



Triazin vegyületek, és ilyeneket tartalmazó gyógyszerkészítmények a központi idegrendszer elváltozásainak kezelésére

KIVONAT

A találmány (I) képletű vegyületekre és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

Az (I) képletű vegyületek alkalmasak különböző, a központi idegrendszer elváltozásaival összefüggő betegségek kezelésére és megelőzésére.

PK

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

Triazin vegyületek, és ilyeneket tartalmazó gyógyszerkészítmények a központi idegrendszer elváltozásainak kezelésére

A találmány egy triazin vegyületre és gyógyszerészetileg elfogadható származékaira vonatkozik, amely vegyületek alkalmasak a központi idegrendszer (CNS) betegségeinek és elváltozásainak kezelésére. A találmány vonatkozik továbbá ezen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és a vegyületek alkalmazására gyógyszerkészítmények előállításánál.

Az EP-A-0021121 és EP-A-0247892 számú szabadalmi leírásokban 3,5-diamino-triazinokat ismertetnek, így például a 3,5-diamino-6-(2,3-diklórfenil)-1,2,4-triazint (lamotrigin), amely alkalmas a CNS elváltozásainak kezelésére és különösen alkalmas az epilepszia kezelésére.

A találmány egy 5-amino-triazin származékra vonatkozik, amely nátriumcsatorna blokkoló. Ez a vegyület meglepően hatásos antikonvulzáns (görcs-ellenes hatású) és megnövekedett hatású a lamotriginhez képest, továbbá szelektívebb a CNS mellékhatásokat és a dihirofolát reduktáz enzim gátlást illetően. A vegyület ezért alkalmas a CNS betegségeinek, így például az epilepszia kezelésére.

A találmány tehát (I) képletű vegyületre, azaz 5-amino-6-[2,3,5-triklórfenil]-1,2,4-triazinra és gyógyszerészetileg elfogadható származékaira vonatkozik.

A gyógyszerészetileg elfogadható származékok alatt az (I) képletű vegyület gyógyszerészetileg elfogadható sóit vagy szolvátjait értjük vagy más, bármilyen egyéb vegyületet, amely a betegnek való adagolásakor képes (közvetlenül vagy közvetve) (I) képletű vegyületté vagy annak aktív metabolitjává vagy maradékává alakulni (például egy prodrug). A továbbiakban az (I) képletű vegyületek közé tartozóknak tartjuk ezen vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható származékait is.

Az (I) képletű vegyület alkalmas gyógyszerészetileg elfogadható sói közé tartoznak a szervesetlen vagy szerves savakkal alkotott savaddíciós sók, ezek előnyösen hidrokloridok, hidrobromidok és szulfátok.

Az alkalmas prodrugok közé tartoznak a szakterületen ismert N-acil-származékok, ezeket például az (I) képletű vegyület négy nitrogénje közül bármelyikén kialakíthatjuk, például egy egyszerű acil-származék az acetil- vagy propionil-származék vagy más hasonló, vagy az R-O-CH₂-nitrogén- vagy R-O-C(O)-nitrogén-csoportok.

Az (I) képletű vegyületek különösen alkalmas anti-konvulzáns szerek. Ezeket ily módon alkalmazhatjuk epilepszia kezelésére. Alkalmasak a beteg, különösen az epilepsziában szenvedő beteg, különösen humán beteg állapotának javítására. Alkalmazhatók az epilepszia tüneteinek enyhítésére. Az "epilepszia" kifejezés magában foglalja a következő rohamokat: egyszerű részleges rohamok, komplex részleges rohamok,

másodlagos generalizálódott rohamok, generalizálódott rohamok, beleértve a rövid ideig tartó eszméletvesztéses rohamot ("absence" rohamok), izomgörcsös rohamok, rángásos rohamok, tónusos rohamok, tónusos rángásos rohamok és atónusos rohamok.

Az (I) képletű vegyületek továbbá alkalmasak bipoláris elváltozások, más néven mániás depresszió kezelésére. Alkalmasak az 1 vagy 2 típusú bipoláros betegségek kezelésére. Így az (I) képletű vegyületek alkalmasak bipoláris elváltozásokban szenvedő humán betegek állapotának javítására. Alkalmasak a bipoláris elváltozások tüneteinek enyhítésére. Az (I) képletű vegyületek alkalmazhatók továbbá unipoláris depresszió kezelésére is.

Az (I) képletű vegyületek továbbá alkalmas analgetikumok. Ily módon alkalmazhatók fájdalom kezelésére vagy megelőzésére. Alkalmasak fájdalomtól szenvedő betegek, különösen humán betegek állapotának javítására. Alkalmasak a betegek fájdalmának enyhítésére. Így az (I) képletű vegyületek alkalmazhatók mint megelőző analgetikumok akut fájdalmak, így például csontváz-izomzati fájdalmak, műtétek és sebészeti beavatkozások utáni fájdalmak, krónikus fájdalmak, így például krónikus gyulladásos fájdalmak (például rheumás artritisz, és oszteoartritisz), neuropátiás fájdalmak (például herpesz utáni neuralgia, trigeminális neuralgia vagy szimpatetikusan fenntartott fájdalmak) kezelésére, továbbá a rákkal, daganatokkal és fibromyalgiával összefüggő fájdalmak kezelésére. Az (I) képletű vegyületek alkalmazhatók továbbá migrénnel összefüggő fájdalmak kezelésére vagy megelőzésére.

Az (I) képletű vegyületek továbbá alkalmazhatók funkcionális bélelváltozások kezelésére is, ezek közé tartoznak a nem-fekélyes emésztési zavarok, nem-szív eredetű mellkasi fájdalmak és különösen az irritálható bélszindróma. Az irritálható bélszindróma egy gasztrointesztinális elváltozás, amelyre az abdominális fájdalom és megváltozott bél viselkedés jellemző, bármilyen szervi eredetű betegség bizonyítottsága nélkül. Az (I) képletű vegyületek ily módon alkalmasak az irritálható bélszindrómával összefüggő fájdalmak enyhítésére. Így az irritálható bélszindrómától szenvedő humán betegek állapota javítható.

Az (I) képletű vegyületek alkalmasak továbbá neurodegeneratív betegségek kezelésére, ilyenek például az Alzheimer kór, ALS, mozgató ideg betegség, Parkinson kór, izom szklerózis, maculás degeneráció és glaukóma. Az (I) képletű vegyületek alkalmazhatók továbbá neuroprotekcióban és az agyvérzést, szív-megállást, pulmonáris bypass-t, agysérülést, gerincagysérülést vagy más hasonlót követő neurodegeneráció kezelésében is.

Az (I) képletű vegyületek továbbá alkalmasak fülzúgás kezelésére.

Még továbbá az (I) képletű vegyületek alkalmasak függőség csökkentésére vagy megelőzésére vagy egy függőség-kiváltó szerhez való hozzászokás vagy reverz hozzászokás kezelésére vagy csökkentésére. Az ilyen függőséget kiváltó szerek közé tartoznak az opioidok (például morfin), CNS depresszánsok (például etanol), pszichostimulánsok (például kokain), valamint a nikotin.

A találmány vonatkozik továbbá az (I) képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható származékainak alkalmazására humán vagy állatgyógyászati gyógyszerek előállításánál.

A találmány vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sói humán és állatgyógyászati kezeléseknél való alkalmazására is.

A "kezelés" magában foglalja a nevezett betegségek kezelését és megelőzését is.

Az (I) képletű vegyületek pontos dózisa, különösen humán betegeknek, a kezelőorvos megítélésére van bízva. Azonban, ez a dózis számos különböző faktortól függ, ezek közé tartoznak a beteg kora és neme, a kezelni kívánt állapot fajtája és komolysága, valamint az adagolás módja.

Az (I) képletű vegyületek dózisa lehet például 0,1-10 mg/testtömeg kg naponta, különösen 0,3-3 mg/testtömeg kg szabad bázisra számolva. A felnőtt humán betegeknél a dózis intervallum általában 8-1000 mg/nap, így 35-800 mg/nap, előnyösen 10-200 mg/nap vagy 20-200 mg/nap szabad bázisra számolva.

Az (I) képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható származékait általában gyógyszerkészítmények formájában adagoljuk. Ily módon ezen gyógyszerkészítmények is a találmány oltalmi körébe tartoznak, ezek (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható származékát tartalmazzák a humán vagy állatgyógyászati készítmények formájában. Ezek a készítmények a hatóanyagot egy vagy több fiziológiailag elfogadható hordozóval vagy excipienssel elkeverve tartalmazzák.

Bár lehetséges az (I) képletű vegyületeket közvetlenül is adagolni, előnyösen az adagolást gyógyszerkészítmények formájában végezzük. A találmány szerinti készítmények (I) képletű vegyületet tartalmaznak egy vagy több elfogadható hordozóval vagy hígítóval és adott esetben más terápiás hatóanyaggal együtt. A hordozók "elfogadhatósága" azt jelenti, hogy a kompatibilis a készítmény más alkotóival és nem káros a betegnek.

A készítmények lehetnek orális, parenterális adagolásnál (beleértve a szubkután adagolást, például injekció vagy depot tabletta formában, intradermális, intratekális, intramuszkuláris, például depot készítmény, vagy intravénás készítmények formájában), továbbá rektális vagy topikális (beleértve dermális, bukkális és nyelv alatti készítményeket) adagolásúak, bár a legalkalmasabb adagolás függ például a beteg állapotától és betegségétől. A készítményeket előnyösen egység dózisok formájában alakítjuk ki és ezeket bármely, a gyógyszerészet területén ismert módon előállíthatjuk. Mindegyik módszernél az (I) képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóját (hatóanyag) elkeverjük a hordozóval, amely egy vagy több alkotót tartalmaz. Általában a készítményeket úgy készítjük, hogy egyenletesen és bensőségesen elkeverjük a hatóanyagot a folyékony hordozóval vagy a finomeloszlású szilárd hordozóval vagy mindkettővel, majd, ha szükséges, a kapott keveréket a kívánt készítménnyé alakítjuk.

Az orális adagolású találmány szerinti készítmények lehetnek külön meghatározott egységek, így kapszulák, ostyák vagy tabletták (például rágható tabletták, különösen gyermekgyógyászati adagolásra), amelyek mindegyike a hatóanyag elő-

re meghatározott mennyiségét tartalmazza; lehetnek továbbá porok vagy granulátumok; továbbá oldatok vagy szuszpenziók vizes vagy nem-vizes folyadékban; vagy olaj-a-vízben vagy víz-az-olajban folyékony emulziók. A hatóanyagokat kialakíthatjuk bolus, elektuárium vagy paszta készítmények formájában is.

A tablettákat előállíthatjuk adott esetben egy vagy több kiegészítő alkotóval együtt. A sajtolt tablettákat alkalmas sajtológéppel nyerjük szabadon folyó keverékből, így például por keverékből vagy granulátumokból, ezt adott esetben kötőanyaggal, csúsztatóanyaggal, inert hígítóval, felületaktív anyaggal vagy diszpergálószerrel keverjük el. Az öntött tablettákat megfelelő berendezésben való öntéssel állítjuk elő úgy, hogy a porított vegyületet inert, folyékony hígítóval nedvesítjük. A tablettákat adott esetben bevonattal is elláthatjuk, amely lassú vagy szabályozott felszabadulást biztosít a hatóanyagoknak.

Parenterális adagolásra alkalmas készítmények lehetnek vizes vagy nem-vizes, steril injekció oldatok, ezek tartalmazhatnak antioxidánsokat, puffereket, bakteriosztatikumokat vagy oldatokat, amelyek a készítményeket izotóniássá teszik a vérrel; lehetnek vizes vagy nem-vizes steril szuszpenziók, amelyek tartalmazhatnak szuszpendáló vagy sűrítő szereket. A készítmények lehetnek egységdózis formájúak vagy több dózist tartalmazó tartályok, így például lezárt ampullák vagy fiolák és lehetnek fagyasztva szárított (лиофилизált) formájúak, amelyeket közvetlenül a felhasználás előtt steril, folyékony hordozó, így például injekció céljára alkalmas víz adagolásával teszünk felhasználhatóvá. Receptre készített injekció oldatokat vagy

szuszpenziókat állíthatunk elő steril porokból, granulátumokból és tablettákból, amelyek az előzőek szerintiek.

A rektális adagolású készítmények lehetnek kúpok, ezek a szokásos hordozókat, így például kakaóvaját, kemény zsírt vagy polietilénglikolt tartalmaznak.

A szájban történő adagolásra alkalmas készítmények például bukkálisak vagy nyelv alatti tabletták, amelyek a hatóanyagot ízesített alapon, így például szacharózban vagy akác- vagy tragantmézgában tartalmazzák vagy lehetnek pasztillák, amelyek a hatóanyagot zselatinban, glicerinben vagy szacharózban és akácmézgában tartalmazzák.

A találmány szerinti vegyületeket kialakíthatjuk depot készítmények formájában is. Az ilyen hosszú hatású készítményeket adagolhatjuk implantációval (például szubkután vagy intramuszkulárisan) vagy intramuszkuláris injekció formájában. Így például a találmány szerinti vegyületet elkeverhetjük alkalmas polimer vagy hidrofób anyaggal (például emulziót készítünk egy elfogadható olajjal) vagy ioncserélő gyantákkal vagy kevésbé oldható származékokkal, például kevésbé oldható sóval.

A fentiekben említett alkotókon kívül a készítmények tartalmazhatnak még egyéb, a szakterületen ismert anyagokat is, függően a szóban forgó készítménytől, például az orális adagolású készítmények tartalmazhatnak különböző ízesítő anyagokat.

Az előnyös egységdózis készítmények olyanok, amelyek a fentiekben említett hatásos napi dózisokat vagy annak megfelelő részét tartalmazzák. Általában a mennyiség 5-100 mg, így

8-100 mg, előnyösen 35-800 mg, még előnyösebben 10-200 mg vagy 20-200 mg szabad bázisként számolva.

Az (I) képletű vegyületeket más egyéb, terápiásan hatásos szerrel, például más antikonvulzánssal kombinációban is alkalmazhatjuk. Ha az (I) képletű vegyületet más terápiás szerrel kombináljuk, a vegyületeket adagolhatjuk egymást követően vagy egyidejűleg, bármilyen alkalmas módon. Ily módon a találmány oltalmi körébe tartozik az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható származékaikat más terápiás szerrel kombinációban tartalmazó keverék is.

Az említett kombinációkat különösen gyógyszerkészítmény formájában alkalmazzuk és ily módon ezek, a hatóanyag kombinációt gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval vagy excipienssel együtt tartalmazó készítmények is az oltalmi körbe tartoznak. A kombináció egyes komponenseit adagolhatjuk egymást követően vagy egyidejűleg, külön vagy kombinált gyógyszerkészítmény formájában.

Ha az (I) képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját egy második terápiás hatású anyaggal kombinációban alkalmazzuk ugyanazon betegség kezelésére, az egyes vegyületek dózisa eltérhet attól, amikor a vegyületeket önmagukban alkalmazzuk. A megfelelő dózisokat szakember könnyen meg tudja határozni.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá az (I) képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható származékai előállítási eljárása is.

Az (I) képletű vegyületeket előállíthatjuk például az alábbiakban részletezett eljárással.

Az általános (A) találmány szerinti eljárással az (I) képletű vegyületet megfelelő reakciókörülmények alkalmazásával a (II) képletű vegyületből nyerjük, például redukcióval, előnyösen egy redukáló fém, így például Raney nikkel vagy hidrogén forrás, így hidrazin monohidrát alkalmazásával alkalmas oldószerben, például metanolban, előnyösen emelt hőmérsékleten, így például 70-75°C-on.

Egy másik találmány szerinti (B) eljárásnál az (I) képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy megfelelő reakciókörülmények között a (III) általános képletű vegyületet - a képletben n értéke 1 vagy 2 - egy redukáló szerrel reagáltatunk. A redukáló szer lehet például valamely bórhidrid, előnyösen nátrium-bórhidrid. A reakciót kivitelezhetjük valamely oldószer keverékben, amely például étert, előnyösen tetrahidrofuránt és egy alkoholt, előnyösen terc-butanolt tartalmaz, szobahőmérsékleten.

A (III) képletű vegyületet úgy nyerjük, hogy alkalmas reakciókörülmények között a (II) képletű vegyületet egy oxidáló szerrel, például persavval, például kálium-peroximonoszulfáttal vagy m-klórperbenzoesavval reagáltatjuk csökkentett hőmérsékleten, például 5°C alatti hőmérsékleten, ez az eljárás szintén a találmány oltalmi körébe tartozik.

A (II) képletű vegyületet előnyösen úgy állítjuk elő, hogy 2,3,5-triklórbenzoil-cianidot egy S-metiltioszemikarbazid sóval, előnyösen hidrojodid sóval reagáltatjuk hígított ásványi sav, előnyösen hígított kénsav jelenlétében, ez az eljárás szintén a találmány oltalmi körébe tartozik.

A (II) képletű vegyületet előállíthatjuk úgy is, hogy egy (IV) képletű vegyületet alkalmas körülmények között fotolízisnek vetünk alá 320-750 nm közötti hullámhosszon alkalmas oldószerben, így például egy alkoholban, előnyösen propán-1-ol-ban, emelt hőmérsékleten, például az oldószer visszafolyatási hőmérsékletén. Ez az eljárás szintén a találmány oltalmi körébe tartozik. A 2,3,5-triklórbenzoil-cianid és S-metiltioszemikarbazid a szokásos eljárásokkal állíthatók elő, ezek szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A (IV) képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy alkalmas reakciókörülmények között egy (V) képletű vegyületet egy dehidratáló szerrel, előnyösen difoszforil-kloriddal reagáltatjuk, ez az eljárás szintén a találmány oltalmi körébe tartozik. Az (V) képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy alkalmas reakciókörülmények között egy (VI) képletű vegyületet egy S-metiltioszemikarbazid sóval, előnyösen hidrojodid sóval reagáltatjuk alkalmas oldószerben, például etanolban emelt hőmérsékleten, így például 50°C-on, ez szintén a találmány oltalmi körébe tartozik.

A (VI) képletű vegyületet előállíthatjuk például úgy, hogy 2,3,5-triklórbenzoilcianidot egy vizes savval, előnyösen koncentrált sósavval reagáltatjuk, ez szintén a találmány oltalmi körébe tartozik.

Az (I) képletű vegyület prodrugjait ismert módon állítjuk elő.

A következő, nem korlátozó példákkal a találmány szerinti megoldást mutatjuk be közelebbről.

K1. példa**2,3,5-Triklórbenzoesav**

197,40 g (0,94 mól) 2,3,5-triklórbenzaldehydet (Lancaster) feloldunk 785 ml terc-butanolban és keverés közben nitrogén-atmoszférában 50°C-ra melegítjük. Ezután hozzáadunk szintén 50°C-ra melegített, 940 ml (2 mól) vizes nátrium-hidroxidot, majd egy adagolópumpa segítségével 45 perc leforgása alatt 27,5%-os vizes hidrogén-peroxidot adagolunk (699 g, 5,65 mól), miközben a hőmérsékletet 57-60°C-on tartjuk. A keveréket ezután nitrogénatmoszférában keverés közben további 1 órán át melegítjük, majd lehűtjük és vákuumban betöményítjük. A visszamaradó iszapot szűrjük, a szűrletet 2x300 ml toluollal atmossuk és 5 M sósavval pH=1 értékig megsavanyítjuk erőteljes keverés közben. A kapott sűrű, fehér csapadékot szűrjük, 3x300 ml vízzel mossuk, vákuumban 50°C-on szárítjuk. Kihozatal 180 g (855), o.p.: 155-158°C (hab).

K2. példa**2,3,5-Triklórbenzoil-klorid**

75 g (0,33 mól) 1. példa szerinti 2,3,5-triklórbenzoesavat és 197,47 ml (271,32 g, 2,28 mól) tionil-kloridot visszafolyatás közben 350 ml vízmentes toluolban 120°C-on melegítünk 3 órán át. A keveréket ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, vákuumban betöményítjük, a visszamaradó anyagot azeotróposan vízmentes toluollal desztilláljuk (3x100 ml), így barna viszkózus olajat nyerünk.

Egy másik módszernél a következőképpen járunk el:

75 g (333 mmól, 1 ekvivalens) 2,3,5-triklórbenzoesavat elkeverünk 225 ml toluollal, a kapott zagyot visszafolyatás köz-

ben 2 órán át melegítjük egy Dean-Stark készülékhez kötve. A melegítésre a sav oldatba megy. Az oldatot ezután erőteljes keverés közben lehűtjük és hozzáadunk 0,2 ml (katalitikus mennyiség, kb. 0,5 mól%) és 26,7 ml (365 mmól, 1,1 ekvivalens) tionil-kloridot egy csepegtető tölcseren keresztül 1 óra leforgása alatt, miközben a belső hőmérsékletet 70-80°C-on tartjuk. Amikor az adagolást befejeztük, a keveréket visszafolyatás közben 2 órán át melegítjük. Az oldatot ezután hűtjük, a folyékony részt vákuumban eltávolítjuk, majd 2x50 ml toluollal azeotrópizáljuk, így egy tiszta, sárga olajos anyagot nyerünk.

K3. példa

2,3,5-Triklórbenzoil-cianid

63,88 g (0,71 mól) réz(I)-cianidot, 108,20 g (0,65 mól) kálium-jodidot 590 ml vízmentes xilolban 150°C-on 24 órán át visszafolyatás közben melegítünk Dean-Stark készülék alkalmazásával. Ezután hozzáadunk 2,3,5-triklórbenzoil-kloridot vízmentes xilolban oldva (150 ml), a kapott szuszpenziót nitrogénatmoszférában 150°C-on 3 napon át visszafolyatás közben melegítjük. A szuszpenziót ezután szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítjük.

δ (CDCl₃): 7,80 (s, 1H), 8,0 (s, 1H).

Egy másik eljárás szerint az előállítást a következőképpen végezzük:

66,25 g (400 mmól, 1,2 ekvivalens) kálium-jodidot (ré-szecske méret <1 mm) és 36 g (400 mmól, 1,2 ekvivalens) réz(I)-cianidot 400 ml xilolban visszafolyatás közben 3 órán át melegítünk egy Dean-Stark berendezéshez kötve. A keveréket ezután lehűtjük, hozzáadunk 2,3,5-triklórbenzoil-kloridot 100

ml xilolban, a keveréket visszafolyatás közben melegítjük Dean-Stark berendezéssel összekapcsolva. A keverék színe fokozatosan vörös/narancs színre vált át 30 perc alatt, majd 1 éjszaka elteltével világosbarna oldatot kapunk.

A keveréket visszafolyatás közben 40 órán át melegítjük, majd lehűtjük, a szervetlen részt szűrővel elválasztjuk, a xilolt vákuumban 55°C-on eltávolítjuk, 2x50 ml toluollal azeotrópizáljuk, majd hozzáadunk 260 ml petrol-étert (60-80) egy buchner tölcséren keresztül, amikor is egy barna oldatot nyerünk. Hűtéskor barna csapadék képződik. Az oldatot szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük, majd a szilárd anyagot szűrjük, 100 ml petrol-éterrel (60-80) mossuk, majd a szilárd anyagot szárazra szívatjuk nitrogénatmoszférában, így egy első adag sárga, szilárd anyagot nyerünk, ez 45,5 g (58,1%) 2,3,5-triklórbenzoilnitril.

A szűrletet betöményítjük, hagyjuk 24 órán át állni, amikor is egy második adagot nyerünk, ez 6,8 g (4,7%), majd ezután egy harmadik adagot, ez 5,3 g (6,8%). Össz kihozatal 57,6 g (73,8%).

NMR (d_6 -DMSO) dppm: 8,03 (d, 1H), 8,34 (d, 1H).

K4. példa

S-Metiltioszemikarbazid-hidrojodid

448 g (0,50 mól) tioszemikarbazidot (Aldrich) és 500 ml (5 mól) jód-metánt 2000 ml 95% etanolban visszafolyatás közben 5 órán át melegítünk, majd lehűtjük szobahőmérsékletre, a terméket szűrővel elválasztjuk, 3x100 ml éterrel mossuk és vákuumban szárítjuk. Kihozatal 647 g. O.p.: 138-140°C.

K5. példa**3-Tiometil-5-amino-6-[2,3,5-triklórfenil]-1,2,4-triazin
[(II) képlet]****A. eljárás**

38,59 g (0,17 mól) S-metiltioszemikarbazid-hidrojodidot 95,83 ml koncentrált kénsav/95,83 ml víz elegyében szuszpendálunk és szobahőmérsékleten 1 órán át keverünk. Ezután lassan hozzáadunk 90 ml acetonitrilben oldott 18 g (0,077 mól) 2,3,5-triklórbenzoilcianidot, majd a kapott keveréket szobahőmérsékleten 11 napon át keverjük. A keveréket ezután vízzel hígítjuk, 3x250 ml etil-acetáttal extraháljuk, az etil-acetátos réteget 2x300 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A visszamaradó anyagot 500 ml propán-1-ol-ban oldjuk, visszafolyatás közben 130°C-on 4 órán át melegítjük, majd a keveréket szobahőmérsékletre lehűtjük és vákuumban betöményítjük. A maradékot 100 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid és 300 ml etil-acetát között megosztjuk, az etil-acetátos réteget 2x100 ml vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot flash kromatográfiával tisztítjuk (ciklohexán → 1/3 ciklohexán/éter), kihozatal 1,90 g (8%), o.p.: 138-140°C.

B. eljárás

1 g (3,11 mmól) 2-[S-metiltioszemikarbazono]-2-[2,3,5-triklórfenil]-acetonitrilt 40 ml propán-1-ol-ban visszafolyatás közben nitrogénatmoszférában keverünk, majd a keveréket egy 300 W-os Wolfram lámpával megvilágítjuk és a reakciót ezen körülmények között 48 órán át végezzük. A keveréket ezután

szobahőmérsékletre lehűtjük, majd a lámpát kikapcsoljuk és az oldatot vákuumban betöményítjük. Így egy sárga olajat nyerünk, amely állásra kristályosodik. Ezt a szilárd anyagot metanollal elkeverjük, szűrjük, szárítjuk, így nyerjük a 3-tiometil-5-amino-6-[2,3,5-triklórfenil]-1,2,4-triazin terméket, kihozatal 770 mg (77%).

NMR (d_6 -DMSO) δ ppm: 2,50 (s, 3H), 7,15 (széles s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,90 (széles s, 1H), 8,00 (d, 1H). LC/MS, elektropray pozitív $(M+1)^+ = 321/323$.

K6. példa

3-Metilsulfoxi-5-amino-6-[2,3,5-triklórfenil]-1,2,4-triazin [(III) képlet]

6 g (18,7 mmól, 1 ekvivalens) 3-tiometil-5-amino-6-[2,3,5-triklórfenil]-1,2,4-triazint 650 ml diklórmétánban szuszpendálunk, lehűtjük 5°C-ra, hozzáadunk 5,66 g (18,7 mmól, ~ 57%, ~ 1 ekvivalens) m-klór-perbenzoesavat egy adagban és <10°C hőmérsékleten 20 percen át nitrogénatmoszférában keverjük, így egy tiszta sárga oldatot nyerünk. Az elvégzett TLC analízis (1/1 ciklohexán/etil-acetát) szerint kiindulási anyag nincs jelen. A reakciót ezután 10 g nátrium-szulfid és 200 ml víz adagolásával leállítjuk az oldatot erőteljesen keverve. A rétegeket elválasztjuk, a szerves fázist 100 ml 10%-os vizes nátrium-szulfid oldattal mossuk. Merck peroxid teszt csík negatív eredményt mutat. A szerves fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, (200 ml), majd sóoldattal (200 ml) mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. A szerves oldatot szűrjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így egy sárga szilárd

anyagot nyerünk, ez a cím szerinti vegyület, kihozatal 5,82 g (92,2%).

NMR (CDCl_3) δ ppm: 3,05 (s, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,69 (d, 1H). LC/MS elektropray pozitív $(\text{M}+1)^+ = 337/339$.

K7. példa

2-Oxo-2-[2,3,5-Triklórfenil]-acetamid [(IV) képlet]

10 g (46 mmól) 2,3,5-triklórbenzoil-cianidot adagolunk 140 ml koncentrált sósavhoz és szobahőmérsékleten 48 órán át keverjük. A szuszpenziót ezután 100 ml vízzel hígítjuk, majd szűrjük. A világosbarna színű szilárd anyagot vízzel mossuk, majd levegőn 1 órán át szárítjuk. A nyers terméket 400 ml etil-acetátban feloldjuk, 2x300 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd 300 ml sóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. Így egy beige színű szilárd anyagot nyerünk, ezt 200 ml hexán/toluol eleggyel elkeverjük, szűrjük, vákuumban szárítjuk így egy szürkésfehér, szilárd anyagot nyerünk, ez a cím szerinti vegyületet, kihozatal 7,02 g (65,3%).

NMR (D_6 -DMSO) δ ppm: 7,77 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,13 (széles s, 1H), 8,48 (széles s, 1H). LC/MS elektropray negatív $(\text{M}-1)^- = 250/252$.

K8. példa

2-[S-Metiltioszemikarbazono]-2-[2,3,5-triklórfenil]-acetamid [(V) képlet]

5 g (19,8 mmól) 2-Oxo-2-[2,3,5-triklórfenil]-acetamidot és 9,20 g (39,5 mmól) S-metiltioszemikarbazid-hidrojodidot 100 ml etanolban szuszpendálunk és 50°C-on nitrogénatmoszférában 1 éjszakán át melegítjük. Mivel az elvégzett vékonyréteg-

kromatográfia szerint kiindulási anyag van jelen, további 4 g (17,2 mmól) S-metilszemikarbazid-hidrojodidot adagolunk és a keverést még 2 órán át 50°C-on végezzük. A keveréket ezután vákuumban betöményítjük, így egy barna olajat nyerünk, ezt 400 ml etil-acetátban feloldjuk, 300 ml vízzel, majd 300 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban betöményítjük, így egy sárgásbarna, gumiszerű anyagot nyerünk. Ezt oszlopkromatográfiával tisztítjuk (1/1=etil-acetát/hexán). A kapott termék túlnyomó részt E izomer, ez halványsárga, szilárd anyag, kihozatal 4,25 g (63,2%).

NMR (d_6 -DMSO) δ ppm: 2,14 (s, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,31 (széles s, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,28 (széles s, 1H). LC/MS, elektropray pozitív (M+1)⁺ = 339/341.

K9. példa

2-[S-Metiltioszemikarbazono]-2-[2,3,5-triklórfenil]- -acetonitril [(IV) képlet]

2 g (5,89 mmól) 2-[S-metiltioszemikarbazono]-2-[2,3,5-triklórfenil]-acetamidot adagolunk részletekben 16 ml 1,4-dioxánban oldott 2,97 g (1,63 ml, 11,8 mmól) difoszoforil-kloridhoz, majd a kapott anyagot nitrogénatmoszférában 6 órán át keverjük. Így egy sötét színű oldatot nyerünk, azt vákuumban betöményítjük, amikor is sötétsárga olaj marad vissza. Ezt az olajat 50 ml etil-acetátban feloldjuk, majd 50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd 50 ml sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban betöményítjük. A kapott sötétsárga olajat oszlopkromatografálással tisztítjuk (3/1=hexán/etil-acetát), így nyerjük a cím szerinti vegyületet sárga olaj formájában, amely

állással sárga, szilárd anyaggá kristályosodik. Kihozatal 1,11 g (61,2%).

NMR (d_6 -DMSO) δ ppm: 2,20 (s, 1H), 3,38 (széles s, 3H), 7,68 (széles s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,12 (széles s, 1H). LC/MS elektropray pozitív $(M+1)^+ = 321/323$.

1. példa

5-Amino-6-[2,3,5-triklórfenil]-1,2,4-triazin

A. eljárás

3,50 g Raney nikkelt (vizes szuszpenzió, Fluka) 30 ml vízmentes etanolban oldott 1,75 g ($5,44 \times 10^{-3}$ mól) 3-tiometil-5-amino-6-(2,3,5-triklórfenil)-1,2,4-tirazinban szuszpendálunk és 70°C-on keverjük. Ezután hozzáadunk cseppenként 30 perc alatt 3,50 ml (3,54 g, 0,11 mól) hidrazin-monohidrátot és a kapott keveréket 70-75°C-on 2 órán át keverjük. Az anyagot ezután szűrjük, 3x20 ml forró vízmentes etanollal mossuk, majd a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot flash kromatográfiával tisztítjuk ((15/25=ciklohexán/éter $\rightarrow$ éter), majd preparatív HPLC-t végzünk Supercosil ABZ oszlop alkalmazásával, eluens acetonitril/víz és 0,1% hangyasav. Kihozatal 0,134 g (9%), o.p.: 220-222°C.

NMR (d_6 -DMSO) δ ppm: 6,90 (széles s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (széles S, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,70 (s, 1H). LC/MS (EI) $M^+ = 275/277$.

B. eljárás

5,82 g (17,2 mmól, 1 ekvivalens) 3-metilszulfoxi-5-amino-6-[2,3,5-triklórfenil]-1,2,4-triazint feloldunk 1800 ml 1/1=THF/terc-butanol elegyben, majd egy adagban hozzáadunk 915 g (24,08 mmól, kb. 1,4 ekvivalens) nátrium-bórhidridet és a

kapott keveréket szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában 2 órán át keverjük. Az oldószert ezután eltávolítjuk vákuumban, így egy sárga szilárd anyagot nyerünk, ezt 200 ml tetrahidrofuránnal azeotrópozzuk. Ezután lassan hozzáadunk 500 ml 10% vizes citromsavat, miközben a hőmérsékletet 20°C alatt tartjuk, majd 500 ml etil-acetátot adagolunk hozzá. A rétegeket elválasztjuk, a vizes fázist még 500 ml etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, telített sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk. Így egy sárga, szilárd anyagot nyerünk, ezt oszlopkromatografáljuk (20% etil-acetát/hexán → 60% etil-acetát/hexán). A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, vákuumban betöményítjük, így egy sárga szilárd anyagot nyerünk, ez 3-tiometil-5-amino-6-[2,3,5-triklórfenil]-1,2,4-triazin, kihozatal 1,5 g (31,7%).

NMR (d_6 -DMSO) δ ppm: 7,67 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,0-7,2 (széles s, 1H), 7,7-8,0 (széles s, 1H). LC/MS elektropray pozitív $(M+1)^+ = 275/277$.

Gyógyszerkészítmények

Steril készítmények

A. példa

	mg/ml
Találmány szerinti vegyület	0,1 mg
Nátrium-klorid USP	9,0 mg
Injekció céljára alkalmas víz USP	1 ml-ig

A komponenseket a víz egy részében feloldjuk, majd az oldatot a végső térfogatra kiegészítjük, így 0,1 mg/ml koncent-

rációjú oldatot nyerünk. Ha a vegyület sóját alkalmazzuk, a vegyület mennyiségét úgy növeljük meg, hogy 0,1 mg/ml szabad bázisnak megfelelő koncentrációt nyerjünk. Az oldatot injekció céljára csomagolhatjuk, például úgy, hogy ampullákba, fiolákba vagy fecskendőkbe töltjük, majd lezárjuk. Ezeket aszeptikusan töltjük és/vagy a végén sterilizáljuk, például autoklávbán 121°C-on.

További steril készítményeket hasonlóképpen állíthatunk elő más koncentrációkban.

B. példa

	mg/ml
Találmány szerinti vegyület	0,5 mg
Mannit	50,0 mg
Injekció céljára alkalmas víz	1,0 ml-ig

A komponenseket a víz egy részében feloldjuk, majd a végső térfogatra kiegészítjük és teljes homogenitásig keverjük. A készítményt steril szűrőn szűrjük és üvegfiolákba töltjük. Liofilizáljuk, majd a fiolákat lezárjuk. A kapott terméket a felhasználás előtt a megfelelő oldószerrel alakítjuk felhasználásra kész formává.

Orális adagolású készítmények

Tablettákat állíthatunk elő ismert módon, így például sajtolással vagy nedves granulálással. A tabletták lehetnek filmbevonatúak alkalmas filmképző anyag alkalmazásával, ez például lehet Opadry, az előállítást ismert módon végezzük. A tabletták lehetnek cukorbevonatúak is.

C. példa

Közvetlen sajtolású tabletta

	mg/ml
Találmány szerinti vegyület	5,0 mg
Magnézium-sztearát	4,0 mg
Mikrokristályos cellulóz	
(Avicel PH102), szükség szerint	400,0 mg-ig

A találmány szerinti vegyületet 300 mesh lyukbőségű szitán átszitáljuk, majd elkeverjük a másik két komponenssel. A kapott keveréket tablettává sajtoljuk alkalmas tablettasajtoló géppel, amely 11 mm átmérőjű szerszámmal van ellátva, így 5 mg találmány szerinti vegyületet tartalmazó tablettákat nyerünk. Más erősségű tablettát, amelyek például 25-100 mg hatóanyagot tartalmaznak tablettánként, hasonlóképpen állíthatunk elő.

D. példa

Nedves granulálású tabletta

	mg/ml
Találmány szerinti vegyület	5,0 mg
Előgélesített keményítő	28,0 mg
Nátrium-keményítő-glikolát	16,0 mg
Magnézium-sztearát	4,0 mg
Laktóz, szükség szerint	400,0 mg-ig

A találmány szerinti vegyületet, a laktózt, az előgélesített keményítőt és a nátrium-keményítő-glikolátot szárazon elkeverjük, majd alkalmas mennyiségű tisztított vízzel granuláljuk.

A kapott granulátumokat szárítjuk, majd a magnézium-sztearáttal elkeverjük. A szárított granulátumokat alkalmas tablettasajtolóval sajtoljuk, amely 11 mm átmérőjű szerszámmal van ellátva, így a kapott tabletták 5 mg találmány szerinti vegyületet tartalmaznak.

Hasonlóképpen állíthatunk elő más erősségű, így 25 vagy 100 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat.

E. példa

Keményzselatin kapszula

	mg/ml
Találmány szerinti vegyület	5,0 mg
Mikrokristályos cellulóz	
(Avicel PH102), szükség szerint	700,0 mg-ig

A találmány szerinti vegyületet 300 mesh lyukbőségű szitán átengedjük, majd elkeverjük a mikrokristályos cellulózzal, így egy homogén keveréket nyerünk. Ezt 0EL méretű keményzselatin kapszulába töltjük úgy, hogy egy kapszula 5 mg találmány szerinti vegyületet tartalmaz. Más erősségű, így kapszulánként 25 vagy 100 mg találmány szerinti vegyületet tartalmazó kapszulákat hasonlóképpen állíthatunk elő.

F. példa

Lágyzselatin kapszula

	mg/ml
Találmány szerinti vegyület	10,0 mg
Polietilén-glikol	90,0 mg
Propilén-glikol, szükség szerint	200,0 mg-ig

A polietilénlikolt és a propilénlikolt elkeverjük, ha szükséges, melegítés közben és teljes homogenitásig keverjük. Ezután hozzáadjuk a találmány szerinti vegyületet, majd homogenizáljuk. A keveréket megfelelő zselatin kapszulába töltjük, az így kapott lágyzselatin kapszula 200 mg keveréket tartalmaz, ez 10 mg találmány szerinti vegyületet tartalmaz kapszulánként. Más erősségű, így 5 vagy 25 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulákat hasonlóképpen állítunk elő.

G. példa

Szirup

	mg/ml
Találmány szerinti vegyület	5,0 mg
Szorbit oldat	1500,0 mg
Glicerín	1000,0 mg
Nátrium-benzoát	5,0 mg
Ízesítőanyag	12,5 mg
Tisztított víz, szükség szerint	5,0 ml-ig

A nátrium-benzoátot feloldjuk a tisztított víz egy részében, majd hozzáadjuk a szorbit oldatot. Ezután hozzá adagoljuk a találmány szerinti vegyületet, az ízesítőanyagot és a glicerint és teljes homogenitásig keverjük. A kapott keveréket a kívánt térfogatra egészítjük ki a tisztított vízzel.

Egyéb készítmények

H. példa

Kúp készítmény

	mg/kúp
Találmány szerinti vegyület	10,0 mg
Witepsol W32, kemény zsír, szükség szerint	2000 mg-ig

A Witepsol W32 anyagot kb. 30°C-ra melegítjük, majd ennek egy részéhez adagoljuk a találmány szerinti vegyületet és elkeverjük. Hozzáadjuk a még megmaradt W32 olvadékot és teljes homogenitásig keverjük. A keverékből 2000 mg-os formákat képezünk, ez 10 mg hatóanyagot tartalmaz kúponként.

I. példa

Transzdermális készítmény

	mg/ml
Találmány szerinti vegyület	5,0 mg
Szilikon folyadék	90,9 mg
Kolloidális eloszlású szilikon- -dioxid	5,0 mg

A szilikon folyadékot és a hatóanyagot elkeverjük és hozzáadjuk a kolloidális szilikon-dioxidot. A kapott anyagot ezután egy majd hővel lezárható polimer laminátumhoz adagoljuk, amely a következőket tartalmazza: poliészter elválasztható réteg, bőrrel érintkező ragasztó réteg, amely szilikon vagy akril polimert tartalmaz, egy kontroll membrán, amely egy poliolefin (például poliolefin vagy polivinilacetát) vagy poliuretán és egy nem-áteresztő hátoldal, amely egy poliészter többrétegű laminátum.

Biológiai vizsgálatok

Aktivitás feszültséggel gátolt nátriumcsatornákkal szemben

Az (I) képletű találmány szerinti vegyületek aktivitását kínai hörcsög petesejtekben expresszált rekombináns humán IIA típusú Na^+ csatornákra teljes sejt feszültség-kapocs módszerrel vizsgáltuk. Az (I) képletű vegyületek ezeket a csatornákat feszültség- és alkalmazás-függő módon gátolják, a becsült K_i érték $11 \mu\text{M}$ az állandósult inaktivációs állapotban, ez kb. 70-szer nagyobb, mint a hatásosság nyugalmi állapotban ($\text{IC}_{50}=785 \mu\text{M}$).

A megnövekedett állapot szelektivitás és nagyobb alkalmazás-függő gátlás viszonyítva a lamotriginhez (30-szoros) olyan mechanizmust eredményez, amely révén az (I) képletű vegyület szelektíve blokkolja a tranzmissziót a nagy frekvenciájú akciós potenciálok esetén (például roham aktivitás). Ez alátámasztja azt a megállapításunkat, hogy az (I) képletű vegyület hatásosabb antikonvulzáns szer, mint a lamotrigin és nagyobb a terápiás indexe.

Antikonvulzáns aktivitás

Az (I) képletű vegyületek anti-epileptikus hatást mutattak a generalizált epilepszia két rágcsáló modelljében, a patkány maximális elektrosokk tesztben (MES), amely egy állat modell és tükrözi a humán generalizált tónusos-rángásos rohamokat, továbbá az egér pentiléntetrazol infúziós tesztben, amely előre jelzi a humán rövid eszméletvesztéses rohamokat és az izomgörcsös petit mal epilepsziát.

Például, 150-200 g tömegű hím Han Wistar patkányoknak orálisan a vizsgálat előtt 0,25% metil-cellulózban szuszpendált vizsgálati vegyületet adagoltunk. A vizuális megfigyelést közvetlenül a vizsgálat előtt végeztük ataxia meglétére. A fülön alkalmazott elektródákra 200 mA áramot adtunk 200 milliszekundum időtartamig és feljegyeztük a hátsó végtag nyújtás meglétét vagy hiányát. A találmány szerinti (I) képletű vegyület esetén az ED_{50} érték 1,7 mg/kg, viszonyítva a lamotriginhez, amelynél ez az érték 6,1 mg/kg, a terápiás index értéke (az ataxia ED_{50} és MES ED_{50} közötti arány) 23,7, viszonyítva a lamotrigin 3,3 értékéhez.

A találmány szerinti (I) képletű vegyület ED_{50} értéke 3,8 mg/kg az egér pentiléntetrazol infúziós tesztben (a második ütésig eltelt idő) 1 órával a PTZ után történt adagolásnál, viszonyítva a lamotriginhez, amely esetében ez az ED_{50} érték 8,4 mg/kg.

Analgetikus aktivitás

Az (I) képletű találmány szerinti vegyületek analgetikus aktivitást mutatnak a fájdalom modellben. 3 órával karagén intraplantáris adagolása után (100 μ l, 2%) patkányoknál a gyulladásos mancs teherbíró képessége csökken és a mancs térfogata nő, összhangban az akut hiperalgéziával és gyulladással. A karagén adagolása előtt 30 perccel orálisan adagolt (I) képletű vegyület dózis függő mértékben gátolja a karagén-indukált teherbíró képesség csökkenést, $ED_{50}=7,5$ mg/kg, míg ez az érték lamotrigin esetében 23,5 mg/kg. Az (I) képletű vegyület továbbá szignifikáns gyulladásgátló hatást mutat ennél a mo-

dellnél 30 mg/kg értéknél (a mancs térfogat 50%-os csökkenése).

MPTP-indukált neurotoxicitással szembeni hatás

Az egér MPTP modellt alkalmazzák általában mint Parkinson kór modellt. Hím C56BL/6 egereknek négy intraperitoneális injekció formájában MPTP.HCl-t adagolunk (15 mg szabad bázis/kg; Research Biochemicals) sóoldatban 2 órás intervallumokkal. A kontroll állatoknak csak sóoldatot adagolunk. A vizsgálati vegyületet négy szubkután injekció formájában adagoljuk olívaolajban 2 órás intervallumokban 30 perccel mindig az egyes MPTP injekciók előtt.

Hét nappal az MPTP injekció után az egereket leöljük, a striata-t kimetesszük, azonnal megfagyasztjuk és -80°C-on tartjuk a vizsgálatig. A vizsgálat napján a szövetmintákat ultrahanggal kezeljük 10 térfogatnyi (t/tf) 0,1 M perklórsavban, amely 1,9 mmól nátrium-hidroszulfidot és 1,6 mg/ml DBA-HBr-t tartalmaz. Centrifugálás (2800 g, 10 perc szobahőmérsékleten) és szűrés (pórusméret 0,5 µm Millipore) után a felülúszót egy fiolába visszük és automatikus mintavételezőbe helyezzük (M231XL, Gilson). Nagyteljesítményű folyadék-kromatográfiával mérjük a dopamin tartalmat. Az (I) képletű vegyület 75%-os védelmet nyújt dopamin kiválással szemben 3 mg/kg (x4) dózisonál és 98%-os védelmet 10 mg/kg (x4) dózisonál.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) képletű vegyület és gyógyszerészetileg elfogadható származékai.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület gyógyászatban való alkalmazásra.

3. Gyógyszerkészítmény, amely 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása epilepszia, bipoláris elváltozás vagy mániás depresszió, fájdalom, funkcionális bél elváltozások, neurodegeneratív betegségek, neurovédelem, neurodegeneráció, fülzúgás vagy függőség vagy függőséget kiváltó szerhez való hozzászokás kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

5. Eljárás 1. igénypont szerinti (I) képletű vegyületek előállítására **azzal jellemezve**, hogy egy (II) képletű vegyületet redukálunk.

6. Eljárás 1. igénypont szerinti (I) képletű vegyületek előállítására **azzal jellemezve**, hogy egy (III) általános képletű vegyületet - a képletben n értéke 1 vagy 2 - redukálunk.

7. Eljárás 1. igénypont szerinti (I) képletű vegyületek előállítására **azzal jellemezve**, hogy a (III) általános képletű vegyületet - a képletben n értéke 1 vagy 2 - (II) képletű vegyület oxidálásával állítjuk elő.

8. (II) képletű vegyület és gyógyszerészetileg elfogadható származékai.

9. (III) általános képletű vegyület - a képletben n értéke 1 vagy 2 - és gyógyszerészetileg elfogadható só i.

A meghatalmazott:
DANUBIA

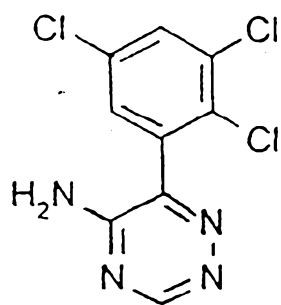
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Olchváry Géza
Olchváry Gézáné
szabadalmi ügyvivő

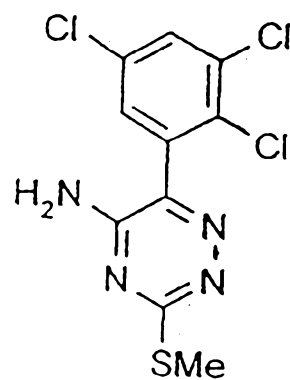
1 oldal rajzzal

2001. 06. 13

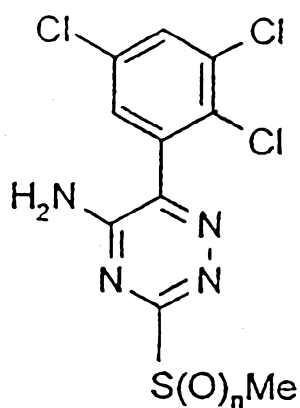
JK



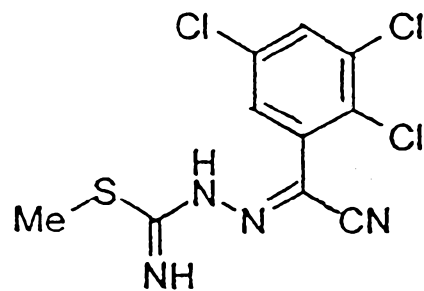
(I)



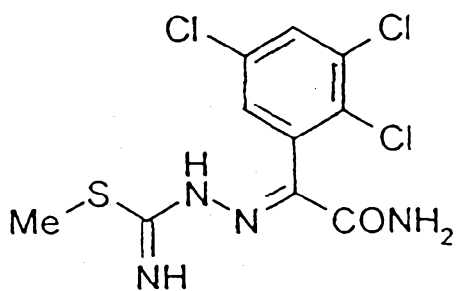
(II)



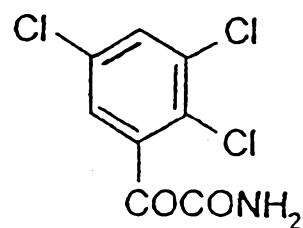
(III)



(IV)



(V)



(VI)