

Aril-alkil-aminok közlése

4. 10. 93

59.943/DE

70944

HELYETTESÍTETT (ARIL-ALKIL-AMINO-BENZIL)-AMINO-PROPÁNAMID-

-SZÁRMAZÉKOK, ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA, VALAMINT

ERŐSÍTŐ TARTALÉKOK

ANTIEPILEPTIKUS, NEUROPROTEKTÍV ÉS ANTIDEPRESSZÁNS SZERKÉNT

HASZNÁLATI GYÓGYSZER-ELŐÁLLÍTÁSI MÓDOK ÉS

TÖRTÉNŐ ALKALMAZÁSUK

FARMITALIA CARLO ERBA S.r.l.,

Milánó, Olaszország

A bejelentés napja: 1994. 03. 15.

Az elsőbbség napja: 1993. 04. 01.

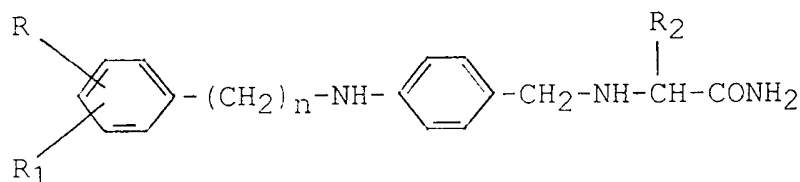
A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP94/00825

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/22809

Magyarországi bejelentés: 1994. 12. 28.

KIVONAT

A találmány olyan, új (I) általános képletű vegyületekre,



(I)

amelyek képletében

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

R és R₁ mindegyikének jelentése egymástól függetlenül

hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy

1-4 szénatomos alkoxicsoport;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; továbbá

amennyiben egyidejűleg

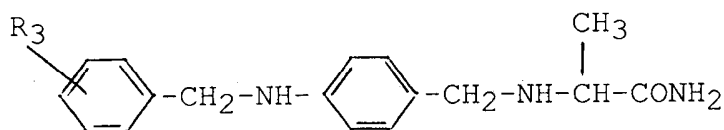
R jelentése hidrogénatom;

R_1 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; és

n értéke 1;

akkor

R_2 jelentése hidrogénatomtól és metilcsoporttól eltérő; valamint olyan új, (IA) általános képletű vegyületekre vagy ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóira vonatkozik,



(IA)

amelyek képletében

R_3 jelentése halogénatom.

A találmányban meghatározott, új, helyettesített (aril-alkil-amino-benzil)-amino-propánamid-származékok hatással vannak a központi idegrendszerre, és elsősorban mint antiepileptikumok, Parkinson-kór-ellenes szerek, valamint neuroprotektív, antidepresszáns, görcsoldó ágensként és/vagy altatóként hasznosíthatók.

Szalanczy

94 03809

4 1053

59.943/DE

S.D.C. & K.
Budapesti Nemzetközi
Kereskedelmi Kft.
10-1091 Budapest, Dózsa György út 10.
Telefon 153-3733, Fax: 153-2664

Készletbeli
példány

A

HELYETTESÍTETT (ARIL-ALKIL-AMINO-BENZIL) -AMINO-PROPÁNAMID-

-SZÁRMAZÉKOK, ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA, VALAMINT

ANTIEPILEPTIKUS, NEUROPROTEKTÍV ÉS ANTIDEPRESSZÁNS SZERKÉNT

HATÁSOK GYÓGYSZERESZITUMÉNTÉK
TÖRTÉNŐ ALKALMAZÁSUK

FARMITALIA CARLO ERBA S.r.l.,

Milánó, Olaszország

Feltalálók:

VARASI, Mario,

Milánó, Olaszország

DOSTERT, Philippe,

Párizs, Franciaország

PEVARELLO, Paolo,

Pavia, Olaszország

BONSIGNORI, Alberto,

Milánó, Olaszország

A bejelentés napja: 1994. 03. 15.

Az elsőbbség napja: 1993. 04. 01.

(9306899.7 GB)

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP94/00825

A nemzetközi közzététel száma: WO 94/22809

Utolsó bejelentés napja: 1994. 12. 15.

A találmány tárgya helyettesített (fenil-alkil-amino-benzil)-amino-propánamid-származékok, a vegyületek terápiás hatóanyagként történő alkalmazása, eljárás a vegyületek előállítására, valamint a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények.

Más, farmakológiai tulajdonságokkal rendelkező *N*-helyettesített α -amino-karboxamid-származékok ismertek a szakterületen, például az 1 140 748. számú nagy-britanniai szabadalmi leírásból. Az említett szabadalmi dokumentum szerinti vegyületek elsősorban az olyan megbetegedések kezelésében és megelőzésében használhatók fel, amilyen például a szívkoszorú-verőér megbetegedése és az atherosclerosis; ezenkívül ezek a származékok alkalmazhatók továbbá gyulladásos állapotok, például az arthritis deformans kezelése során is.

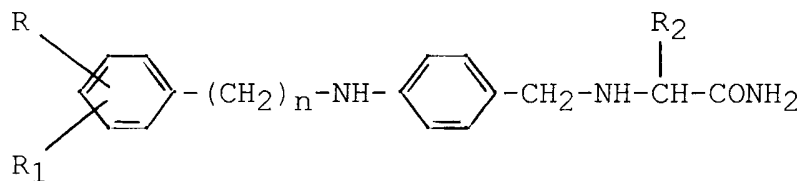
Enkephalináz inhibitorként, fájdalomcsillapító és vérnyomáscsökkentő szerként további helyettesített aminosav-származékok ismerhetők meg például a 0 038 758. számú európai szabadalmi bejelentésből.

Ismét más, helyettesített glicin- és alaninszármazékokat ismertetnek a 4 049 663. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. Az ebben a szabadalmi dokumentumban leírt vegyületek fájdalomcsillapító hatású orális gyógyszerekként nyernek felhasználást.

A WO 90/14334. közzétételi számú nemzetközi (PCT) szabadalmi bejelentés a központi idegrendszerre ható *N*-fenil-alkil-helyettesített α -amino-karboxamid-származékokat ismertet.

Azt találtuk, hogy a jelen találmányban meghatározott, új, helyettesített (aril-alkil-amino-benzil)-amino-propánamid-származékok — amelyek a WO 90/14334. közzétételi számú nemzetközi (PCT) szabadalmi bejelentésben ismertetett vegyületek egy általunk kiválasztott osztályát képezik — értékes biológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, és elsősorban mint antiepileptikumok, Parkinson-kór-ellenes szerek, valamint neuroprotektív, görcsoldó ágensként és/vagy altatóként hasznosíthatók.

A találmány egyik tárgyát olyan új, (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói képezik,



(I)

amelyek képletében

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

R és R₁ mindegyikének jelentése egymástól függetlenül

hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy
1-4 szénatomos alkoxics csoport;

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos
alkilcsoport; továbbá

amennyiben egyidejűleg

R jelentése hidrogénatom;

R₁ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; és

n értéke 1;

akkor

R₂ jelentése hidrogénatomtól és metilcsoporttól eltérő.

A halogénatom kifejezés előnyösen fluoratomot, klóratomot vagy brómatomot, különösen előnyösen fluoratomot vagy klóratomot jelent.

A $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport egyens vagy elágazó szerkezetű alkilénláncot jelent.

Az 1-4 szénatomos alkoxicsoport kifejezés egyenes vagy elágazó szerkezetű csoportot jelent, amelynek jellegzetes képviselői közé tartozik a metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi- vagy a *terc*-butoxi-csoport, előnyösen a metoxicsoport és az etoxicsoport.

Az 1-4 szénatomos alkilcsoport kifejezés egyenes vagy elágazó szerkezetű csoportot jelent, amelynek jellegzetes képviselői közé tartozik a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy a *terc*-butil-csoport, előnyösen a metilcsoport és az etilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek előnyös képviselői közé — a fenti megkötésekkel — azok az (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói tartoznak, amelyek képletében

n értéke 1, 2, 3 vagy 4;

R jelentése hidrogénatom;

R₁ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxicsoport vagy trifluor-metil-csoport; valamint

R₂ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek előnyös képviselőinek egyedi példái közé tartoznak a következő származékok és ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói:

2-[4-(2-metoxi-benzil)-amino-benzil]-amino-propánamid;

2-[4-(3-metoxi-benzil)-amino-benzil]-amino-propánamid;

2-{4-[2-(trifluor-metil)-benzil]-amino-benzil}-amino-propánamid;

2-{4-[3-(trifluor-metil)-benzil]-amino-benzil}-amino-propánamid;

2-{4-[2-(2-fluor-fenil)-etil]-amino-benzil}-amino-propánamid;

2-{4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-amino-benzil}-amino-propánamid;

2-{4-[3-(2-fluor-fenil)-propil]-amino-benzil}-amino-propánamid;

2-{4-[3-(3-fluor-fenil)-propil]-amino-benzil}-amino-propánamid;

2-{4-[4-(3-fluor-fenil)-butil]-amino-benzil}-amino-propánamid;

2-[4-(3-fenil)-propil]-amino-benzil}-amino-propánamid;

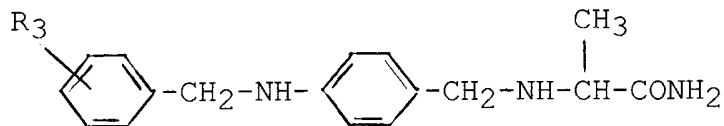
2-[4-(2-fenil-etil)-amino-benzil]-
-amino-propánamid;

2-{4-[4-(2-fluor-fenil)-butil]-amino-benzil}-
-amino-propánamid;

2-[4-(fenil-butil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

és megfelelő esetben a vegyületek egyedi (*S*) vagy (*R*) izome-
rei, illetve az egyedi izomerek keverékei.

A találmány kiterjed az olyan, (IA) általános kép-
letű vegyületekre és ezek gyógyszerészeti szempontból elfo-
gadható sóira is,



(IA)

amelyek képletében

R₃ jelentése halogénatom.

Az (IA) általános képletű vegyületek ugyancsak a
WO 14334. közzétételi számú nemzetközi (PCT) szabadalmi be-
jelentésből kerültek kiválasztásra.

A találmány szerinti, (IA) általános képletű ve-
gyületek előnyös képviselőinek egyedi példái közé tartoznak

a következő származékok és ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói:

2-[4-(4-fluor-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

2-[4-(4-klór-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

2-[4-(4-bróm-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

2-[4-(3-fluor-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

2-[4-(3-klór-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

2-[4-(2-bróm-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

2-[4-(2-klór-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

2-[4-(2-fluor-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

2-[4-(3-bróm-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

és megfelelő esetben a vegyületek egyedi (S) vagy (R) izome-
rei, illetve az egyedi izomerek keverékei.

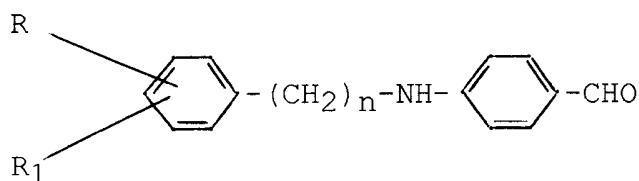
A (I) és az (IA) általános képletű vegyületeket,
valamint ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóit a
leírás további részeiben "aktív vegyületek" és "találmány
szerinti vegyületek" néven is említjük.

A jelen találmány kiterjed az (I) és az (IA) általános képletű vegyületek valamennyi lehetséges optikai izomerére és az izomerek keverékeire, továbbá a vegyületek metabolitjaira is. Ugyancsak a jelen találmány oltalmi körébe tartoznak az (I) és az (IA) általános képletű vegyületek gyógyszerészeti szempontból elfogadható bioprekurzorai és prodrugjai, azaz az olyan vegyületek, amelyek ugyan az (I) és az (IA) általános képlettől eltérő képlettel rendelkeznek, azonban amelyek ennek ellenére egy humán szervezetbe beadva közvetlenül vagy közvetett úton *in vivo* egy (I) vagy (IA) általános képletű vegyületté alakulnak át.

Az (I) és az (IA) általános képletű vegyületek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sói magukban foglalják a szervetlen savakkal — például salétromsavval, hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, perklórsavval és foszforsavval —, illetve a szerves savakkal — például ecetsavval, propionsavval, glikolsavval, tejsavval, oxálsavval, malonsavval, maleinsavval, borkősavval, citromsavval, benzoésavval, fahéjsavval, mandulasavval, metánszulfonsavval és szalicilsavakkal — alkotott savaddíciós sókat.

Az (I) általános képletű vegyületeket és ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóit egy olyan eljárással állíthatjuk elő, amelynek során

a) egy (II) általános képletű vegyületet,



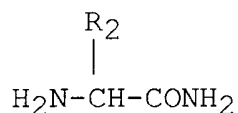
(II)

amelynek képletében

R, R₁ jelentése és n értéke a fentiekben

meghatározott,

egy (III) általános képletű vegyülettel,



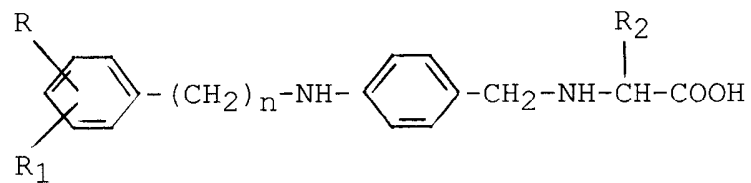
(III)

amelynek képletében

R₂ jelentése a fentiekben meghatározott,

reagáltatunk; vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet vagy ennek egy reaktív származékát,



(IV)

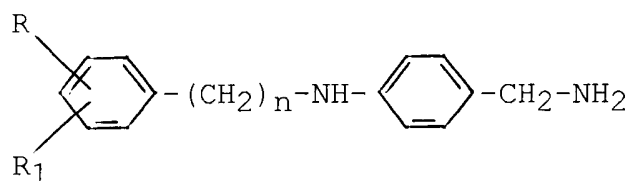
amelynek képletében

R, R₁ és R₂ jelentés, valamint n értéke a

fentiekben meghatározott,

ammóniával reagáltatunk; vagy

c) egy (V) általános képletű vegyületet,



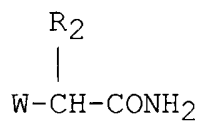
(V)

amelynek képletében

R és R₁ jelentése, valamint n értéke a fentiekben

meghatározott,

egy (VI) általános képletű vegyülettel,



(VI)

amelynek képletében

R_2 jelentése a fentiekben meghatározott, és

W jelentése halogénatom,

reagáltatunk; és

kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet egy másik (I) általános képletű vegyületté alakítunk át, és/vagy

kívánt esetben egy találmány szerinti vegyületet egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóvá alakítunk át, és/vagy

kívánt esetben egy sót szabad vegyületté alakítunk át és/vagy

kívánt esetben a találmány szerinti vegyületek izomereinek keverékét az egyedi izomerekre választjuk szét.

Valamennyi a fentiekben ismertetett eljárás analóg módszer, amelyeket a szerves kémia területén jól ismert eljárásoknak megfelelően lehet végrehajtani.

A (II) és a (III) általános képletű vegyületek közötti reakció redukatív aminálási reakció, amelyet jól ismert módszereknek megfelelően hajthatunk végre. Egy előnyös, találmány szerinti megvalósítási mód értelmében a reakciót nitrogénatmoszféra alatt, alkalmas szerves oldószerben, például egy alkoholban, így egy alacsony szénatomszámú alkanolban, különösen metanolban, vagy pedig acetonitrilben, körülbelül 0 °C és körülbelül 40 °C közötti hőmérséklet-tartományban, redukálószer, legalkalmasabban nátrium-[ciano-trihidrido-borát] (1-) (nátrium-ciano-bór-hidrid) jelenlétében

végezzük. Adott esetben a reakció elősegítése érdekében molekulaszűrőket is adhatunk a reakcióelegyhez.

A (IV) általános képletű vegyületek reaktív származéka lehet például a vegyületek alkilésztere, azaz egy 1-6 szénatomos alkilésztere, előnyösen egy 1-4 szénatomos alkilésztere, különösen előnyösen egy metilésztere, etilésztere vagy propilésztere, amely csoportok lehetnek helyettesíthetők vagy helyettesítheti a csoportokat egy adott esetben nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport.

Előnyösen a (IV) általános képletű vegyületek alkilésztereit alkalmazzuk.

A (IV) általános képletű vegyületeknek vagy ezek reaktív származékainak egy (V) általános képletű aminnal végzett reakcióját az amin feleslegének alkalmazásával, adott esetben víz vagy egy szerves oldószer, például *N,N*-dimetil-formamid jelenlétében hajtjuk végre. A reakció-hőmérséklet a körülbelül 20 °C és körülbelül 100 °C közötti tartományban van.

A (VI) általános képletű vegyületekben W jelentése előnyösen brómatom vagy klóratom. Az (V) általános képletű vegyületek és a (VI) általános képletű vegyületek közötti reakciót megfelelő szerves oldószerben, például egy alkoholban, így etanolban, vagy *N,N*-dimetil-formamidban, körülbelül 40 °C és körülbelül 140 °C közötti hőmérséklet-tartományban és egy alkalmas savakceptor, például vízmentes kálium-karbonát jelenlétében hajthatjuk végre.

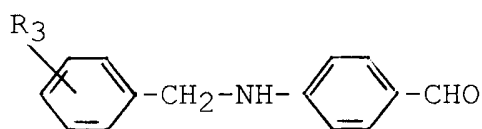
Amint azt a fentiekben már említettük, a találmány szerinti vegyületek — ismert módszerek segítségével — átalakíthatók egy másik találmány szerinti vegyületté.

Hasonlóképpen, ismert, hagyományos módszerekkel lehet végrehajtani a találmány szerinti vegyületek adott esetben elvégzendő sóképzési reakcióját, illetve egy sónak a szabad vegyületté történő átalakítását, továbbá az izomerek keverékeinek egyedi izomerekké történő szétválasztását.

A (II)-(VI) általános képletű vegyületek ismertek, illetve ismert módszerekkel előállíthatók, például annak megfelelően, ahogyan az a WO 90/14334. közzétételi számú nemzetközi (PCT) szabadalmi bejelentésben, valamint a következő Példákban ismertetésre került.

Az (IA) általános képletű vegyületeket és ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóit annak megfelelően állíthatjuk elő, ahogyan azt az (I) általános képletű vegyületek előállításának ismertetése során az a)-c) eljárásváltozatokban leírtuk. Az említett a), b) és c) eljárásváltozat bármelyike alkalmas az (IA) általános képletű vegyületek előállítására.

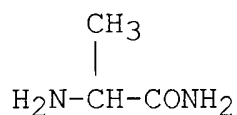
Az (IA) általános képletű vegyületeket és ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóit előnyösen egy olyan eljárással állítjuk elő, amelynek során egy (VII) általános képletű vegyületet,



(VII)

melynek képletében

R_3 jelentése a fentiekben meghatározott,
egy (VIII) képletű vegyülettel



(VIII)

reagáltatunk, és

kívánt esetben egy (IA) általános képletű vegyületet egy másik (IA) általános képletű vegyületté alakítunk át, és/vagy kívánt esetben egy (IA) általános képletű vegyületet egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóvá alakítunk át, és/vagy

kívánt esetben egy só szabad vegyületté alakítunk át és/vagy

kívánt esetben a találmány szerinti vegyületek izomereinek keverékét az egyedi izomerekre választjuk szét.

A (VII) általános képletű vegyületek és a (VIII) képletű vegyület közötti reakciót hasonló reakciókörülmények

között hajthatjuk végre, mint amit a fentiekben a (II) és a (III) általános képletű vegyületek közötti reakció megvalósításával kapcsolatban ismertettünk.

A fentiekben ismertetett további, adott esetben végrehajtandó reakciókat, valamint a sóképzési reakciókat ismert módszereknek megfelelően végezhetjük.

A (VII) általános képletű vegyületek és a (VIII) képletű vegyület ismertek vagy ismert módszerek segítségével előállíthatók.

Amennyiben a találmány szerinti vegyületekben és ezek intermediér származékaiban olyan csoportok vannak jelen, amelyeket a fentiekben ismertetett eljárási lépések végrehajtása előtt védeni kell, az ilyen csoportokat a szerves kémia területén jól ismert módszereknek megfelelően a reakciók végrehajtása előtt védhetjük, majd pedig a védőcsoportokat a reakciók végrehajtása után hasonlóképpen eltávolíthatjuk.

A találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló, a fentiekben ismertett eljárások során alkalmazott intermediér vegyületek egyedi izomer formájában vagy pedig az egyedi izomerek keverékeinek formájában lehetnek. Az intermediér vegyületek előnyösen egy egyedi izomer formájában vannak.

FARMAKOLÓGIA

A találmány szerinti vegyületek hatással vannak a központi idegrendszerre, s terápiás felhasználást nyerhetnek például mint antiepileptikumok, továbbá a Parkinson-kór kezelésében és neuroprotektív hatóanyagokként, azaz a normál öregedéssel vagy patológiás állapotokkal társult degeneratív folyamatok — amilyen például az agyi ischaemia — kezelésében. A vegyületek antidepresszánsként, altató- és görcsoldó szerekként is felhasználhatók.

A találmány szerinti vegyületeknek a központi idegrendszerre gyakorolt hatását farmakológiai vizsgálatok alapján értékeltük; az ilyen vizsgálatok közé tartozik például az egerekben bicucullin intravénás injektálásával indukált convulsiós antagonizmus és letalitás [Antiepileptic Drugs, D. M. Woodbury et al., eds., 2nd edition, Raven Press, New York (1982)], illetve a maximális elektrosokkos roham (maximal electroshock seizures; MES) antagonizmusa [Woodbury, L. A. and Davenport V. D., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 92: 97-104 (1952)].

A találmány szerinti vegyületek és az összehasonlító anticonvulsánsok neurotoxicitását az ún "rotorod" vizsgálattal állapítottuk meg [Dunan and Miye, J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed., (1957) 46, 208; Kinnard et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., (1957) 121, 354; Horowitz, Nature, (1963) 200, 369].

Például a következő 1. Táblázatban azokat a MES-tesztben és rotorod-teszt során kapott aktivitási és neuro-

toxicitási eredményeket foglaljuk össze, amelyeket a találmány szerinti vegyületek egyik reprezentatív csoportjával, valamint a WO 90/14334. közzétételi számú nemzetközi (PCT) szabadalmi bejelentésből ismert, a technika állásának részét képező összehasonlító vegyülettel, a 2-(4-benzil-amino-benzil)-amino-propánamid-dihidrokloriddal (amelynek belső kódja: FCE 26749) nyertünk.

1. Táblázat

Belső kód FCE	MES-ED ₅₀ (mg/kg)	ROTOROD-TD ₅₀ (mg/kg)	Terápiás index
28622	18,7	1642	88
28623	17,1	917	54
28639	29,1	1902	65
28640	26,5	1676	63
28714	11,3	663	59
27232	6,4	516	81
26749	9,5	217	23

Az 1. Táblázat jelöléseinek magyarázata:

ED₅₀: a kezelt állatok 50 %-ában hatásos dózis

TD₅₀: a kezelt állatok 50 %-ában toxikus dózis

Terápiás index: TI = TD₅₀/ED₅₀

FCE 28622 jelentése: 2-[4-(4-klór-benzil)-amino-benzil]-
-amino-propánamid-dihidroklorid

- FCE 28623 jelentése: 2-[4-(2-fenil-etil)-amino-benzil]-
-amino-propánamid-dihidroklorid
- FCE 28639 jelentése: 2-[4-(4-bróm-benzil)-amino-benzil]-
-amino-propánamid-dihidroklorid
- FCE 28640 jelentése: 2-[4-(4-fluor-benzil)-amino-benzil]-
-amino-propánamid-dihidroklorid
- FCE 28741 jelentése: 2-[4-(3-klór-benzil)-amino-benzil]-
-amino-propánamid-dihidroklorid
- FCE 27232 jelentése: 2-[4-(3-fluor-benzil)-amino-benzil]-
-amino-propánamid-dihidroklorid.

A fenti összehasonlító vizsgálati adatokból egyértelműen látható, hogy a találmány szerinti vegyületek jobb terápiás indexszel rendelkeznek, mint a technika állása alapján kiválasztott vegyületek.

A találmány szerinti kezelési eljárás értelmében a betegnek beadjuk a találmány szerinti vegyületek egyikének hatásos mennyiségét.

Ily módon a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók a központi idegrendszer rendellenességeinek, például az epilepszia vagy a Parkinson-kór kezeléséhez; illetve neuroprotektív hatóanyagokként, antidepresszánsokként, altató- vagy görcsoldó anyagokként.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazásával javítható a betegek állapota.

A találmány szerinti vegyületeket különféle dózisformákban adhatjuk be. Orális úton történő beadás esetén

például tabletták, kapszulák, cukor- vagy filmbevonatú tabletták, folyékony oldatok formájában történhet a felhasználás. Rektális beadás esetén kúpok formájában alkalmazhatjuk a hatóanyagokat. A parenteralis felhasználás során intramuscularis vagy intravénás injekciókat vagy infúziókat alkalmazhatunk.

A különböző klinikai ~~synd~~syndromákra vonatkozó terápiás előírásokat a patológiás típusnak megfelelően adaptálni kell, figyelembe véve az egyéb, szokásos körülményeket, így a beadás módját, a beadandó hatóanyagot tartalmazó készítményformát, továbbá a kezelt személy korát, testtömegét és állapotát.

Általában az orális beadási utat alkalmazzuk valamennyi olyan állapot esetén, amely az ilyen vegyületekkel történő kezelést igényli. Veszélyhelyzetekben viszont előnyt élvez az intravénás injekció.

A fenti célok érdekében a találmány szerinti vegyületek orális felhasználásnál alkalmazott dózisa általában a körülbelül 20 mg/nap és körülbelül 1500 mg/nap tartományban van. Természetesen az adott konkrét esetben ezeket az értékeket az optimális válaszreakcióknak megfelelően kell módosítani, illetve megválasztani.

A találmány szerinti vegyületeket gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóanyagokkal vagy hígítószerekkel együttesen tartalmazó gyógyászati készítmények jellegét elsősorban a beadás módja (útja) határozza meg. A készítményt hagyományos módon, a szokásos kiegészítő anyagokkal

formálhatjuk. Például a találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók, tabletták, zselatinkapszulák, szirupok, cseppek vagy kúpok formájában.

Így például orális beadás esetén a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előnyösen tabletták, pirulák vagy zselatinkapszulák, amelyek a hatóanyaggal együttesen hígítószeret, például laktózt, dextrózt, szacharózt, mannitot, szorbitot, cellulózt; lubrikánsokat, például szilícium-dioxidot, talkumot, sztearinsavat, magnézium- vagy kalcium-sztearátot és/vagy polietilén-glikolokat tartalmazhatnak. Az előbbieket mellett a találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak még kötőanyagokat, például keményítőket, zselatint, metil-cellulózt, karboxi-metil-cellulózt, gumiarábikumot, tragakantot, poli(vinil-pirrolidon)-t; szétesést elősegítő anyagokat, például keményítőket, alginsavat, alginátokat, nátrium-keményítő-glikolatot; pezsgőkeverékeket; édesítőszeret; nedvesítőszeret, például lecitint, poliszorbátokat, lauril-szulfátokat; és más, általában a gyógyászati készítményekben szokásosan alkalmazott nemtoxikus és farmakológiai szempontból inaktív anyagokat. Ezeket a gyógyászati készítményeket ismert módon, egyebek mellett például keverési, granulálási, tablettázási, cukorbevonási vagy filmbevonási eljárások segítségével állíthatjuk elő.

Az orális beadásra alkalmas folyékony diszperziók közé tartoznak például a szirupok, emulziók és szuszpenziók.

A szirupok hordozóanyagként például szacharózt vagy szacharózt glicerinnel és/vagy manittal és/vagy szorbittal tartalmazhatnak.

A szuszpenziók és az emulziók hordozóanyagként például természetes gumit, agart, nátrium-alginátot, pektint, metil-cellulózt, karboxi-metil-cellulózt vagy poli(vinil-alkohol)-t tartalmazhatnak.

Az intramuscularis injekciók céljára szolgáló szuszpenziók vagy oldatok az aktív vegyület (hatóanyag) mellett gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóanyagként például steril vizet, olivaolajat, etil-oleátot, glikolokat, így propilénglikolt, és kívánt esetben megfelelő mennyiségű lidokain-hidrokloridot tartalmazhatnak.

Az intravénás injekciók vagy infúziók céljára szolgáló oldatok hordozóanyagként például steril vizet tartalmazhatnak, illetve előnyösen az ilyen készítmények steril vizes izotóniás sóoldatok formájában vannak.

A kúpok a hatóanyag mellett hordozóanyagként például kakaóvaját, polietilénglikolt, egy poli(oxi-etilén)-szorbitán-zsírsav-észter felületaktív anyagot vagy lecitint tartalmazhatnak.

A következő példák — korlátozó jelleg nélkül — a találmány illusztrálását szolgálják.

1. Példa

a) Metil-4-(3-fluor-benzil)-amino-benzoát (1)

Metil-4-amino-benzoát-hidrokloridot (40 g; 0,219 mol) száraz metanolban (500 ml) szuszpendálunk, majd nitrogénatmoszféra alatt, kevertetés közben nátrium-[ciano-trihidrido-borát] (1-)-ot (nátrium-ciano-bór-hidridet; Na[BH₃CN]) (10 g; 0,159 mol) adunk a szuszpenzióhoz. Tíz perc elteltével egyetlen részletben 3-fluor-benzaldehydet (34,3 g; 0,199 mol) adunk keverékhez. A reakciókeveréket 7 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd ezt követően 16 órán át állni hagyjuk. Az oldatot szűrjük és csökkentett nyomás alatt bepároljuk, majd a maradékot felvesszük vízben és a vizes oldatot három alkalommal metilén-kloriddal extraháljuk. Szárítást csökkentett nyomás alatt végzett bepárlást követően a nyers terméket 4:1 térfogatarányú ciklohexán/etil-acetát oldószerkeleg eluensként történő alkalmazása mellett szilikagélen kromatografáljuk. Ennek eredményeképpen 27 g mennyiségben (52 %-os kitermeléssel) nyerjük a metil-4-(3-fluor-benzil)-amino-benzoátot.

Olvadáspont: 107-110 °C.

b) Metil-4-[N-(terc-butyl-oxi-karbonil)-
-N-(3-fluor-benzil)]-amino-benzoát (2)

Az (1) vegyületet (16 g; 0,0617 mol) feloldjuk metilén-kloridban (350 ml), majd az oldatot 4-(dimetil-amino)-

-piridinnel (10,8 g; 0,0617 mol), di(*terc*-butil)-dikarbonáttal (26,9 g; 0,123 mol) és trietil-aminnal (12,4 ml) szobahőmérsékleten három órán keresztül reagáltatjuk. Csökkentett nyomás alatt végzett bepárlás után a maradékot 7:3 térfogatarányú ciklohexán/etil-acetát oldószerkeleg eluensként történő alkalmazása mellett szilikagélen tisztítjuk, s ennek eredményeképpen a (2) vegyületet színtelen olaj formájában nyerjük.

c) 4-[*N*-(*terc*-Butil-oxi-karbonil)-
-*N*-(3-fluor-benzil)]-amino-benzil-alkohol (3)

A (2) *N*-BOC-amino-észtert (19 g; 0,0528 mol) nitrogénatmoszféra alatt feloldjuk dietil-éterben (500 ml) és az oldatot kevertetés mellett -70 °C hőmérsékleten tartjuk. Miközben a hőmérsékletet -70 °C és -60 °C közötti értéken tartjuk, az előbbi oldathoz lassan diizobutil-alumínium-hidrid (DIBAH) 1,2 M oldatát (110 ml; 0,132 mol) csepegtetjük. Miután a reakcióelegyet harminc percen keresztül -70 °C hőmérsékleten kevertettük, etil-acetátot (31 ml) csepegtetünk a reakciókeverékbe, és a hőmérsékletet hagyjuk -20 °C-ra emelkedni. Ezt követően igen óvatosan vizet (15 ml) adunk a reakciókeverékhez, majd az így nyert keveréket szobahőmérsékleten egy órán keresztül kevertetjük. Szűrést követően a maradékot etil-acetáttal mossuk, extraháljuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Csökkentett nyomás alatt végzett

bepárlás után a (3) vegyületet 16,1 g mennyiségben (92 %-os kitermeléssel) olaj formájában nyerjük.

d) 4-[N-(*terc*-Butil-oxi-karbonil)-
-N-(3-fluor-benzil)]-amino-benzaldehyd (4)

Dimetil-szulfoxid (DMSO; 8,2 ml; 0,116 mol) és metilén-klorid (250 ml) elegyéhez nitrogénatmoszféra alatt, kevertetés közben -70 °C hőmérsékleten trifluor-ecetsavanhidrid (10,2 ml; 0,0724 mol) metilén-kloriddal (50 ml) készült oldatát adjuk. Tizenöt perc elteltével egy óra alatt 4-[N-(*terc*-butil-oxi-karbonil)-N-(3-fluor-benzil)]-amino-benzil-alkohol metilén-kloriddal (100 ml) készült oldatát csepegtetjük az előbbi keverékhez. A reakciókeveréket 30 percen keresztül -70 °C hőmérsékleten tartjuk, majd a hőmérsékletet -20 °C-ra emeljük és kevertetés közben trietil-amint (65 ml) adunk hozzá. Az így nyert keveréket egy órán keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd sóoldatot adunk hozzá, a szerves réteget elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomás alatt bepároljuk. Az ennek eredményeképpen kapott maradékot 4:1 térfogatarányú ciklohexán/etil-acetát oldószerkelegy eluensként történő alkalmazása mellett villámkromatográfiás (flash chromatography) úton tisztítjuk, s így a (4) vegyületet fehér, szilárd anyag formájában és 7,5 g mennyiségben (47 %-os kitermeléssel) nyerjük.

Olvadáspont: 87-90 °C.

2. Példa

a) (S)-2-{4-[N-(*terc*-Butil-oxi-karbonil)-
-N-(3-fluor-benzil)-amino-benzil]}-amino-propánamid

(S)-(+)-2-Amino-propánamid-hidroklorid (2,7 g;
0,0217 mol) metanollal (70 ml) készült oldatához kevertetés
közben és nitrogénatmoszféra alatt előbb 4Å molekulaszűrőt
(2,7 g), majd ezt követően szobahőmérsékleten egyetlen rész-
letben nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-)-ot {Na[BH₃CN]; 1
g; 0,0157 mol} adunk. Az előbbi keverékhez 4-[N-(*terc*-Butil-
-oxi-karbonil)-N-(3-fluor-benzil)]-amino-benzaldehydet (6,5
g; 0,0197 mol) adunk. További három óra múlva szobahőmérsék-
leten a reakció teljessé válik, a reakciókeveréket szűrjük
és csökkentett nyomás alatt bepároljuk. A maradékként kapott
nyersterméket 190:10:1 térfogatarányú metilén-klorid/meta-
nol/(30 %-os ammónium-hidroxid) oldószerkeleg eluensként
történő alkalmazása mellett szilikagélen gyorskromatográfiás
úton tisztítjuk. Ennek eredményeképpen 5 g mennyiségben (64
%-os kitermeléssel) olaj formájában nyerjük az (S)-2-{4-[N-
-(*terc*-butil-oxi-karbonil)-N-(3-fluor-benzil)-amino-ben-
zil]}-amino-propánamidot.

b) (S)-2-[4-(3-Fluor-benzil)-amino-benzil]}-
-amino-propánamid-dihidroklorid [FCE 27232A]

(S)-2-{4-[N-(*terc*-butil-oxi-karbonil)-N-(3-fluor-
-benzil)-amino-benzil]}-amino-propánamidot (5 g; 0,0124 mol)

feloldunk hidrogén-klorid 3,5 N etanos oldatában és a keveréket szobahőmérsékleten 3,5 órán keresztül kevertetjük. Miután a védőcsoportot teljesen eltávolítottuk, az oldatot csökkentett nyomás alatt bepároljuk, a maradékot felvesszük abszolút etanolban, majd ismételten bepároljuk. A szilárd maradékot dietil-éter alatt eldörzsöljük, szűrjük, dietil-éterrel mossuk, majd 50 °C hőmérsékleten, 400 Pa (3 torr) nyomás alatt 3 órán keresztül szárítjuk. A címvegyületet fehér lemezek formájában és 3,1 g mennyiségben (67 %-os ki-termeléssel) nyerjük.

Olvadáspont: 170 °C (bomlás közben).

$[\alpha]_D^{25} + 3,1^\circ$ (c 1,2; *N,N*-dimetil-formamid).

Analóg módon eljárva, a (4) vegyületből és (*R*)-(-)-2-amino-propánamidból kiindulva a címvegyület (*R*)-enantiomerét állítothatjuk elő.

Olvadáspont: 170 °C (bomlás közben).

$[\alpha]_D^{25} - 3,0^\circ$ (c 1,1; *N,N*-dimetil-formamid).

Analóg eljárással a megfelelő aldehidből és (*R*)- vagy (*S*)- α -amino-amidból kiindulva a következő vegyületeket állítottuk elő a megfelelő (*R*)- vagy (*S*)-enantiomer formájában:

2-[4-(2-fluor-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid-dihidroklorid;

olvadáspont: 135 °C (bomlás közben)

2-[4-(2-klór-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid-dihidroklorid;

2-[4-(3-klór-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid-dihidroklorid;

olvadáspont: 180 °C (bomlás közben)

2-[4-(2-bróm-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid-dihidroklorid;

2-[4-(3-bróm-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid-dihidroklorid;

olvadáspont: 180 °C (bomlás közben)

2-[4-(4-fluor-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid-dihidroklorid;

olvadáspont: 195 °C (bomlás közben)

2-[4-(4-bróm-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid-dihidroklorid;

olvadáspont: 170 °C (bomlás közben)

2-[4-(4-klór-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid-dihidroklorid;

olvadáspont: 150 °C (bomlás közben)

2-{4-[2-(2-fluor-fenil)-etil]-amino-benzil}-
-amino-propánamid-dihidroklorid;

2-{4-[3-(2-fluor-fenil)-etil]-amino-benzil}-
-amino-propánamid-dihidroklorid;

2-{4-[3-(3-fluor-fenil)-etil]-amino-benzil}-
-amino-propánamid-dihidroklorid;

2-[4-(2-fenil-etil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid-dihidroklorid;

olvadáspont: 145 °C (bomlás közben)

2-[4-(3-fenil-propil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid-dihidroklorid;

2-[4-(4-fenil-butyl)-amino-benzil]-amino-
-propánamid-dihidroklorid;

2-{4-[4-(2-fluor-fenil)-butyl]-amino-benzil}-
-amino-propánamid-dihidroklorid;

2-{4-[4-(3-fluor-fenil)-butyl]-amino-benzil}-
-amino-propánamid-dihidroklorid;

2-[4-(2-metoxi-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid-dihidroklorid;

2-[4-(3-metoxi-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid-dihidroklorid;

2-{4-[2-(trifluor-metil)-benzil]-amino-
-benzil}-amino-propánamid-dihidroklorid; valamint

2-{4-[3-(trifluor-metil)-benzil]-amino-
-benzil}-amino-propánamid-dihidroklorid.

3. Példa

Egyenként 300 mg tömegű és darabonként 100 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat állíthatunk elő a következők szerint:

Összetétel (5000 tabletta számára)

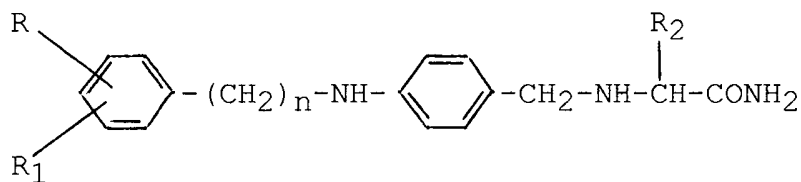
2-[4-(3-Fluor-benzil)-amino-benzil]- -amino-propánamid-dihidroklorid	500,0 g
Laktóz	710,0 g
Kukoricakeményítő	237,5 g
Talkumpor	37,5 g
Magnézium-sztearát	15,0 g

A 2-[4-(3-Fluor-benzil)-amino-benzil]-amino-propánamid-dihidrokloridot, a laktózt és a kukoricakeményítőt mennyiségének a felét összekeverjük. A keveréket ezt követően átpréseljük egy 0,5 mm-es nyílású szitán. A kukoricakeményítőt (18 g) meleg vízben (180 ml) felfuszpendáljuk.

A kapott pasztát a por granulálásához használjuk. A granulákat szárítjuk, majd 1,4 mm-es méretű szitán aprítjuk, majd hozzáadjuk a még hátralévő keményítőt, talkumot és magnézium-sztearátot, óvatosan összekeverjük és az így nyert keveréket tablettákká alakítjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (I) általános képletű vegyület vagy ennek egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható sója,



amelynek képletében

n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

R és R₁ mindegyikének jelentése egymástól függetlenül

hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport vagy
1-4 szénatomos alkoxicsoport;

R₂ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos
alkilcsoport; továbbá

amennyiben egyidejűleg

R jelentése hidrogénatom;

R₁ jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; és

n értéke 1;

akkor

R₂ jelentése hidrogénatomtól és metilcsoporttól eltérő.

2. Egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület vagy ennek egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható sója, amelynek képletében

n értéke 1, 2, 3 vagy 4;

R jelentése hidrogénatom;

R₁ jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxicsoport vagy trifluor-metil-csoport; valamint

R₂ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

3. A következő vegyületek vagy ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóinak egyike:

2-[4-(2-metoxi-benzil)-amino-benzil]-amino-propánamid;

2-[4-(3-metoxi-benzil)-amino-benzil]-amino-propánamid;

2-{4-[2-(trifluor-metil)-benzil]-amino-benzil}-amino-propánamid;

2-{4-[3-(trifluor-metil)-benzil]-amino-benzil}-amino-propánamid;

2-{4-[2-(2-fluor-fenil)-etil]-amino-benzil}-amino-propánamid;

2-{4-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-amino-benzil}-amino-propánamid;

2-{4-[3-(2-fluor-fenil)-propil]-amino-benzil}-amino-propánamid;

2-{4-[3-(3-fluor-fenil)-propil]-amino-benzil}-amino-propánamid;

2-{4-[4-(3-fluor-fenil)-butil]-amino-
-benzil}-amino-propánamid;

2-[4-(3-fenil)-propil]-amino-benzil}-
-amino-propánamid;

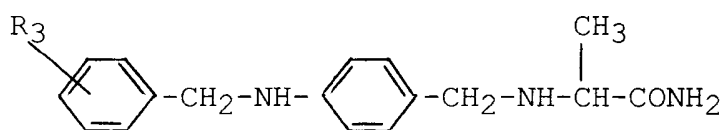
2-[4-(2-fenil-etil)-amino-benzil]-
-amino-propánamid;

2-{4-[4-(2-fluor-fenil)-butil]-amino-benzil}-
-amino-propánamid;

2-[4-(fenil-butil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

és megfelelő esetben a vegyületek egyedi (*S*) vagy (*R*) izome-
rei, illetve az egyedi izomerek keverékei.

4. Egy (IA) általános képletű vegyület és ennek
egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható sója,



(IA)

amelyek képletében

R₃ jelentése halogénatom.

5. A következő vegyületek vagy ezek gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóinak egyike:

2-[4-(4-fluor-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

2-[4-(4-klór-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

2-[4-(4-bróm-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

2-[4-(3-fluor-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

2-[4-(3-klór-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

2-[4-(2-bróm-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

2-[4-(2-klór-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

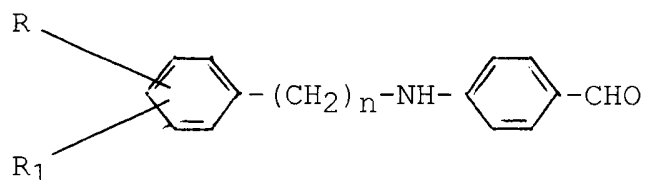
2-[4-(2-fluor-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

2-[4-(3-bróm-benzil)-amino-benzil]-amino-
-propánamid;

és megfelelő esetben a vegyületek egyedi (S) vagy (R) izomerei, illetve az egyedi izomerek keverékei.

6. Eljárás egy az 1. igénypontban meghatározott (I) általános képletű vegyületnek vagy egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható sójának az előállítására, **azzal jellemezve**, hogy az eljárás során

a) egy (II) általános képletű vegyületet,

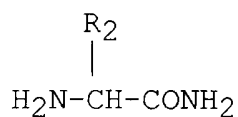


(II)

amelynek képletében

R, R₁ jelentése és n értéke az 1. igénypontban meghatározott,

egy (III) általános képletű vegyülettel,

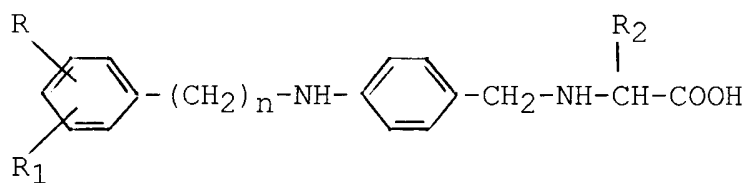


(III)

amelynek képletében

R₂ jelentése az 1. igénypontban meghatározott, reagáltatunk; vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet vagy ennek egy reaktív származékát,



(IV)

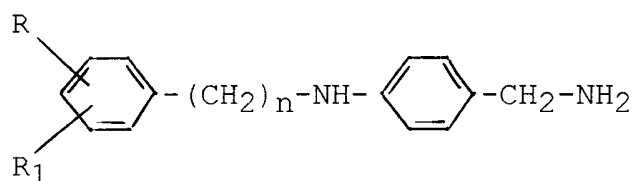
amelynek képletében

R, R₁ és R₂ jelentés, valamint n értéke az 1.

igénypontban meghatározott,

ammóniával reagáltatunk; vagy

c) egy (V) általános képletű vegyületet,



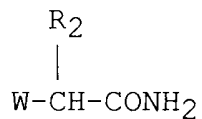
(V)

amelynek képletében

R és R₁ jelentése, valamint n értéke az 1. igény-

pontban meghatározott,

egy (VI) általános képletű vegyülettel,



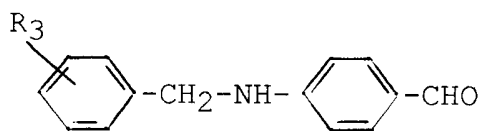
(VI)

amelynek képletében

R₂ jelentése az 1. igénypontban meghatározott, és

W jelentése halogénatom,
reagáltatunk; és
kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet egy
másik (I) általános képletű vegyületté alakítunk át,
és/vagy
kívánt esetben egy találmány szerinti vegyületet egy
gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóvá alakítunk
át, és/vagy
kívánt esetben egy sót szabad vegyületté alakítunk át
és/vagy
kívánt esetben a találmány szerinti vegyületek izomere-
inek keverékét az egyedi izomerekre választjuk szét.

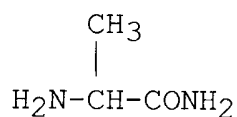
7. Eljárás egy a 4. igénypontban meghatározott
(IA) általános képletű vegyületnek vagy egy gyógyszerészeti
szempontból elfogadható sójának az előállítására, **a z z a l**
j e l l e m e z v e, hogy az eljárás során egy (VII) általános
képletű vegyületet,



(VII)

melynek képletében

R₃ jelentése a 4. igénypontban meghatározott,
egy (VIII) képletű vegyülettel



(VIII)

reagáltatunk, és

kívánt esetben egy (IA) általános képletű vegyületet egy másik (IA) általános képletű vegyületté alakítunk át, és/vagy kívánt esetben egy (IA) általános képletű vegyületet egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóvá alakítunk át, és/vagy

kívánt esetben egy sót szabad vegyületté alakítunk át és/vagy

kívánt esetben a találmány szerinti vegyületek izomereinek keverékét az egyedi izomerekre választjuk szét.

8. Gyógyászati készítmény, amely egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóanyagot és/vagy hígítószeret, valamint hatóanyagként egy az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) vagy (IA) általános képletű vegyületet vagy ennek egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható sóját tartalmazza.

9. Egy az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) vagy (IA) általános képletű vegyület vagy ennek egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható sója antiepileptikumként, Parkinson-kór ellenes szerként, neuroprotektív szerként, an-

tidepresszánsként, görcsoldóként vagy altatóként történő felhasználásra.

10. Egy az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti (I) vagy (IA) általános képletű vegyületnek vagy ennek egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható sójának az alkalmazása antiepileptikumként, Parkinson-kór ellenes szerként, neuroprotektív szerként, antidepresszánsként, görcsoldóként vagy altatóként felhasználható gyógyászati készítmények előállításában.

A meghatalmazott:

Derzsi Katalin
szakdolgozó ügyvivő
az S.B.G. J.R. Food & Nutrition Society
Szakmai Tanácsa
H-1067 Budapest, Dohány utca 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

Stencel