolacton beinhalten.

[0023] Orale Zufuhrsysteme beinhalten Tabletten und Kapseln. Diese können Hilfsstoffe wie etwa Bindemittel (z. B. Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, andere Cellulosematerialien und Stärke), Verdüner (z. B. Laktose und andere Zucker, Stärke, Dicalciumphosphat und Cellulosematerialien), Zersetzungsmittel (z. B. Stärkepolymere und Cellulosematerialien) und Gleitmittel (z. B. Stearate und Talk) beinhalten.

[0024] Transmukosale Zufuhrsysteme beinhalten Pflaster, Tabletten, Zäpfchen, Pessare, Gels und Cremen und können Hilfsstoffe wie etwa Lösungsvermittler und Verstärker (z. B. Propylenglykol, Gallensalze und Aminosäuren) und andere Vehikel (z. B. Polyethylenglykol, Fettsäureester und Derivate und hydrophile Polymere wie etwa Hydroxypropylmethylcellulose und Hyaluronsäure) beinhalten.

[0025] Dermale Zufuhrsysteme beinhalten beispielsweise wässrige und nicht wässrige Gels, Cremen, multiple Emulsionen, Mikroemulsionen, Liposome, Salben, wässrige und nicht wässrige Lösungen, Lotionen, Aero-

sole, Kohlenwasserstoffgrundstoffe und Pulver und können Hilfsstoffe wie etwa Lösungsvermittler, Permeationsverbesserer (z. B. Fettsäuren, Fettsäureester, Fettalkohole und Aminosäuren) und hydrophile Polymere (z. B. Polycarbophil und Polyvinylpyrrolidon) beinhalten. In einer Ausführungsform ist der pharmazeutisch annehmbare Träger ein Liposom oder ein transdermalen Verstärker.

[0026] Lösungen, Suspensionen und Pulver für rekonstituierbare Zufuhrsysteme beinhalten Vehikel wie etwa Suspendiermittel (z. B. Gummi, Xanthane, Cellulose und Zucker), Befeuchtungsmittel (z. B. Sorbitol), Lösungsvermittler (z. B. Ethanol, Wasser, PEG und Propylenglykol), oberflächenaktive Mittel (z. B. Natriumlaurylsulfat, Spans, Tweens und Cetylpyridin), Konservierungsmittel und Antioxidanzien (z. B. Parabene, Vitamine E und C und Ascorbinsäure), Antiklumpmittel und Beschichtungsmittel.

[0027] Wie hierin verwendet, bedeutet „effektive Menge“ eine ausreichende Menge, um einen von einer Augenerkrankung oder einer Komplikation davon betroffenen Patienten zu behandeln.

[0028] Wie hierin verwendet, soll „Behandlung“ einer Erkrankung die Verlangsamung, Unterbrechung oder Umkehr des Fortschreitens der Erkrankung bedeuten.

Bevorzugte Ausführungsformen

[0029] Um die vorliegende Erfindung zu veranschaulichen, wird als Beispiel die Phototherapie für Glaukom unter Verwendung von Lithium verwendet, sollte aber nicht als Einschränkung auf Behandlungen von Glaukom oder auf Behandlungen unter Verwendung von Lithium verstanden werden. Das Ziel besteht darin, eine kontrollierte Zufuhr von Lithium zur Behandlung des Auges zu erzielen. Ein intakter und stabiler Lithium-Wirkstoffvorläufer, der ein Wirkstoffzufuhrsystem beinhaltet, das ein Lithiumion trägt, ist so konzipiert, dass es sich um eine in der Dunkelheit inaktive Form von Lithium handelt, die aber bei Bestrahlung mit UV-Licht oder sichtbarem Licht das aktive Lithiumion freisetzt. Das Lithiumion kann bei Dunkelheit von dem Wirkstoffzufuhrsystem eingekapselt oder vorzugsweise an dieses chelatiert sein. Der Lithium-Wirkstoffvorläufer kann im ganzen Körper in einer inerten Form vorliegen und besitzt nur in den Augen eine therapeutische Wirkung, wo ein direkter Kontakt mit äußerem Licht erfolgt. Durch diesen Ansatz kann die aktive Dosis verringert und unerwünschte Nebenwirkungen, die gegenwärtig verfügbare Behandlungen behindern, minimiert werden. Der Wirkstoffvorläufer kann oral, topisch oder durch Injektion zugeführt werden.

[0030] Das Wirkstoffzufuhrsystem umfasst eine photosensitive Gruppe, die an eine chelatierende Gruppe angebunden oder in dieser enthalten ist. Eine durch Strahlung hervorgerufene Veränderung der photosensitiven Gruppe kann die Bindungseigenschaften der chelatierenden Gruppe reversibel oder irreversibel beeinflussen. Beispielsweise können bei Bestrahlung in dem Wirkstoffzufuhrsystem zwei Arten von Veränderungen auftreten:

1. Die photosensitive Gruppe durchläuft Isomerisierung und bewirkt eine Änderung der Gesamtkonformation in dem Wirkstoffzufuhrsystem, durch die die Bindungsfähigkeit der chelatierenden Gruppe beeinträchtigt wird; oder
2. Die photosensitive Gruppe verschiebt Elektronendichte aus der chelatierenden Gruppe, was dazu führt, dass die chelatierende Gruppe ihre Bindungsfähigkeit verliert.

[0031] Diese Beispiele werden dargelegt, um das Konzept zu veranschaulichen, sie sollen diese Erfindung aber in keiner Weise einschränken. Das System kann so konzipiert sein, dass die photosensitive Gruppe die Bindungseigenschaften der chelatierenden Gruppe bei Einwirkung irgendeiner Art von Strahlung reversibel oder irreversibel beeinflussen kann.

[0032] Vorzugsweise ist die chelatierende Gruppe ein Kronenether oder ein Derivat davon oder ein Aza-Kronenether oder ein Derivat davon. Kronenether oder Aza-Kronenether oder Derivate davon mit unterschiedlicher Ringgröße können für die selektive Bindung von z. B. verschiedenen Metallionen gewählt werden. Die Wahl der chelatierenden Gruppe ist jedoch nicht auf zyklische Verbindungen begrenzt.

[0033] Vorzugsweise ist die photosensitive Gruppe ein konjugiertes Molekül, das in der Lage ist, die Elektronendichte des Kronenetherderivats zu verändern, oder ein Photoisomer, das in der Lage ist, die Ringgröße des Kronenetherderivats zu verändern, und dadurch seine selektive Bindungsfähigkeit zu beeinflussen. Die photosensitive Gruppe muss nicht notwendigerweise konjugiert sein, muss nicht die Fähigkeit besitzen, die Elektronendichte der chelatierenden Gruppe zu verändern und muss auch nicht in der Lage sein, eine Photoisomerisierung zu durchlaufen.

[0034] Daher werden die Wirkstoffzufuhrsysteme im Folgenden günstigerweise als photosensitive Lithiumionophore (X) oder Liganden (X) bezeichnet. Die Wirkstoffvorläufer, die ein im photosensitiven Lithiumionophor (X)/Ligand (X) chelatiertes Lithiumion enthalten, werden im Folgenden günstigerweise als Lithiumkomplex (X) bezeichnet.

Beispiel 1 Photosensitiver Lithiumionophor (1)/Ligand (1)

[0035] Ein photosensitiver Lithiumionophor (1)/Ligand (1) ist ein Diazen-verbrückter Kronenether (Shinkai, 1980), wobei die photosensitive Gruppe ein Diazen oder ein Azobenzenderivat ist und die chelatierende Gruppe ein Diaza-18-Krone-6-Ether ist. Die Diazengruppe nimmt in der Dunkelheit die E- oder trans-Konformation ein und der Kronenether chelatiert ein Lithiumion. Bei Einwirkung von nahem UV-Licht für mehrere Sekunden durchläuft die Diazengruppe eine Photoisomerisierung, um die Z- oder cis-Konformation anzunehmen, was zu einer Ringexpansion der Kronenethergruppe führt, so dass das Lithiumion freigesetzt wird (Fig. 1). Man findet, dass andere ähnliche Systeme, die verschiedene Diazene oder Kronenether oder Diaza-Kronenether unterschiedlicher Größe oder Derivate von Diazen-verbrückten Kronenethern beinhalten, auf dieselbe Weise als photosensitiver Lithiumionophor (1)/Ligand (1) funktionieren (Fig. 2).

[0036] Derivate von Diazen-verbrückten Kronenethern (Fig. 2) können einen Kronenether oder Aza-Kronenether beliebiger Größe und R^1 - R^3 -und/oder R'^1 - R'^3 - und/oder X^1 - und/oder X^2 -Gruppen an dem Diazen beinhalten, worin R^1 , R^2 , R^3 , R'^1 , R'^2 , R'^3 , X^1 und X^2 gleich oder unterschiedlich sind und jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: einem ganzen oder teilweisen Phenylring oder substituierten Phenylring; einem Wasserstoff; einem Halogen, einer Hydroxylgruppe sowie unsubstituierten oder substituierten Niederalkylen, Cycloalkylen, Aryl, Acyl, Alkoxy, Acylamino, Aralkylcyanocarboxy, Thio, Vinyl, Styryl, Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Aminocarbonyl, Phenoxy-carbonyl, wobei die Substituenten die oben aufgelisteten Metalle, Wasserstoff, Halogene und Hydroxylgruppen sowie bekannte Donor- und Akzeptorgruppen sind; worin die Substituenten miteinander verbunden sein können unter Bildung eines substituierten oder unsubstituierten, gesättigten oder ungesättigten Rings mit einer beliebigen Anzahl von Ringgliedern.

Beispiel 2 Photosensitiver Lithiumionophor (2)

[0037] Ein photosensitiver Lithiumionophor (2)/Ligand (2) ist ein Kronenether, der Chromen enthält (Stauffer, 1997), wobei die photosensitive Gruppe ein Chromenderivat ist und die chelatierende Gruppe ein Benzo-15-Krone-5-Ether ist. In der Dunkelheit chelatiert der Benzo-Kronenether ein Lithiumion. Bei Einwirkung von nahem UV-Licht für Sekunden bis Minuten entzieht die Chromengruppe Elektronendichte aus dem Benzo-Kronenether und bewirkt, dass die Krone ihre Fähigkeit zur Metallionenbindung verliert (Fig. 3). Man findet, dass andere Derivate von Chromensystemen, die Kronenether verschiedener Größe enthalten, auf dieselbe Weise als photosensitiver Lithiumionophor (2)/Ligand (2) funktionieren (Fig. 4).

[0038] Diese Erfindung stellt ein Verfahren zur Behandlung einer Augenerkrankung bei einem Patienten bereit, umfassend das Bereitstellen eines photosensitiven Wirkstoffvorläufers, der bei Einwirkung von Licht einen aktiven Bestandteil für die Behandlung der Augenerkrankung freisetzt; Verabreichen des Wirkstoffvorläufers in einem pharmazeutisch geeigneten Vehikel an den Patienten und Aussetzen des Auges einer äußeren Lichtquelle, um den Wirkstoffvorläufer zu veranlassen, den aktiven Bestandteil freizusetzen.

[0039] Diese Erfindung stellt ferner das obige Verfahren bereit, worin der Wirkstoffvorläufer im ganzen Körper in einer inaktiven Form vorliegt und er nur in den Augen, wo ein direkter Kontakt mit äußerem Licht erfolgt, therapeutische Wirkungen besitzt.

[0040] Diese Erfindung stellt ferner das obige Verfahren bereit, worin das Verfahren zur Behandlung von Glaukom dient oder worin der Wirkstoffvorläufer ein Lithium-Wirkstoffvorläufer ist. Der Lithium-Wirkstoffvorläufer kann ein Wirkstoffzufuhrsystem beinhalten, das eine photosensitive Gruppe umfasst, die an eine chelatierende Gruppe für Lithium angebunden oder in dieser enthalten ist.

[0041] Diese Erfindung stellt ferner das obige Verfahren bereit, worin ein Lithiumion in der Dunkelheit in dem Lithium-Wirkstoffvorläufer chelatiert ist und bei Bestrahlung freigesetzt wird. Der Wirkstoffvorläufer kann eine photosensitive Gruppe und eine chelatierende Gruppe umfassen, wobei die photosensitive Gruppe die Bindungsfähigkeit der chelatierenden Gruppe gegenüber Lithiumion bei Bestrahlung irreversibel oder reversibel beeinflusst. Der Wirkstoffvorläufer umfasst ferner ein freisetzbare aktives Mittel. Das freisetzbare aktive Mittel kann Lithium sein. Das Lithium kann bei der Einwirkung von Licht freigesetzt werden. Die photosensitive Gruppe kann an die chelatierende Gruppe angebunden oder in dieser enthalten sein. Die photosensitive Gruppe

kann die Bindungseigenschaften der chelatierenden Gruppe irreversibel oder reversibel beeinflussen. Die photosensitive Gruppe kann ein Diazen oder ein Derivat davon oder ein Chromen oder ein Derivat davon sein. Die chelatierende Gruppe kann ein Kronenether oder ein Derivat davon, ein Aza-Kronenether oder ein Derivat davon sein.

[0042] Die photosensitive Gruppe kann bei Bestrahlung Isomerisierung durchlaufen, wodurch die Konformation und Größe der chelatierenden Gruppe verändert wird und die chelatierende Gruppe dazu veranlasst wird, ihre Fähigkeit zur Bindung von Lithiumion zu verlieren. Die photosensitive Gruppe kann bei Bestrahlung auch Elektronendichte von der chelatierenden Gruppe abziehen und dadurch die chelatierende Gruppe dazu veranlassen, ihre Fähigkeit zur Bindung von Lithiumion zu verlieren.

[0043] Die Erfindung stellt ferner das obige Verfahren bereit, worin die Augenerkrankung Glaukom ist, der Wirkstoffvorläufer Lithium freisetzt und der Wirkstoffvorläufer dem Patienten durch Injektion verabreicht wird.

[0044] Die Erfindung stellt ferner das obige Verfahren bereit, worin der Wirkstoffvorläufer Lithium aus einem Kronenether- oder Aza-Kronenetherenthaltenden Chromen- oder Diazenderivat freisetzt.

[0045] Die Erfindung stellt ferner das obige Verfahren bereit, worin der Wirkstoffvorläufer im Körper außerhalb des Auges des Patienten inaktiv bleibt.

[0046] Die Erfindung stellt ferner das obige Verfahren bereit, worin ein Lithiumion an ein Kronenether- oder Aza-Kronenetherderivat chelatiert ist, unter Bildung einer Chelatgruppe, die chelatiertes Lithium enthält, die bei Einwirkung von Licht Lithium freisetzt.

[0047] Die Erfindung stellt ferner das obige Verfahren bereit, worin ein Lithiumion reversibel an ein Kronenether- oder Aza-Kronenether-enthaltendes Diazen- oder Chromenderivat unter Bildung einer Lithium-freisetzenden Chromen- oder Diazenverbindung gebunden ist, und wobei das Lithium bei Einwirkung von Licht auf das Auge des Patienten freigesetzt wird.

[0048] Die Erfindung stellt ferner das obige Verfahren bereit, worin die photosensitive Gruppe bei Bestrahlung Isomerisierung durchläuft, so dass die Konformation und/oder Größe der chelatierenden Gruppe verändert wird und die chelatierende Gruppe dazu veranlasst wird, ihre Fähigkeit zur Bindung von Lithiumion zu verlieren.

[0049] Die Erfindung stellt ferner das obige Verfahren bereit, worin die photosensitive Gruppe bei Bestrahlung Elektronendichte von der chelatierenden Gruppe abzieht, so dass die chelatierende Gruppe dazu veranlasst wird, ihre Fähigkeit zur Bindung von Lithiumion zu verlieren.

[0050] Die Erfindung stellt ferner eine Zusammensetzung zur Behandlung von Glaukom bereit, die eine injizierbare Verbindung umfasst, welche ein Lithiumion-Diazen- oder Chromenderivat beinhaltet, wobei das Lithiumion von einer Kronenether- oder Aza-Kronenether-enthaltenden Verbindung chelatiert ist.

[0051] Die Erfindung stellt ferner eine Zusammensetzung zur Behandlung von Glaukom bereit, die eine photosensitive Gruppe, welche ein an ein Chromen- oder Diazenderivat durch eine Kronenether- oder Aza-Kronenethergruppe gebundenes Lithiumion beinhaltet, in einem pharmazeutisch geeigneten Träger umfasst.

[0052] Die Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Behandlung einer Augenerkrankung in einem Subjekt bereit, umfassend Verabreichen einer effektiven Menge eines Wirkstoffvorläufers, der eine photosensitive Gruppe und eine chelatierende Gruppe umfasst, wobei die photosensitive Gruppe bei Einwirkung von Licht die Bindungseigenschaften der chelatierenden Gruppe beeinflusst, an das Subjekt und Aussetzen des Auges des Subjekts gegenüber Licht, wodurch die Freisetzung eines aktiven Mittels, das zur Behandlung der Augenerkrankung geeignet ist, hervorgerufen wird. Die Augenerkrankung kann Glaukom sein. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann intravenös, topisch, oral oder direkt an das Auge des Subjekts verabreicht werden. Das Subjekt kann ein Mensch sein.

[0053] Die Erfindung stellt ferner eine Zusammensetzung zur Behandlung von Glaukom bereit, welche eine effektive Menge eines aus wenigstens einem Lithiumion und einem Kronenether- oder Aza-Kronenetherderivat gebildetes Chelat umfasst, wobei das Lithiumion von einer Kronenether- oder Aza-Kronenethergruppe chelatiert ist.

[0054] Schließlich stellt die Erfindung einen Kit zur Behandlung von Glaukom bereit, welcher eine lichtgeschützte Ampulle oder Spritze, die eine Zusammensetzung zur Behandlung von Glaukom enthält, die eine injizierbare Verbindung, die ein in einem Kronenether- oder Aza-Kronenetherenthaltenden Chromen- oder Diazenderivat chelatisiertes Lithiumion enthält und Anweisungen zur Verabreichung an den Patienten umfasst.

[0055] Der in den Beispielen 3 und 4 verwendete Wirkstoffvorläufer ist Lithiumkomplex (1), wobei ein Lithiumion in photosensitivem Lithiumionophor (1)/Ligand (1) chelatiert ist. Es ist außerdem ein Chlorid-Anion vorhanden, welches als Gegenion fungiert.

Beispiel 3 Glaukommodell behandelt mit Lithiumkomplex (1)

[0056] Die Ratten in diesem Experiment wurden in drei Gruppe eingeteilt: die Placebogruppe (12 h Einwirkung von Licht), die dunkle Gruppe (24 h Dunkelheit) und die Lichtgruppe (12 h Einwirkung von Licht). Den Ratten in der dunklen Gruppe und in der Lichtgruppe wurde Lithiumkomplex (1) in einer Dosis, die 85 µg/kg LiCl entspricht, durch intraperitoneale Injektion kontinuierlich für 14 Tage verabreicht. Die Ratten wurden dann getötet, die Retinas wurden präpariert und die retinalen Ganglienzellen wurden gezählt.

[0057] Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl bei der Placebogruppe als auch bei der dunklen Gruppe ein Verlust retinaler Ganglienzellen von etwa 6-7 % vorliegt, während die Daten der Gruppe mit 12 h Lichteinwirkung eine statistisch signifikante Differenz zu den obigen beiden Gruppen zeigen (**Fig. 5**). Es trat nicht, notwendigerweise ein Verlust retinaler Ganglienzellen in den Retinas der Gruppe mit 12 h Lichteinwirkung auf. Daher wurde in der Lichtgruppe eine neuroprotektive Wirkung für die Behandlung mit Lithiumkomplex (1) beobachtet.

Beispiel 4 Glaukommodell b handelt mit 1/10 Dosis Lithiumkomplex (1)

[0058] Dieses Experiment beinhaltete zusätzlich zu den drei in Beispiel 3 erwähnten Gruppen eine Extragruppe, die 1/10-Dosis-Gruppe. Den Ratten in der 1/10-Dosis-Gruppe wurde Lithiumkomplex (1) in einer Dosis, die 8,5 µg/kg LiCl, 1/10 der ursprünglichen Dosis entsprach, verabreicht, und sie wurden unter denselben Bedingungen wie die Lichtgruppe in Beispiel 3 für 12 h eine Licht ausgesetzt.

[0059] Die Ergebnisse zeigten, dass die 1/10-Dosis-Gruppe eine ähnliche neuroprotektive Wirkung wie die Lichtgruppe in Beispiel 3 aufwies. Es gab keine statistisch signifikante Differenz der neuroprotektiven Wirkung zwischen der 1/10-Dosis-Gruppe und der Lichtgruppe bei Verwendung der ursprünglichen Dosis (**Fig. 6**). Die 1/10-Dosis-Gruppe zeigte ebenfalls nicht notwendigerweise einen Verlust retinaler Ganglienzellen in den Retinas.

Experimentelle Einzelheiten

Glaukommodell in SD-Ratten und Absterben retinaler Ganglienzellen

[0060] Adulte weibliche SD-Ratten mit einem Gewicht von 250-300 g wurden verwendet. Alle Tiere wurden mit einem Xylazin/Ketamin-Gemisch oder Pentobarbiton bei allen Operationen narkotisiert.

[0061] Experimentelles Glaukom wird im rechten Auge jedes Tiers induziert und das linke Auge wird als Kontrolle verwendet. Die episkleralen und limbalen Venen des rechten Auges werden unter Verwendung eines Argonlasers (Coherent, Strom, 1 V; Punkt, 50-100 µm und Dauer, 0,1 s) photokoaguliert. Etwa 15-20 Punkte auf zwei episkleralen Venen und 60 Punkte um die Limbalvenen werden verwendet. Eine zweite Laserbehandlung mit derselben Einstellung wird 7 Tage später angewendet. Diese Vorgehensweise erhöht konsistent den Augeninnendruck in den Tieren auf das 1,5-fache über dem Normalwert.

[0062] Der IOP beider Augen jeder Ratte wird unter Verwendung eines Tonopen XL Tonometers vor dem Eingriff und einmal pro Woche nach dem Eingriff gemessen. Der Mittelwert von zehn Messungen des IOP wird für jedes Auge erhalten.

[0063] Man lässt die Tiere für 2, 4 oder 8 Wochen nach der ersten Laserbehandlung überleben, mit jeweils sechs Tieren an jedem Zeitpunkt. Eine Woche vor der Tötung wird 6 % Fluor-Gold (FG) auf die Oberfläche beider oberen Kollikuli aufgebracht, nach der Entfernung des darüber liegenden Kortex. FG wird von den Axonenden der retinalen Ganglienzellen (RGCs) aufgenommen und rückwärts zu den Somata in beiden Retinas transportiert.

[0064] Nach der entsprechenden Überlebensdauer werden die Tiere mit einer Überdosis des Xylazin/Ketamin-Gemischs getötet. Die Augen werden ausgeschält und in 4 %-igem Paraformaldehyd für 60 min fixiert. Wholemount Retinas werden präpariert und die FG-markierten RGCs werden unter Verwendung eines Fluoreszenzmikroskops gezählt. Die RGCs werden unter einem Okulgitter (200 × 200 µm) in 500 µm-Abständen entlang der Medianlinie jedes Quadranten von der Sehnervenpapilla zu dem äußeren Rand der Retinas gezählt. Die durchschnittliche Dichte der RGCs wird für die gesamte Retina, die zentrale Retina (1-1,5 mm von der Sehnervenpapilla) und die periphere Retina (3,5-4 mm von der Sehnervenpapilla) berechnet. Die Veränderungen der Dichte der RGCs werden als prozentualer Verlust an RGCs im Vergleich zu dem laserbehandelten und kontralateralen Kontrollauge desselben Tieres ausgedrückt.

[0065] Die Ergebnisse zeigen, dass in den Tieren nach zwei, vier und acht Wochen ein RGC-Verlust von etwa 13 %, 21 % bzw. 25 % auftritt. Wir haben somit ein chronisches Glaukommodell in Ratten mit konsistentem Absterben von RGCs erzeugt.

Glaukom behandelt mit Lithiumchlorid oder photosensitiven Lithiumverbindungen

[0066] Glaukom des rechten Auges wurde induziert und die Tiere erhalten intraperitoneale Injektionen von Lithium (LiCl, Sigma, St. Louis, USA; 85 µg/kg in sterilem Wasser) oder Lithiumkomplex (1) (63,5 oder 6,35 mg/kg, was 85 oder 8,5 µg/kg LiCl entspricht, in 2 ml Sigma C5135 Cremophor, 1 ml Ethanol und 36 ml sterilem Wasser) zweimal täglich für bis zu 14 Tage. Die Tiere werden nach 14 Tagen getötet (n = 8 pro Gruppe). Die Glaukom- und Kontrollretinas werden nach den entsprechenden Überlebenszeiten entnommen und für die drei oben beschriebenen Verfahren bearbeitet. Falls erforderlich werden frühere Zeitpunkte verwendet.

Mechanismus des Zelltodes retinaler Ganglienzellen

[0067] Um zu untersuchen, ob Apoptose der Hauptmechanismus für Zelltod in dem Glaukommodell ist und ob Apoptose durch Li blockiert wird, werden das TUNEL-Verfahren, DAPI-Kernanfärbung und Cleaved Caspase-3-Immunohistochemie verwendet, um Apoptose von RGCs quantitativ zu bestimmen. Ratten, bei denen im rechten Auge Glaukom induziert wurde, werden wie oben präpariert. Um die frühen Ereignisse nach Laserphotokoagulation zu untersuchen, ließ man die Tiere 2, 4, 8 und 14 Tage nach der ersten Laserbehandlung überleben (n = 3 für jeden Zeitpunkt pro Gruppe). Nach der entsprechenden Überlebensdauer werden die Tiere perfundiert und beide Augen werden entnommen und zur Paraffineinbettung präpariert. Radiale serielle Sektionen (5 µm) der Retina werden erhalten und angrenzende Sektionen werden für TUNEL, DAPI-Kernanfärbung und Cleaved Caspase-3-Immunohistochemie bearbeitet. Die Ergebnisse zeigen, dass viele Zellen in der retinalen Ganglienzellschicht eine zeitabhängige Apoptose durchlaufen, wobei zu späteren Zeitpunkten mehr apoptotische Zellen beobachtet werden.

Literaturstellen

1. Alward M, Driscoll CM und Weber SG, "Photochemical Control Of Metal-Ion Binding", 216. ACS National Meeting, Boston (1998)
2. Birch NJ, Uses Of Inorganic Chemistry In Medicine Ed: Farrell, N. P. Cambridge, The Royal Society Of Chemistry (1999) S. 11-25.
3. Birch NJ, "Inorganic Pharmacology Of Lithium" Chem. Rev. (1999) Band 99, S. 1659-2682.
4. Blank M, Soo LM, Wassermann NH und Erlanger BF, "Photoregulated Ion Binding" Science (1981) Band 214, S. 70-72.
5. Cheung ZH, So KF, Lu Q, Yip HK, Wu W, Shan JJ, Pang PK und Chen CF, "Enhanced Survival And Regeneration Of Axotomized Retinal Ganglion Cells By A Mixture Of Herbal Extracts" J. Neurotrauma (2002) Band 19, S. 369-378.
6. Cho KS, Chan PM, So KF, Yip HK und Chung SK, "Ciliary Neurotrophic Factor Promotes The Regrowth Capacity But Not The Survival Of Intraorbitally Axotomized Retinal Ganglion Cells In Adult Hamsters" Neuroscience (1999) Band 34, S. 623-628.
7. Cho KS, Chung SK, Yip HK und So KF, "Differential Effects Of Intravitreal Optic Nerve And Sciatic Nerve Grafts On The Survival Of Retinal Ganglion Cells And The Regeneration Of Their Axons" J. Neurocytol. (2001) Band 30, S. 983-991.
8. Fan M, Yu L, Ming Y, Meng X und Zhao W, CN Patent 1158882 (1997).
9. Garcia-Valenzuela E, Shareef S, Walsh J und Sharma S, "Programmed Cell Death Of Retinal Ganglion Cells During Experimental Glaucoma" Exp. Eye Res. (1995) Band 61, S. 33-44.
10. Ikeda T, Tsutsumi O und Wu Y, "Optical Switching And Image Storage By Means Of Photochromic Liquid Crystals" Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol., Secf. A (2000) Band 347, S. 1-13.

11. Ishige S, Saeki K und Usui H, U.S. Patent No. 4,220,356 (1980).
12. Ji JZ, "Signaling Pathways und Neuroprotection Of Retina Ganglion Cells In A Rat Glaucoma Model" (2002) The University of Hong Kong, Hong Kong.
13. Ji JZ, Elyaman W, Yip HK, Lee VW, Yick LW, Hugon J und So KF, "CNTF Promotes Survival Of Retinal Ganglion Cells After Induction Of Ocular Hypertension In Rats: The Possible Involvement Of STAT3 Pathway" *Eur. J. Neurosci* (2004) Band 19, S. 265-272.
14. Laquis S, Chaudhary P und Sharma S, "The Patterns Of Retinal Ganglion Cell Death In Hypertensive" *Eyes Brain Res* (1998) Band 784, S. 100-104.
15. Leske MC, "The Epidemiology Of Open-Angle Glaucoma: A Review" *Am. J. Epidemiol.* (1983) Band 118, S. 166-191.
16. Levy D, "Recent Applications Of Photochromic Sol-Gel Materials" *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol., Sect. A* (1997) Band 297, S. 31-39.
17. Loerincz E, Szarvas G, Koppa P, Ujhelyi F, Erdei G, Sueto A, Varhegyi P, Sajti S, Kerekes A, Ujvari T und Ramanujam PS, "Polarization Holographic Data Storage Using Azobenzene Polyester As Storage Material" *Proceedings Of SPIE-The International Society For Optical Engineering* (2003) Band 4991, S. 34-44.
18. Lu Q, Cui Q, Yip HK und So KF, "c-Jun Expression In Surviving And Regenerating Retinal Ganglion Cells: Effects Of Intravitreal Neurotrophic Supply" *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (2003) Band 44, S. 5342-5348.
19. Matsui F, Taniguchi H, Yokoyama Y, Sugiyama K und Kurita Y, "Application Of Photochromic 5-Dimethylaminoindolyfulgide To Photon-Mode Erasable Optical Memory Media With Non-Destructive Readout Ability Based On Wavelength Dependence Of Bleaching Quantum Yield" *Chem. Lett.* (1994) S. 1869-1872.
20. Mckinnon SJ, Lehman DM, Tahzib NG, Ransom NL, Reitsamer HA, Liston P, Lacasse E, Li Q, Korneluk RG und Hauswirth WW, "Baculoviral IAP Repeat-Containing-4 Protects Optic Nerve Axons In A Rat Glaucoma Model" *Mol. Ther.* (2002) Band 5, S. 780-787.
21. Mittag TW, Danias J, Pohorenc G, Yuan HM, Burakgazi E, Chalmers-Redman R, Podos SM und Tatton WG, "Retinal Damage After 3 To 4 Months Of Elevated Intraocular Pressure In A Rat Glaucoma Model" *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (2000) Band 41, S. 3451-3459.
22. Morrison J, Moore C, Deppmeier L, Gold B, Meshul C und Johnson E, "A Rat Model Of Chronic Pressure-Induced Optic Nerve Damage" *Exp. Eye Res.* (1997) Band 64, S. 85-96.
23. Natansohn A und Rochon P, "Photoinduced Motions In Azobenzene-Based Amorphous Polymers; Possible Photonic Devices" *Adv. Mater.* (1999) Band 11, S. 1387-1391.
24. Nunzi JM, Charra F, Delysse S, Lefin P und Pfeffer N, "Limits Of Use Of Polymer Thin-Films For Spatial Light Modulation" *Proceedings Of SPIE-The International Society For Optical Engineering* (1996) Band 2969, S. 138-144.
25. Osborne NN, Wood JP, Chidlow G, Bae JH, Melena J und Nash MS, "Ganglion Cell Death In Glaucoma: What Do We Really Know?" *Br J. Ophthalmol* (1999) Band 83, S. 980-986.
26. Quigley HA und Green WR, "The Histology Of Human Glaucoma Cupping And Optic Nerve Damage: Clinicopathologic Correlation In 21 Eyes" *Ophthalmology* (1979) Band 86, S. 1803-1830.
27. Rompotis S, Parissi-Poulou M, Gikas E, Kazanis M, Vavayannis A und Panderi I, "Determination Of Valproic Acid In Human Plasma By HPLC With Fluorescence Detection" *J. Liq. Chromatogr. Related Technol.* (2002) Band 25, S. 2833-2847.
28. Sawada A und Neufeld A, "Confirmation Of The Rat Model Of Chronic Moderately Elevated Intraocular Pressure" *Exp. Eye Res.* (1999) Band 69, S. 525-531.
29. Shanzer A, Samuel D und Korenstein R, "Lipophilic Lithium Ion Carriers" *J. Am. Chem. Soc.* (1983) Band 105, S. 3815-3818.
30. Shinbo K, Baba A, Kaneko F, Kato T, Kato K, Advincula RC und Knoll W, "In Situ Investigations On The Preparations Of Layer-By-Layer Films Containing Azobenzene And Applications For LC Display Devices" *Mater. Sci. Eng.* (2002) Band C22, S. 319-325.
31. Shinkai S, Nakaji T, Nishida Y, Ogawa T und Manabe O, "Photoresponsive Crown Ethers 1. Cis-Trans Isomerism Of Azobenzene As A Tool To Enforce Conformational Changes Of Crown Ethers And Polymers" *J. Am. Chem. Soc.* (1980) Band 102, S. 5860-5865.
32. Shinkai S, Nakaji T, Ogawa T, Shigematsu K und Manabe O, "Photoresponsive Crown Ethers 2. Photocontrol Of Ion Extraction And Ion Transport By A Bis(Crown Ether) With A Butterfly-Like Motion" *J. Am. Chem. Soc.* (1981) Band 103, S. 111-115.
33. Siu, A.W., Leung, M.C.P., To, C.H., Siu, F.K.W., Ji, J.Z., und So, K-F, "Total Retinal Nitric Oxide Production Is Increased In Intraocular Pressure-Elevated Rats" *Experimental Eye Research* (2002) Band 75, S. 401-406.
34. Stauffer MT, Knowles DB, Brennan C, Funderburk L, Lin F-T und Weber SG, "Optical Control Over Pb²⁺ Binding To A Crown Ether-Containing Chromene" *Chem. Commun.* (1997) S. 287-288.
35. Ueda J, Sawaguchi S, Hanyu T, Yaoeda K, Fukuchi T, Abe H und Ozawa H, "Experimental Glaucoma Model In The Rat Induced By Laser Trabecular Photocoagulation After An Intracameral Injection Of India Ink" *Jpn. M. Ophthalmol.* (1998) Band 42, S. 337-344.

36. Woldemussie E, Ruiz G, Wijono M und Wheeler LA, "Neuroprotection Of Retinal Ganglion Cells By Brimonidine In Rats With Laser-Induced Chronic Ocular Hypertension" Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (2001) Band 42, S. 2849-2855.
37. Woldemussie E, Yoles E, Schwartz M, Ruiz G und Wheeler LA, "Neuroprotective Effect Of Memantine In Different Retinal Injury Models In Rats" J. Glaucoma (2002) Band 11, S. 474-480.
38. Yoon HC, Shin HK, Kim C und Kwon YS, "Fabrication Of Azobenzene-Terminated Dendrimers And Application To Photoswitching Devices" Synth. Mat. (2003) Band 137, S. 1427-1428.
39. You SW, Bedi KS, Yip HK und So KF, "Axonal Regeneration Of Retinal Ganglion Cells After Optic Nerve Pre-Lesions And Attachment Of Normal Or Pre-Degenerated Peripheral Nerve Grafts" Vis. Neurosci. (2002) Band 19, S. 661-668.
40. Zhang XH, Chen BJ, Lin XQ, Wong OY, Lee CS, Kwong HL, Lee ST und Wu SK, "A New Family Of Red Dopants Based On Chromene-Containing Compounds For Organic Electroluminescent Devices" Chem. Mater. (2001) Band 13, S. 1565-1569.
41. Zhang Z, Burns DC, Kumita JR, Smart OS und Woolley GA, "A Water-Soluble Azobenzene Cross-Linker For Photocontrol Of Peptide Conformation" Bioconjugate Chem. (2003) Band 14, S. 824-829.

Zusammenfassung

[0068] Diese Erfindung stellt ein Verfahren zur Behandlung einer Augenerkrankung in einem Subjekt bereit, umfassend: Bereitstellen eines photosensitiven Wirkstoffvorläufers, der bei Einwirkung von Licht einen aktiven Bestandteil für die Behandlung der Augenerkrankung freisetzt, Verabreichen des Wirkstoffvorläufers in einem pharmazeutisch geeigneten Träger an das Subjekt, und Aussetzen des Auges des Subjekts einer äußeren Lichtquelle, um den Wirkstoffvorläufer zur Freisetzung des aktiven Bestandteils zu veranlassen. Die Erfindung stellt auch eine Zusammensetzung zur Behandlung von Glaukom bereit, umfassend eine Verbindung, die ein in einem Kronenether- oder Aza-Kronenether-enthaltenden Chromen- oder Diazen-Derivat chelatiertes Lithiumion enthält und einen pharmazeutisch geeigneten Träger.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Schutz vor der Degeneration retinaler Ganglienzellen in einem Subjekt, umfassend:
 - (a) Bereitstellen eines photosensitiven Wirkstoffvorläufers, der bei Einwirkung von Licht einen aktiven Bestandteil zur Behandlung der Augenerkrankung freisetzt;
 - (b) Verabreichen des Wirkstoffvorläufers in einem pharmazeutisch geeigneten Träger an das Auge des Subjekts; und
 - (c) Aussetzen des Auges des Subjekts einer äußeren Lichtquelle, um den Wirkstoffvorläufer dazu zu veranlassen, den aktiven Bestandteil freizusetzen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Degeneration retinaler Ganglienzellen durch eine Augenerkrankung hervorgerufen wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, worin die Augenerkrankung Glaukom ist.
4. Verfahren nach Anspruch 1, worin der Wirkstoffvorläufer Lithium freisetzt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, worin der Wirkstoff dem Auge des Subjekts verabreicht wird, indem der Wirkstoffvorläufer in die Blutbahn des Subjekts eingebracht wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1, worin der Wirkstoffvorläufer Lithium aus einer Kronenether- oder Aza-Kronenethergruppe eines Chromens, eines Diazens oder eines Derivats davon freisetzt.
7. Verfahren nach Anspruch 5, worin der Wirkstoffvorläufer Lithium bei Einwirkung von Licht, welches in das Auge des Subjekts eintritt, freisetzt.
8. Verfahren nach Anspruch 4, worin das Lithiumion von einer Kronenether- oder Aza-Kronenethergruppe chelatiert ist, unter Bildung einer chelatierten Lithiumverbindung, die bei Einwirkung von Licht ein Lithiumion freisetzt.
9. Verfahren nach Anspruch 4, worin das Lithiumion reversibel an ein Diazen- oder Chromenderivat über eine Kronenether- oder Aza-Kronenethergruppe gebunden ist, unter Bildung eines Lithiumionen-freisetzenden Chromen- oder Diazenderivats, wobei das Lithiumion bei Einwirkung von Licht auf das Auge des Subjekts frei-

gesetzt wird.

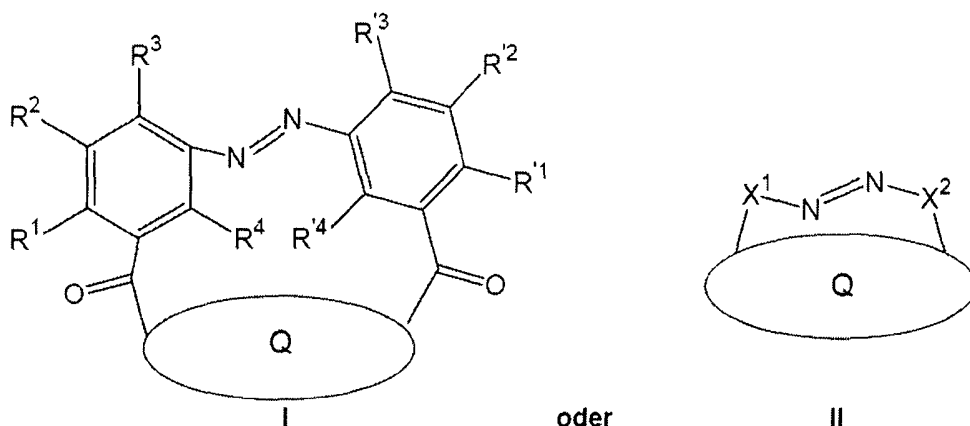
10. Zusammensetzung zum Schutz vor der Degeneration retinaler Ganglienzellen, umfassend eine effektive Menge einer Lithium freisetzenden Kronenether- oder Aza-Kronenethergruppe in einem Chromen, einem Diazen oder einem Derivat davon und einen pharmazeutisch geeigneten Träger.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin die Degeneration retinaler Ganglienzellen von Glaukom verursacht wird oder ein Symptom davon ist.

12. Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin die Zusammensetzung in einer Form, die oral verabreicht werden kann, bereitgestellt ist.

13. Kit zur Behandlung von Glaukom, welcher eine lichtgeschützte Ampulle oder Spritze, die eine Zusammensetzung nach Anspruch 10 enthält und Anweisungen zu ihrer Verabreichung an ein Subjekt umfasst.

14. Verbindung, die eine der folgenden Strukturen aufweist:



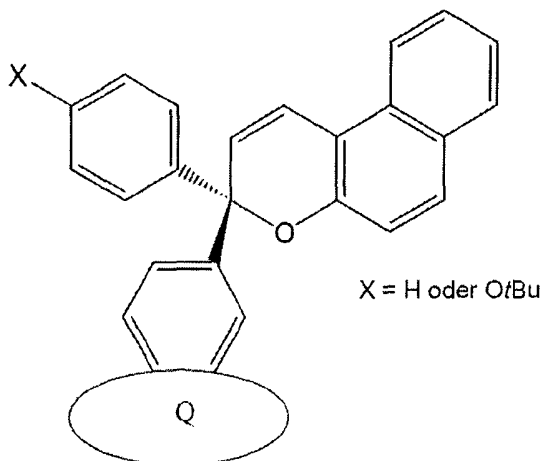
worin Q ein Kronenether oder ein Aza-Kronenether beliebiger Größe ist;

worin R¹, R², R³, R⁴, X¹ und X² gleich oder unterschiedlich sind, und jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

einem ganzen oder teilweisen Phenylring oder substituierten Phenylring, einem Wasserstoff; einem Halogen, einer Hydroxylgruppe, sowie unsubstituierten oder substituierten Niederalkylen, Cycloalkylen, Aryl, Acyl, Alkoxy, Acylamino, Alkylcyanocarboxyl, Thio, Vinyl, Styryl, Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Aminocarboxyl, Phenoxy-carboxyl, wobei die Substituenten die oben aufgelisteten Metalle, Wasserstoff, Halogene und Hydroxylgruppen sowie bekannte Donor- und Akzeptorgruppen sind;

worin die Substituenten miteinander verbunden sein können unter Bildung eines substituierten oder unsubstituierten, gesättigten oder ungesättigten Rings mit einer beliebigen Anzahl von Ringgliedern.

15. Verbindung, welche die folgende Struktur aufweist:



worin Q ein Kronenether oder Aza-Kronenether beliebiger Größe ist und X H oder t-Butoxy ist.

16. Verfahren zur Behandlung von Glaukom, umfassend die reversible Anbindung von Lithium an eine Zusammensetzung nach Anspruch 14, um einen Wirkstoffvorläufer zu erhalten, Verabreichen einer Menge des Wirkstoffvorläufers, die zur Behandlung von Glaukom wirkungsvoll ist, in einem pharmazeutisch geeigneten Vehikel an das Auge eines Patienten, der eine solche Behandlung benötigt und Aussetzen des Auges des Patienten einer äußeren Lichtquelle, um das Lithium zu dem Auge des Patienten freizusetzen.

17. Verfahren zur Behandlung von Glaukom, umfassend die reversible Anbindung von Lithium an eine Zusammensetzung nach Anspruch 15, um einen Wirkstoffvorläufer zu erhalten, Verabreichen einer Menge des Wirkstoffvorläufers, die zur Behandlung von Glaukom wirkungsvoll ist, in einem pharmazeutisch geeigneten Vehikel, an das Auge eines Patienten, der eine solche Behandlung benötigt und Aussetzen des Auges des Patienten einer äußeren Lichtquelle, um das Lithium zu dem Auge des Patienten freizusetzen.

Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

Fig. 1

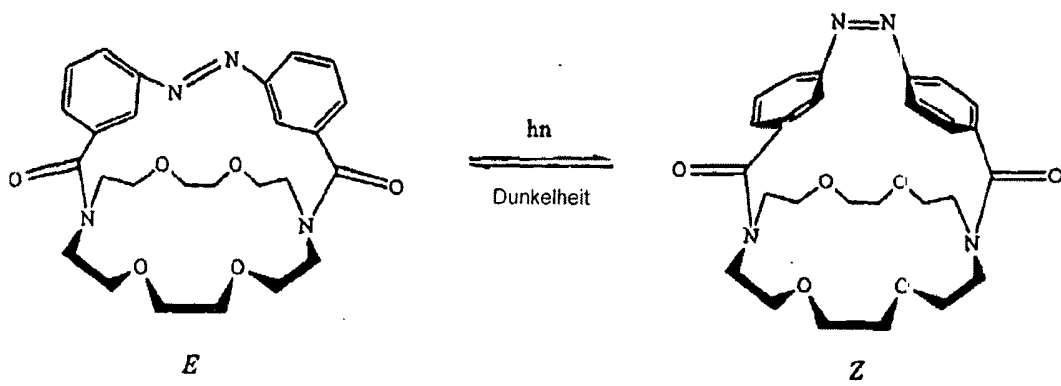


Fig. 2

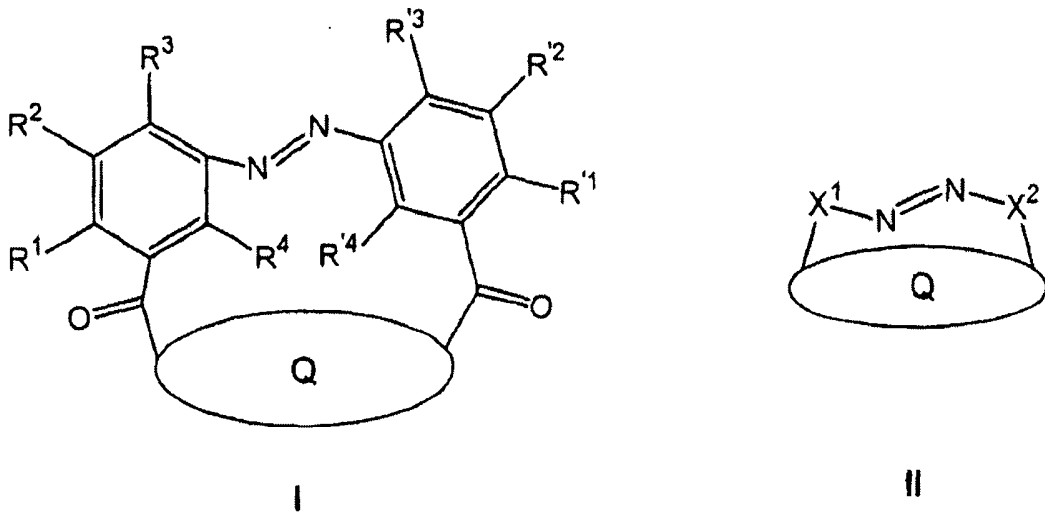


Fig. 3

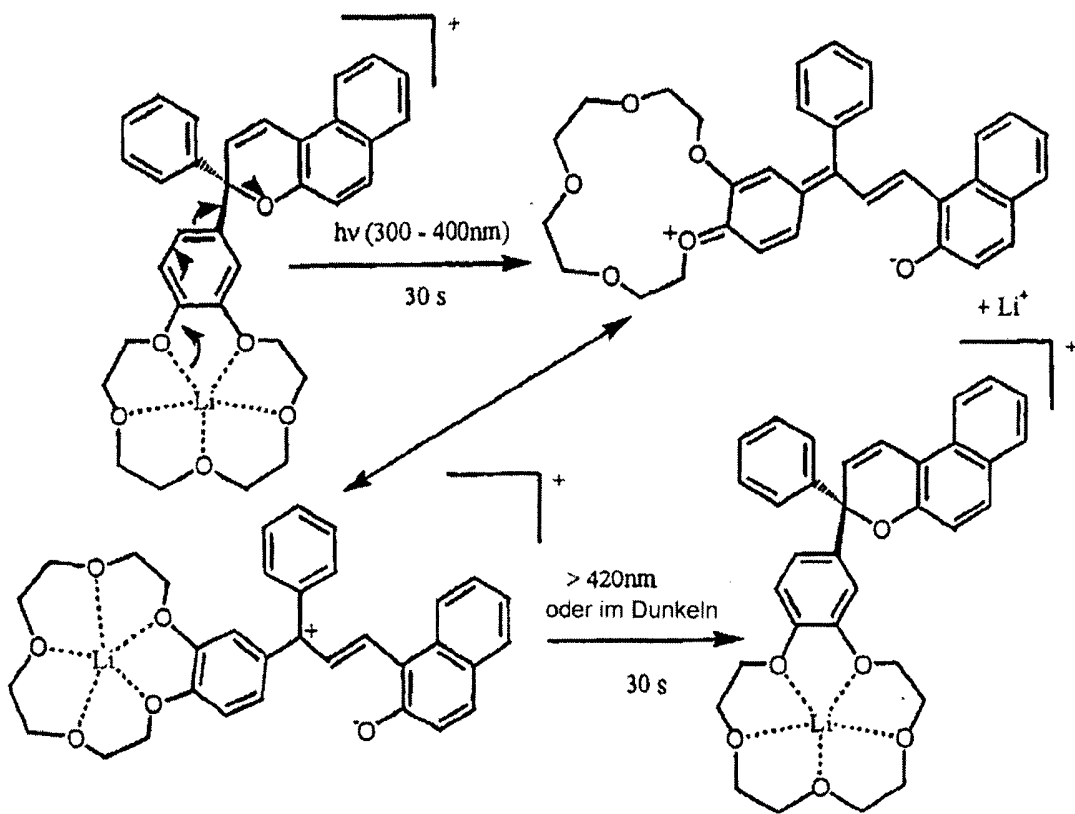


Fig. 4

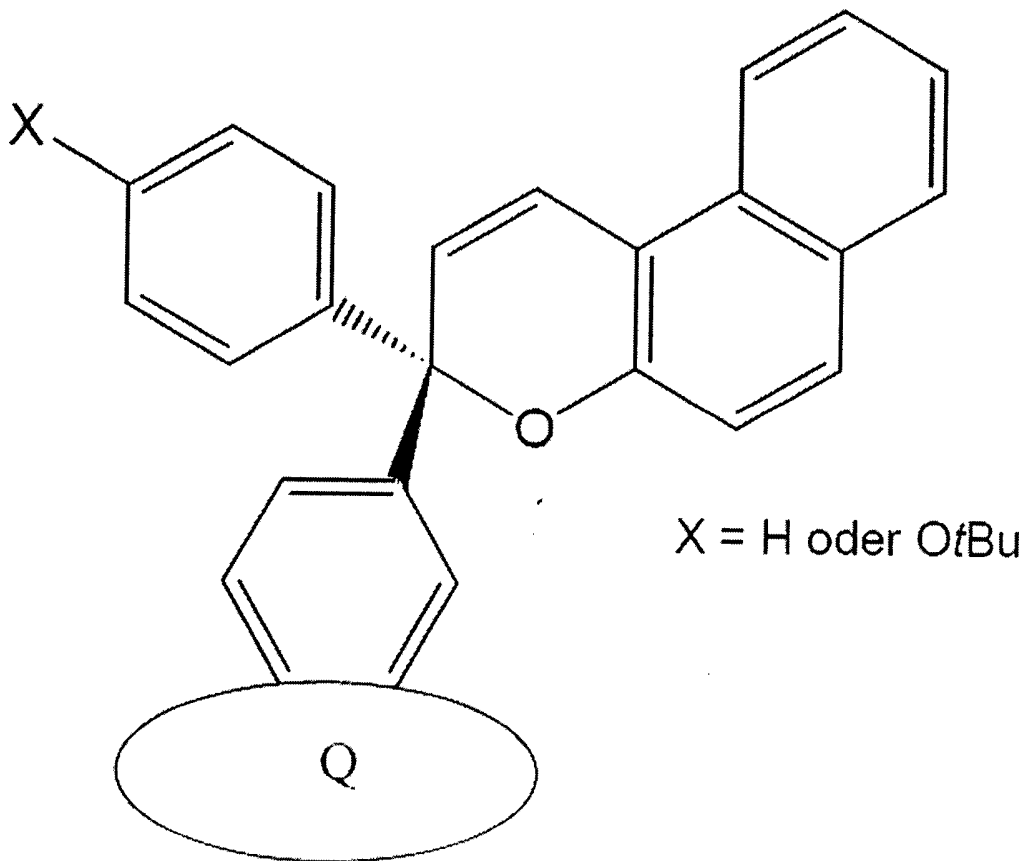


Fig. 5

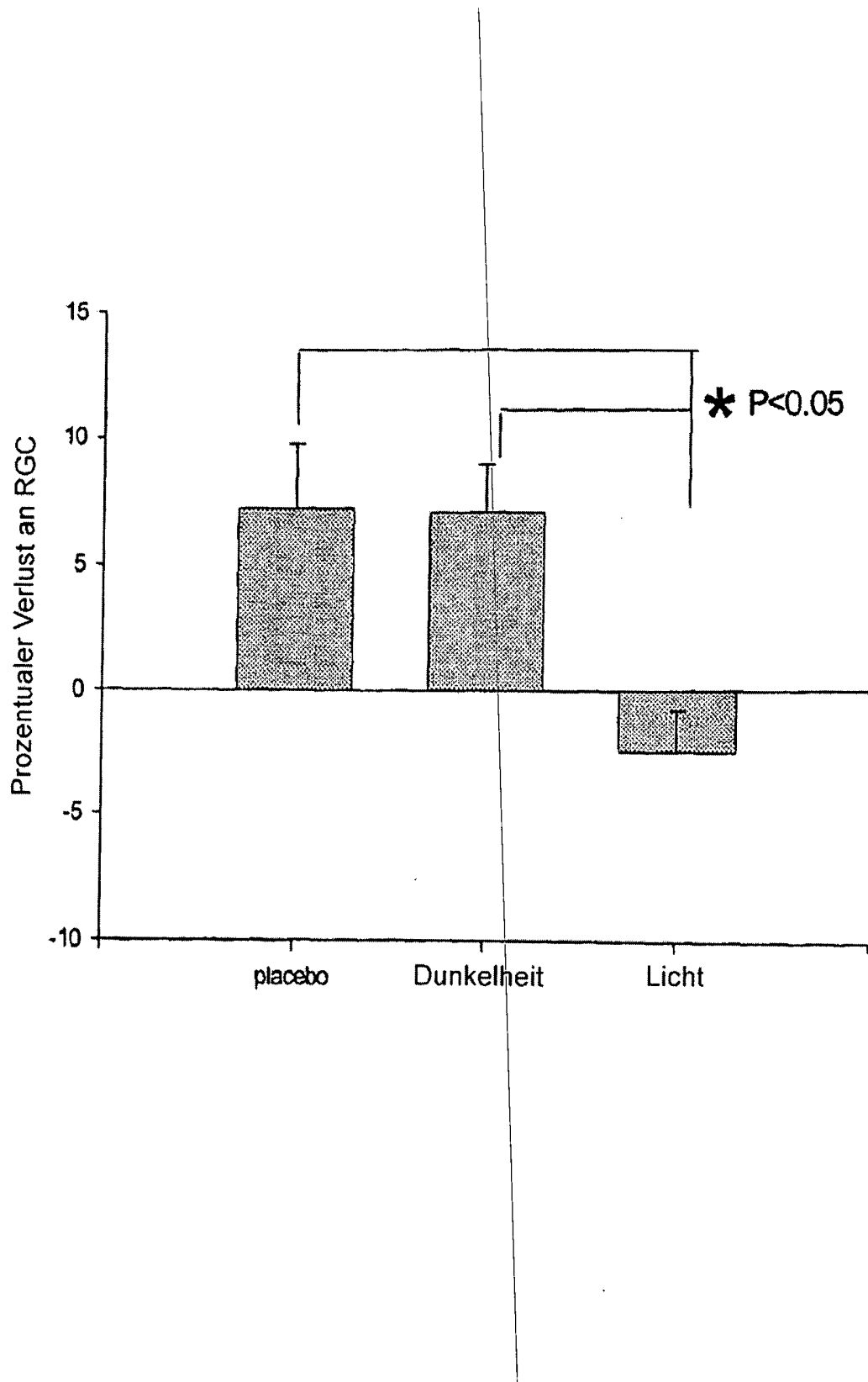


Fig. 6

