

P 03 00543

A2

KIVONAT

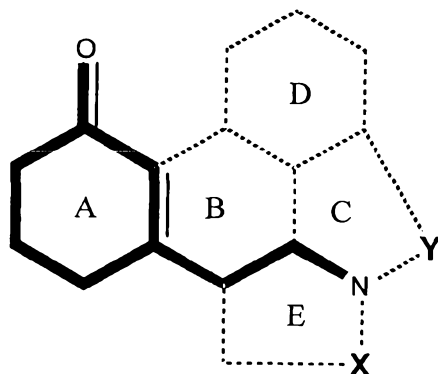
Katekolamin prodrug fenil-etil-aminok és kondenzált gyűrűs

származékaik, valamint ezek alkalmazása és ezek

alkalmazásai gyógyszerkészítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány új (I) általános képletű vegyületekre és gyógyszerészetileg elfogadható savakkal és bázisokkal képzett sóikra vonatkozik,



(I)

mely képletben B, C, D és E gyűrű jelen lehet vagy hiányozhat és ha jelen van az A gyűrűvel kombinált, mint A+C, A+E, A+B+C, A+B+D, A+B+E, A+C+E, A+B+C+D vagy A+B+C+D+E, a B, C és E gyűrű jelentése alifás, míg a D gyűrű jelentése alifás vagy aro-
más/heteoaromás, és amikor X jelentése $-(CH_2)_m-$, ahol m jelentése 1-3 közötti egész szám, egy E gyűrűt alkot vagy, amikor E hiány-
zik, egy R_1 csoport kötődik a nitrogénatomhoz, ahol R_1 jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy haloalkil-, 3-5 szén-
atomos cikloalkil-(alkil)-csoport és amikor Y jelentése $-(CH_2)_n-$,
ahol n jelentése 1-3 közötti egész szám, egy C gyűrűt alkot
vagy, amikor C hiányzik, egy R_2 csoport kötődik a nitrogénatom-

hoz, ahol R_2 jelentése hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkil- vagy haloalkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-(alkil)-, 3-6 szénatomos alkenil- vagy alkinil-, aril-alkil-, alkilrészében 1-3 szénatomot tartalmazó hetero-aril-alkil-csoport, míg az aril/heteroaril magok szubsztituáltak lehetnek, azzal a megkötéssel, hogy amikor a B, C, D és E gyűrűk hiányoznak, NR_1R_2 jelentése dimetil-amino-, N-metil-N-etil-amino-, N-metil-N-propinil-amino-, N-metil-N-propil-amino- és N-hidroxi-propil-N-metil-amino-csoporttól eltérő.

A fenti vegyületek a katekol-aminok új prodrugjai, így a találmány az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és alkalmazásukra is vonatkozik.

ell. ábrák: d
2012 JÚN 26
Kiss

AR

P 03 00543

AK

Katekolamin prodrug fenil-etil-aminok és kondenzált gyűrűs szár-

mazékaik, valamint ezek alkalmazása és ezeket

tartalmazó gyógyszerkészítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Találmány területe

A jelen találmány új kémiai vegyületekre vonatkozik, melyek a katekolaminok, főként a katekol-etil-aminok generációjában új prodrug elemeket képviselnek, továbbá az előállításukra szolgáló eljárásokra, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és terápiában történő alkalmazásukra.

Találmány háttere

A neurodegeneratív betegségek egyre gyakoribbá válnak az öregedő népességben. Egy bizonyos neurodegeneratív betegség, mely tipikusan 50 és 80 éves kor között jelenik meg, a Parkinson-kór. A Parkinson-kór az agy rendellenessége, amelyre remegés és a járás, mozgás és koordináció akadályozottsága jellemző.

A Parkinson-kórt az agy nigra zona compacta állományában a dopamin-tartalmú neuronok állapotának növekvő romlása okozza. A dopamin egy kémiai neurotranszmitter, amelyet az agysejtek a perifériás izommozgás szabályozásához vagy befolyásolásához szükséges impulzusok szállításánál hasznosítanak. A dopamin tartalmú/dopaminerg neuronok elvesztése a szervezet számára hozzáférhető dopaminszint csökkenését eredményezi. A nem-elegendő dopaminról ismert, hogy a dopamin és más neurotranszmitterek, mint pl. acetil-kolin közötti egyensúlyt felborítja. Amikor a

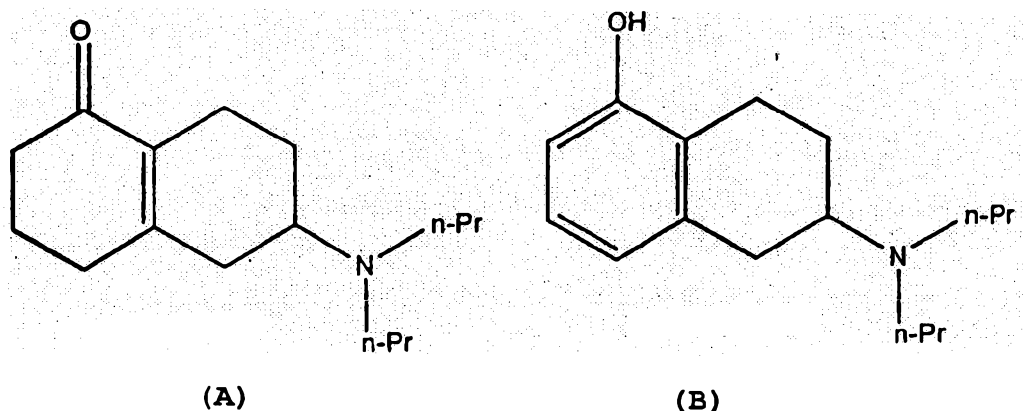
dopaminszintek csökkennek, az idegsejtek nem képesek az impulzusokat megfelelően szállítani, ami az izom-szabályozás és izomműködés rendellenességét eredményezi.

Jelenleg nincs ismert gyógymód a Parkinson-kórra. A kezelések célja a Parkinson-kór tüneteinek enyhítése, elsődlegesen a dopamin helyettesítésével a dopaminná metabolizálódó L-DOPA-val vagy a dopamin-receptorokat stimuláló kémiai szerek beadásával. A betegség progresszióját lassító jelenlegi kezelések olyan vegyületekkel történnek, mint pl. a szelektív monoamin-oxidáz inhibitor deprenil (Selegeline) és az amantadin, amely úgy tűnik, hogy a preszinaptikus neuronokba történő dopamin-felvételt csökkentő vegyület.

Bizonyos hidroxilált (mono-fenolos vagy katekol-) fenil-etil-aminok (önmagukban vagy egy félig rigid/rigid gyűrűrendszer részét képezve) kedvező dopaminerg aktivitású vegyületekként ismertek. Azonban klinikai felhasználásuk korlátozott, mert alacsony vagy semmilyen biohasznosíthatósággal rendelkeznek (magas first-pass hatás).

Az irodalomban ismertették, hogy a $(\pm)$ -5-keto-2-N,N-di-n-propil-amino-tetrahidro-tetralin [$(\pm)$ -5-keto-DPATT, (A) képlet] in vivo dopaminerg hatással bír patkányokban. Azonban ennek a vegyületnek in vitro kötődése nem megy végbe, azaz a $(\pm)$ -5-keto-DPATT-nak önmagában nincs affinitása a DA-receptorokhoz. Ebből az következik, hogy mielőtt ez a vegyület kifejti hatását, biológiaiilag aktiválódnia kell. Ezt Steven Johnson ismertette egy poszteren a helyi Med. Chem. Meeting-en Ann Arbor-ben, MI, USA (1994). Ezen a poszteren a katekolamin képződésről nem történt

említés. Azonban annak lehetősége felvetődött, hogy az aktív szer a $(\pm)$ -5-OH-DPAT (ld. az alábbi B képlet), de ez nem került bemutatásra. Következésképpen a (II) képletű vegyületek, melyek beleesnek az általánosan igényelt (I) képletű vegyületek körébe, a jelen bejelentésből ki vannak zárva.



Az elmúlt években jelentős hatástani, biokémiai és elektrofiziológiai bizonyítékokat bocsátottak rendelkezésre a centrális autoregulációs dopamin-receptorok (DA-receptorok) egy specifikus populációjának létezését illetően, amelyek a dopaminerg neuronban helyezkednek el és a DA-receptorok D2-receptor alosztályába tartoznak. Ezen receptorok egy homeosztatikus mechanizmus részei, amely az idegimpulzus továbbítását és a transzmitter szintézist befolyásolja, és az idegvégződésből felszabaduló DA mennyiségét szabályozza. Nemrég egy új típusú, D3-nak nevezett dopamin-receptor létezésére szolgáló bizonyítékot ismertettek Sokoloff és munkatársai [Nature 347, 146-51 (1990)]. A vizsgált klasszikus és atípusos neuroleptikumok sorozatában az $(+)$ -AJ76 és $(+)$ -UH232 kitüntetett dopamin-autoreceptor antagonisták ren-

delkeznek a D3 helyhez a legnagyobb előnnyel. A D3-receptor úgy tűnik pre- és posztszinaptikusan egyaránt előfordul és a regionális eloszlás (nagy gyakoriság a limbikus agyterületeken) eltér a D1- és D2-receptorokétól.

A központi DA-transzmisszióra agonista vagy antagonistá hatást kifejtő gyógyszerek klinikailag hatékonyak számos központi idegrendszeri rendellenesség kezelésében, mint pl. parkinsonizmus, skizofrénia, Huntington-betegség és más kognitív/megismeréssel összefüggő rendellenesség.

A parkinsonizmusban például a nigro-neostriatális alulműködés késleltethető a posztszinaptikus DA-receptor stimulációjának növelésével (lásd fent). A skizofréniaiban az állapot normalizálható a posztszinaptikus DA-receptor stimulációjának csökkentésével. A klasszikus antipszichotikus szerek közvetlenül blokkolják a posztszinaptikus DA-receptorokat. Azonos hatás érhető el a megfelelő neurotranszmisszió, transzport mechanizmus és transzmitter szintézis fenntartásában alapvető fontosságú intraneuronális preszinaptikus történések gátlásával.

A közvetlen DA-receptor agonisták, mint pl. az apomorfin (kevert DA D1/D2 agonista) egyaránt képesek a DA-autoreceptorok és a posztszinaptikus DA-receptorok aktiválásra. Amikor az apomorfint alacsony dózisban adagoljuk, az autoreceptor stimuláció hatásai kerülnek túlsúlyba, míg magasabb dózissnál a posztszinaptikus receptor-stimuláció növelésével a DA-transzmisszió késleltetése van túlsúlyban. Az alacsony dózisban adagolt apomorfin antipszichotikus és antidiszkinetikus hatásai emberben valószínűleg ezen DA-receptor agonista autoreceptor

stimuláló tulajdonságainak köszönhetőek. Ezen tudásunk arra enged következtetni, hogy a központi idegrendszer DA-autoreceptoraihoz nagy szelektivitással rendelkező DA-receptor stimulánsok hasznosak lennének a pszichiátriai rendellenességek kezelésében.

A DA-autoreceptorokon kedvező antagonista hatással rendelkező vegyületeket is kifejlesztettek Johansson és munkatársai [J. Med Chem. 28, 1049 (1985)]. Ezen vegyületekre példaként szolgálnak a (+)-cisz-1S,2R-5-metoxi-1-metil-2-(N-n-propil-amino)-tetralin [(+)-1S,2R-AJ76] és a (+)-cisz-1S,2R-5-metoxi-1-metil-2-(N,N-di-n-propil-amino)-tetralin [(+)-1S,2R-UH232]. Ezen vegyületek biokémiai szempontból úgy viselkednek, mint a klasszikus DA-antagonisták, mint pl. haloperidol. Következésképpen növelik a Dopa felhalmozódást az aromás amino-dekarboxiláz NSD1015-vel történő blokkolása után és megemelik a DOPAC és HVA DA-metabolitok szintjét (NSD1015 kezelés nélkül). Azonban funkcionálisan a viselkedési tesztben (fotocellás motilitás mérők) stimuláló tulajdonságokat fejtenek ki, pl. növelik a lokomotoros aktivitást. Emellett a nagyszámú viselkedési megfigyelések azt mutatják, hogy ezen vegyületek bizonyos dózisokban klasszikus, gyenge dopaminerg sztereotíp viselkedési hatásokat indukálhatnak, mint szipogás és ágaskodás rágcsálókban.

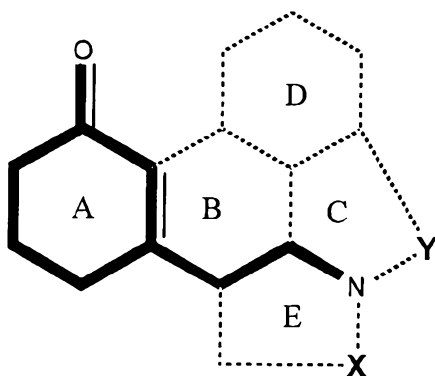
Betegségek, melyekben a dopaminerg átmenetben egy növekedés előnyös lehet, az öregkori betegségek, a bradikinézia (lassú mozgáskészség) és a depresszió megelőzésére és az agyi funkciók fejlesztésében (pl. megismerés). A depressziós betegekben is hatása lehet. Az elhízásban anoretikus (étvágycsökkentő) szerként

használható. Fejlesztheti a minimális agyi diszfunkciót (MBD), narkolepsziát és a skizofrénia negatív tüneteit, továbbá az impotenciát, merevedési zavarokat és a mindig mozgó lábakat. Így a szexuális funkciók fejlesztése egy további indikációs terület (nőkben és férfiakban egyaránt).

Találmány összefoglalása

A jelen találmány új prodrugokat bocsát rendelkezésre, amelyek egyedülálló módon *in vivo* egy katekolamin-származékká metabolizálódnak, amely agonista, részben agonista, inverz agonista és/vagy antagonistá hatással rendelkező potenciális dopamin-receptor ligandum.

A jelen találmány tárgyát (I) általános képletű új vegyületek képezik,



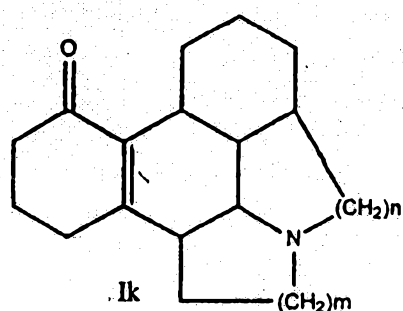
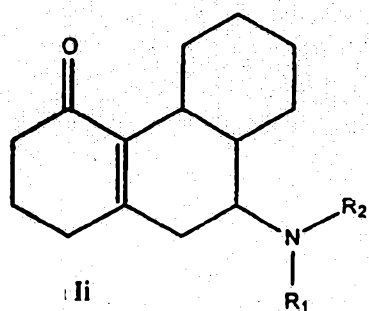
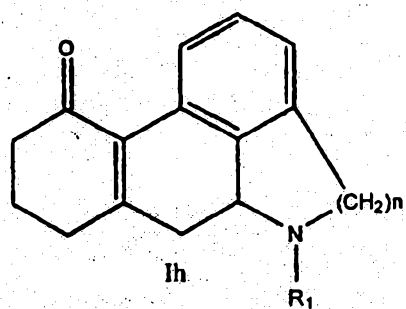
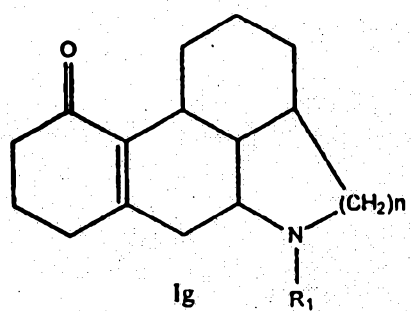
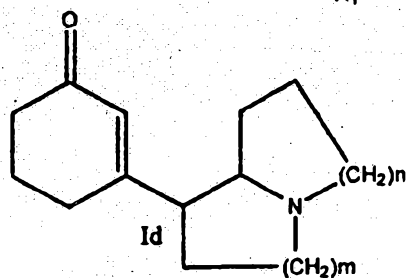
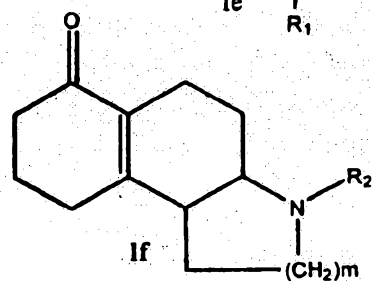
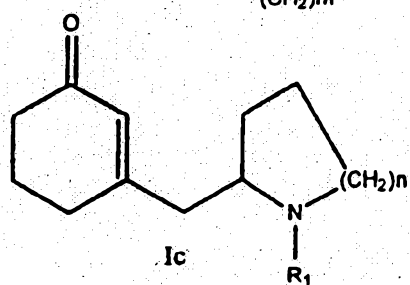
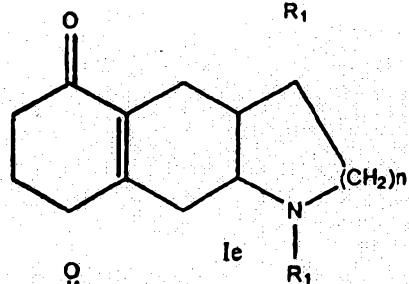
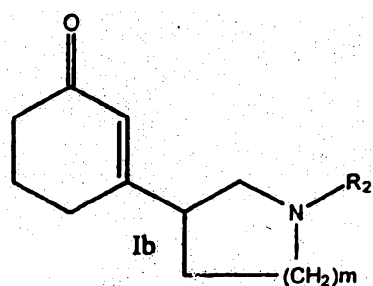
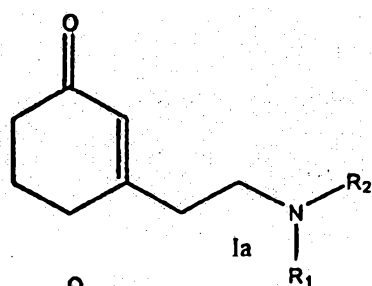
(I)

mely képletben B, C, D és E gyűrű jelen lehet vagy hiányozhat és ha jelen van az A gyűrűvel kombinált, mint A+C, A+E, A+B+C, A+B+D, A+B+E, A+C+E, A+B+C+D vagy A+B+C+D+E, a B, C és E gyűrű jelentése alifás, míg D gyűrű jelentése alifás vagy aro-

más/heteoaromás, és amikor X jelentése $-(CH_2)_m-$, ahol m jelentése 1-3 közötti egész szám, egy E gyűrűt alkot vagy, amikor E hiányzik, egy R_1 csoport kötődik a nitrogénatomhoz, ahol R_1 az alábbi csoportokból kerül kiválasztásra: hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy haloalkil-csoportok, 3-5 szénatomos cikloalkil-(alkil)-csoportok (pl. beleértve a ciklopropil-, ciklopropil-metil-, ciklobutil-, ciklobutil-metil-csoportot) és amikor Y jelentése $-(CH_2)_n-$, ahol n jelentése 1-3 közötti egész szám, egy C gyűrűt alkot vagy, amikor C hiányzik, egy R_2 csoport kötődik a nitrogénatomhoz, ahol R_2 az alábbi csoportokból kerül kiválasztásra: hidrogénatom, 1-7 szénatomos alkil- vagy haloalkil-csoportok, 3-7 szénatomos cikloalkil-(alkil)-csoportok, 3-6 szénatomos alkenil- vagy alkinil-csoportok, aril-alkil-csoportok, alkilrészében 1-3 szénatomot tartalmazó hetero-aril-alkil-csoportok, míg az aril/heteroaril magok szubsztituáltak lehetnek, azzal a megkötéssel, hogy amikor a B, C, D és E gyűrűk hiányoznak, NR_1R_2 jelentése dimetil-amino-, N-metil-N-etil-amino-, N-metil-N-propinil-amino-, N-metil-N-propil-amino- és N-hidroxi-propil-N-metil-amino-csoporttól eltérő, és ezek gyógyszerészetileg elfogadható savakkal és bázisokkal képzett sói.

Az így kizárt vegyületek önmagukban már ismertek, azonban terápiás felhasználásukat nem ismertették korábban.

Ezért a jelen találmány a vegyületek alábbi osztályait bocsátja rendelkezésre az A-E gyűrűk különböző kombinációi alapján,



mely képletekben R_1 , R_2 , m és n jelentése a fentiekben megadott.

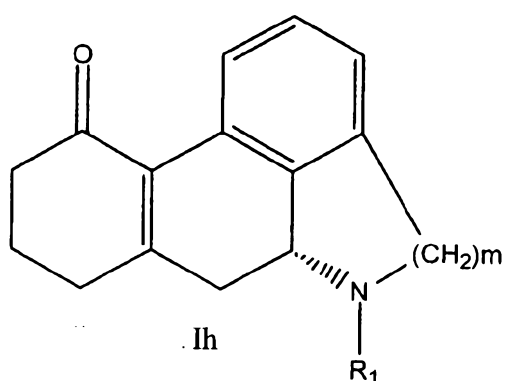
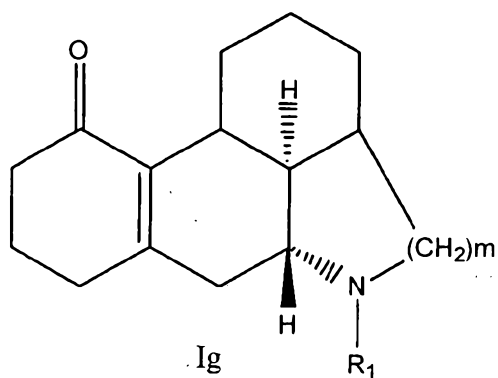
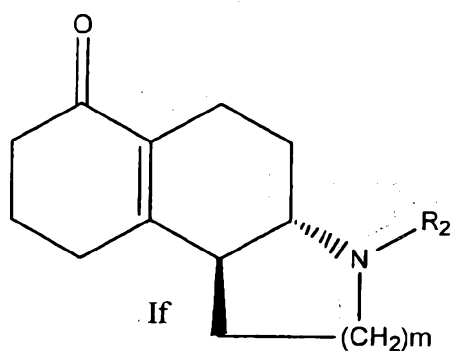
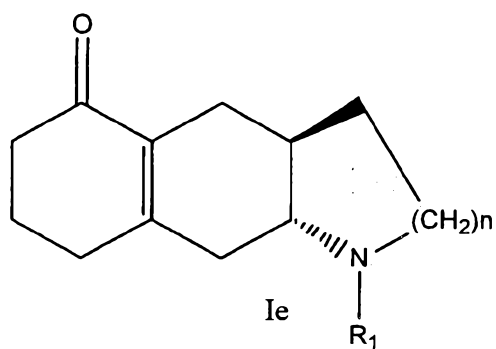
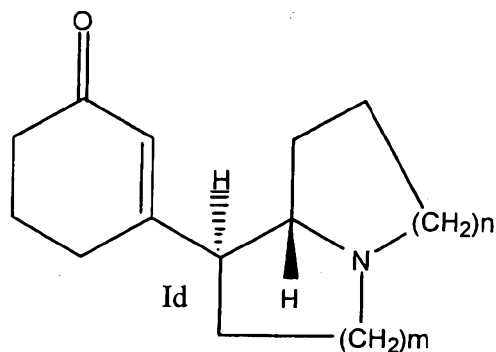
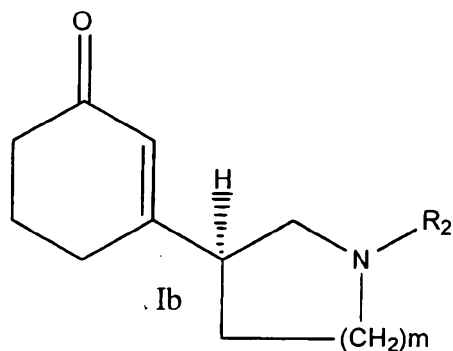
Az A-E gyűrűk előnyös kombinációi az A+B+C (Ie képlet), A+B+C+D (Ig képlet), A+B+E (If képlet), A+E (Ib képlet) és A+C+E (Id képlet), a legelőnyösebb kombináció az A+B+C (Ie képlet).

R₁ és R₂ jelentése előnyösen n-propil.

A területen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyületek egy vagy néhány királis centrumot tartalmaznak. Az (I) általános képletű vegyületek az alifás gyűrű részeken aszimmetriás szénatomokat tartalmaznak. A jelen találmány felöleli az (I) általános képletű vegyületek összes (elméletileg lehetséges) R/S kombinációját tiszta formájukban. Általánosságban minél síkabb egy (I) általános képletű molekula, annál jelentősebb dopaminerg agonista, azzal a megkötéssel, hogy alkalmas n-alkil szubsztituenssel rendelkezik. Azok a (I) általános képletű molekulák sík molekulák, amelyek transz-fuzionált gyűrűrendszerrel rendelkeznek.

Mivel a jelen találmány szerinti racémátok vagy a királis szénatomok különböző R/S kombinációinak gyógyszerészeti aktivitása különböző lehet, kívánatos lehet királisan tiszta formákat alkalmazni, amennyire csak lehetséges (pl. az alább megadott példák). Ezekben az esetekben a végterméket vagy még az intermediereket is rezolválhatjuk enantiomer vegyületek formájában kémiai vagy fizikai módszerekkel, melyek a szakember számára jól ismertek, sőt a szintézisekben is ilyeneket alkalmazhatunk.

Az Ia-Ih általános képletű vegyületek előnyös abszolút konfigurációja az alábbi,



mely képletekben R_1 , R_2 , m és n jelentése a fentiekben megadott.

A jelen találmány szerinti prodrugok hasznos terápiás hatással rendelkeznek az alábbi betegségek kezelésére: a központi

idegrendszerben (CNS): Parkinson-kór, pszichózis (pl. skizofrénia), Huntington betegség, impotencia; a periférián: vese-elégtelenség, szív-elégtelenség és hipertónia. Terápiásan hatékony katekolaminok más területei az adrenerg, anti-adrenerg vegyületek.

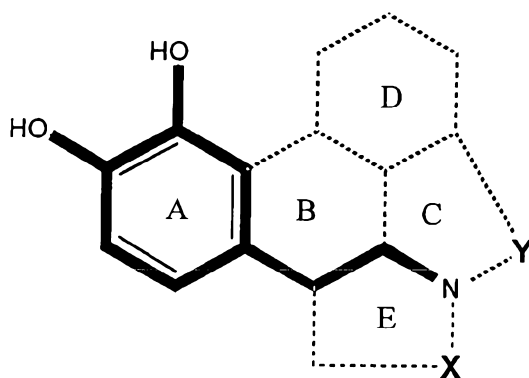
Néhány találmány szerinti vegyület mind pre- mind posztzinaptikus antagonistá hatással rendelkezik. Több posztzinaptikus hatással bíró vegyület felhasználható a skizofrénia tüneteinek (mind a pozitív mind a negatív) enyhítésére és a drogfüggőség rehabilitációjára. Ebben az összefüggésben más rendellenességek is figyelemreméltóak: a „jet leg”, alvási rendellenességek és a Parkinson-kór korai szakaszai. A találmány szerinti vegyületek további indikációja a tanulási/kognitív funkciók zavaraiával összefüggő betegségek, pl. a Huntington-betegség és Alzheimer-kór.

A Parkinson-kór mellett más betegségek/állapotok, melyek a jelen találmány szerinti vegyületekkel alkalmas összetételben, kezelhetők pl. nyugtalan láb szindróma (RLS), erekció rendellenessége (impotencia férfiakban) és szexuális stimuláció pl. menopauzában lévő nők (a vaginális síkosodás és klitorisz erekciója). A jelen találmány szerinti vegyületek az autoreceptor dózis tartományban, amely alacsony plazma- és striatális szövetkoncentrációnak felel meg, szintén felhasználhatók pszichózisok (pl. skizofrénia; lásd fent) kezelésére.

A fent megadott betegségek semmi módon nem korlátozzák a jelen találmány oltalmi körét, ezért más DA-erg rendszert magukba

foglaló betegségi állapotok szintén szóba jöhetnek a találmány szerinti vegyületekkel történő kezeléshez.

Az (I) általános képletű vegyületek átalakíthatók a később „beépülő” (II) általános képletű 3,4-dihidroxi-fenil-etil-aminokká, *in vivo* a CNS-ben és/vagy a periférián.



(II)

mely képletben X, Y, R₁, R₂, m és n jelentése az (I) képletnél a fentiekben megadott.

Lehetséges, hogy a (II) általános képletű vegyületek megjelennek az állatok agysejtjeiben az (I) általános képletű vegyületek orális vagy parenterális beadását követően. Ezért a jelen találmánnyal összefüggésben meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) általános szerkezeti képlettel rendelkező fenti ciklohexenon-etil-aminok *in vivo* bio-aktiválódnak, hasonlóan a megfelelő 3,4-dihidroxi-fenil-etil-aminokhoz (II általános képlet).

A (II) általános képletű vegyületek ugyancsak katekol-O-metil-transzferáz (COMT) inhibitor tulajdonságokkal rendelkez-

hetnek, ez egy olyan hatás, amely szinergetikus módon fokozhatja a képződő katekolok dopaminerg hatását.

A jelen találmány szerinti vegyületek önmagukban vagy egy gyógyszerkészítmény részeként adhatók be a betegnek.

A „beteg” kifejezés, ahogy itt használjuk, az összes állatot jelenti, beleértve az embert is. A betegekre példaként szolgálnak az emberek, rágcsálók és a majmok.

Ezért a jelen találmány egy másik szempontja szerint egy gyógyszerkészítményt bocsát rendelkezésre, amely hatóanyagként egy fent megadott (I) általános képletű vegyületet vagy egy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza, azonban nincs kizárás az NR_1R_2 jelentésében, amikor a B, C, D és E gyűrűk hiányoznak, egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval, hígítószerrel vagy töltőanyaggal együtt.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket beadhatjuk a betegeknek orálisan, rektálisan, parenterálisan (intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután), intraciszternálisan, intravaginálisan, intraperitoneálisan, intravezikulárisan, lokálisan (porok, kenőcsök vagy cseppek) vagy bukkális vagy nazális spray formájában.

Előnyös beadási mód az orális, habár a parenterális és transzdermális beadási mód szintén megfontolandó. A szabályozott hatóanyagleadású készítmények, főként bőrtapaszkok és hasonló formájában, különösen alkalmasak idős betegek kezelésére.

A parenterális injekcióhoz alkalmas készítmények gyógyászatilag elfogadható steril vizes és nem-vizes oldatokat, diszperziókat, szuszpenziókat vagy emulziókat és steril porokat tartal-

mazhatnak a steril beinjektálható oldatok és diszperziók rekonstitúciójához. Alkalmas vizes és nem-vizes hordozóanyagokra, hígítószerre, oldószerre vagy vivőanyagokra példaként szolgálnak a víz, etanol, poliolok (propilén-glikol, polietilén-glikol, glicerol és hasonló), ezek alkalmas elegyei, növényi olajok (mint pl. olívaolaj, szezámolaj és viscoleo) és injektálható szerves észterek, mint pl. etil-oleát. Megfelelő fluiditás fenntartható pl. bevonó anyagok pl. lecitin alkalmazásával, a diszperziók esetében a szükséges részecskeméret fenntartásával és felületaktív szerekkel.

Ezek a készítmények tartalmazhatnak adjuvánsokat is, mint pl. konzerváló, emulgeáló és diszpergáló szereket. A mikroorganizmusok hatásának megelőzése különféle antibakteriális és antifungális szerek hozzáadásával kivitelezhető, pl. parabének, klór-butanol, fenol, szorbinsav és hasonló. Kívánatos lehet az is, hogy a készítmények izotóniás szereket, pl. cukrok, nátrium-klorid és hasonlókat tartalmazzanak. Az injektálandó gyógyszerkészítmény elhúzóds abszorpciója az abszorpciót késleltető szerekkel kivitelezhető, pl. alumínium-monosztearát és zselatin.

A találmány vegyületeinek orális beadása előnyös, a beteg populáció tipikus életkorát és a kezelendő állapotot tekintve. Az orális adagoláshoz használt szilárd dózisformákra példaként szolgálnak a tabletták, kapszulák, pilulák, porok és granulátumok. Az ilyen dózisformákban a hatóanyaghoz legalább egy inert, kereskedelembe beszerezhető kötőanyagot (vagy hordozót), mint pl. nátrium-citrát vagy dikalcium-foszfát vagy az alábbiakat hozzákeverjük:

- (a) töltőanyagok vagy extenders), mint pl. keményítők, laktóz, szacharóz, glukóz, mannit és kovasav;
- (b) kötőanyagok, mint pl. karboxi-metil-cellulóz, alginátok, zselatin, polivinil-pirrolidon, szacharóz és akácia gumi;
- (c) nedvességmegkötő szerek, mint pl. glicerin;
- (d) szétesést fokozók (dezintegránsok), mint pl. agar-agar, kalcium-karbonát, búza- vagy tápiókakeményítő, alginsav, bizonyos komplex szilikátok és nátrium-karbonát;
- (e) kioldódás késleltető szerek (retardizáló szerek), mint pl. paraffin;
- (f) abszorpciót gyorsító szerek, mint pl. kvaterner ammóniumvegyületek;
- (g) nedvesítő anyagok, mint pl. cetil-alkohol és glicerinmonosztearát;
- (h) adszorbensek, mint pl. kaolin és bentonit és
- (i) síkosító anyagok, mint pl. talkum, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát, szilárd polietilén-glikolok, nátrium-lauril-szulfát vagy ezek keveréke.

Kapszulák, tabletták és pilulák esetében a dózisforma tartalmazhat pufferoló anyagokat is.

Hasonló típusú szilárd kompozíciókat alkalmazhatunk töltőanyagként a lágy- és kemény-töltött zselatin kapszulákban olyan töltőanyagok felhasználásával, mint a laktóz vagy tejcukor és nagy molekulatömegű polietilén-glikolok és hasonlóak.

A szilárd dózisformák, mint pl. tabletták, kapszulák, pilulák és granulátumok előállíthatók bevonattal és védőburkolattal, mint pl. enterális bevonatokkal és más, az irodalomban jól is-

mert bevonatokkal. Tartalmazhatnak opálosító szereket és olyan készítmények lehetnek, melyek a hatóanyagot vagy a vegyületeket az intesztinális traktus egy bizonyos részén késleltetett módon szabadítják fel. A felhasználható beágyazóanyagokra példaként szolgálnak a polimer anyagok és viaszok. A hatóanyagok felhasználhatók mikrokapszula formájában is, ha megfelelő, egy vagy több a fent megadott töltőanyaggal. Szabályozott lassú hatóanyagleadású készítmények ugyancsak előnyösek, például az ozmotikus pumpák és réteges szállító rendszerek.

Az orális adagolás folyékony dózisformáira példaként szolgálnak a gyógyszerészetileg elfogadható emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok és elixírek. A folyékony dózisformák a hatóanyagokon kívül közömbös hígítószereket, szolubilizáló (oldásgyorsító) szereket és emulgeálószerket tartalmazhatnak, mint pl. etil-alkohol, izopropil-alkohol, etil-karbonát, etil-acetát, benzil-alkohol, benzil-benzoát, propilén-glikol, 1,3-butilén-glikol, dimetil-formamid, olajok, főként gyapotmagolaj, földimogyoró olaj, csíramag olaj, olivaolaj, viscoleo, ricinusolaj és szezámolaj, glicerín, tetrahydro-furfuril-alkohol, poli-etilén-glikolok és szorbit zsírsav észterei vagy ezen anyagok keveréke és hasonlóak.

Ezen közömbös hígítószerek mellett a készítmény szintén tartalmazhat adalékanyagokat, mint pl. nedvesítőszerek, emulgeálószer és szuszpendáló szerek, édesítőszerek, ízesítő anyagok és illatosító anyagok.

A szuszpenziók a hatóanyag mellett szuszpendáló szereket tartalmazhatnak, mint pl. etoxilált izosztearil-alkoholok, poli-

oxi-etilén-szorbit és szorbit-észeterek, mikrokristályos cellulóz, alumínium-meta-hidroxid, bentonit, agar-agar és tragakanta vagy ezen anyagok keveréke és hasonlók.

A rektális adagoláshoz alkalmas készítmények előnyösen kúpok, melyeket úgy állítunk elő, hogy a jelen találmány szerinti vegyületeket alkalmas, nem-irritáló töltőanyagokkal vagy hordozókkal, mint pl. kakaóvaj, polietilén-glikol vagy kúp-viasz, összekeverjük. Ezek a kúpok normál hőmérsékleten szilárdak, de a testhőmérsékleten folyékonyak, a végbélben vagy vaginális nyílásban megolvadnak és a hatóanyag felszabadul.

A jelen találmány szerinti vegyületek helyi (topikális) adagoláshoz alkalmas dózisformáira példaként szolgálnak a kenőcsök, porok, sprayk és inhalátumok. A hatóanyagot steril körülmények között egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal és bármilyen tartósítószerrel, pufferrel vagy hajtóanyaggal, ha megkívánt, összekeverjük. Szemészeti készítmények, szemkenőcsök, porok és oldatok szintén a jelen találmány oltalmi körébe tartoznak.

A „gyógyszerészetileg elfogadható sók” kifejezés, ahogy a fentiekben is alkalmaztuk, a találmány szerinti vegyületek azon aminosav addíciós sóira vonatkozik, amelyek a józan orvosi ítélőképesség alapján alkalmasak a betegek szöveteivel érintkezésben felhasználásra toxicitás, irritáció, allergiás válasz és hasonlók nélkül, az előny/kockázat arány figyelembe vételével, és hatásosak a szándékolt felhasználásukban, valamint a zwitterionos formákra, ahol az a találmány szerinti vegyületeknél lehetséges. A „sók” kifejezés a (I) általános képletű vegyü-

letek viszonylag nem-toxikus, szervesetlen és szerves sav-addíciós sóira vonatkozik. Ezek a sók *in situ* előállíthatók a találmány vegyületeinek végső elválasztása és tisztítása során, vagy a szabad bázis formában lévő, elkülönített, tisztított vegyület alkalmas szerves vagy szervesetlen savval történő reagáltatásával, és az így képződött só elválasztásával. Sókra példaként szolgálnak a hidrobromid, hidroklorid, szulfát, biszulfát, nitrát, acetát, oxalát, valerát, oleát, palmitát, sztearát, laurát, borát, benzoát, laktát, foszfát, tozilát, citrát, maleát, fumarát, szukcinát, tartarát, naftilát, mezilát, glukohéptonát, laktobionát és lauril-szulfonát sók és hasonlók. Ezek magukban foglalhatnak alkáli- és alkáliföldfém kationokat, mint pl. nátrium, kálium, kalcium, magnézium és hasonlók, valamint nem-toxikus ammónium, kvaterner ammónium és amin kationokat, amelyekre példaként szolgálnak, de nem korlátozódnak ezekre az ammónium, tetra-metil-ammónium, tetra-etil-ammónium, metil-amin, dimetil-amin, trimetil-amin, trietil-amin, etil-amin és hasonlók. [Lásd pl. S.M. Berge et al.: "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977), melyet referenciaként beépítünk.] Továbbá a jelen találmány szerinti vegyületek nem-szolvatált és egy gyógyszerészetileg elfogadható oldószerrel, mint pl. víz, etanol és hasonlók, szolvatált formában is előfordulhatnak. Általában a szolvatált formák ekvivalensek a nem szolvatált formákkal a jelen találmány céljaihoz.

A jelen találmány további szempontjában a Parkinson-kór kezelésére szolgáló eljárást bocsát rendelkezésre az erre rászoruló betegben, mely eljárás magába foglalja a fent megadott Ie, If

és Ig általános képletű vegyület bármelyikének vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sójának terápiásan hatékony mennyiségben történő beadását a betegnek.

A "terápiásan hatékony mennyiség" az (I) általános képletű vegyület azon mennyisége, amely a betegnek történő beadáskor a Parkinson-kór egy tünetét enyhíti.

A szakember számára könnyen azonosíthatók a Parkinson-kórban szenvedő betegek. Például azok a betegek, akik az alábbi, de nem korlátozunk ezekre, tünetekkel rendelkeznek: tremor és/vagy remegés és járási, más mozgási és koordinációs nehézségek.

A jelen találmány további szempontja szerint skizofrénia kezelésére szolgáló eljárást bocsát rendelkezésre az erre rászoruló betegben, mely eljárás magába foglalja a fent megadott Ib és Id általános képletű vegyület bármelyikének vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sójának terápiásan hatékony mennyiségben történő beadását a betegnek.

A jelen találmány szerinti vegyületek kb. 0,01-1,000 mg közötti tartományba eső napi dózisban adhatók be a betegnek. Egy kb. 70 kg testtömegű felnőtt embernek kb. 0,001-100 mg/testtömeg kg napi dózis előnyös. Az alkalmazott specifikus dózis azonban változhat. Így például a dózis számos faktortól függ, mint pl. a beteg igényei, a kezelendő állapot súlyossága és az alkalmazott vegyület farmakológiai aktivitása. Egy bizonyos beteg részére szükséges optimális dózis meghatározása a szakember által jól ismert.

Továbbá nyilvánvaló, hogy a jelen találmány által felölelt vegyületeket standard szerves szintetikus technikákkal, beleért-

ve a kombinatorikus kémiát vagy biológia eljárásokkal, mint pl. a metabolizmuson keresztül állíthatjuk elő. Az alábbiakban bemutatott példák a találmány kiviteli módjait hivatottak illusztrálni és semmi módon nem korlátozzák a találmány oltalmi körét, beleértve az igénypontokat.

A jelen találmány szerinti eljárásban hasznosított (I) általános képletű vegyületek számos okból ideálisak. Először a vegyületek stabilak, melynek következtében az orális adagoláshoz kiválóak. Másodszor a vegyületek hosszú hatásúak, ezáltal kisebb dózis intervallumokban lehetséges hatékony kezelés, amely az idős betegeknél kiemelkedő fontossággal bír. Harmadszor a jelen találmány szerinti vegyületek kiváló orális biohasznosíthatósággal rendelkeznek.

A jelen találmány egy még további tárgyát képezi a fent megadott (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sóját bocsátja rendelkezésre terápiás alkalmazáshoz, azonban NR_1R_2 jelentésében nincs kizárás, amikor a B, C, D és E gyűrűk hiányoznak.

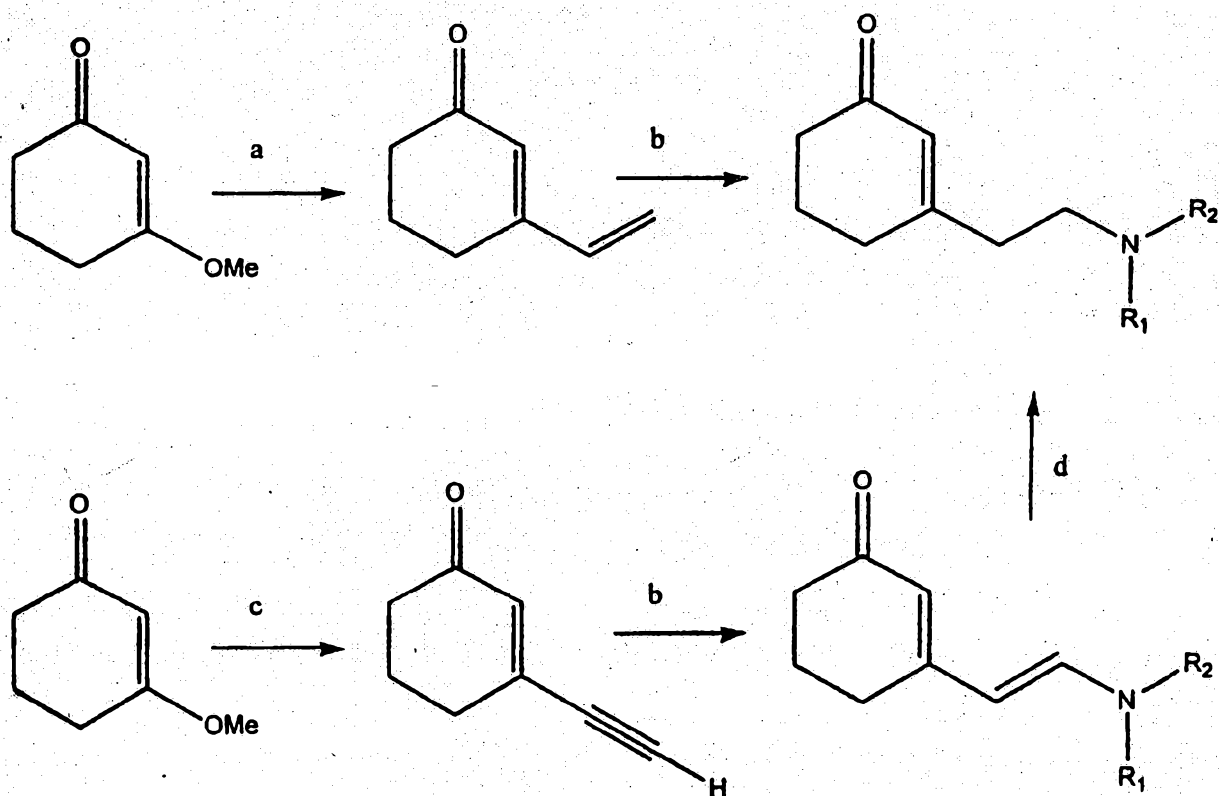
A jelen találmány egy még további tárgya a fent megadott (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sójának alkalmazása, azonban NR_1R_2 jelentésében nincs kizárás, amikor a B, C, D és E gyűrűk hiányoznak, Parkinson-kór, pszichózisok, Huntington-betegség, impotencia, vese-elégtelenség, szív-elégtelenség vagy magas vérnyomás kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállításához.

Az alábbi részletes példák a vegyületek előállításához hasznosított általános szintetikus technikákat mutatják be, néhány

biológiai vizsgálattal együtt, melyeket a jelen találmány szerinti vegyületek hatékonyságának bizonyítására alkalmaztunk.

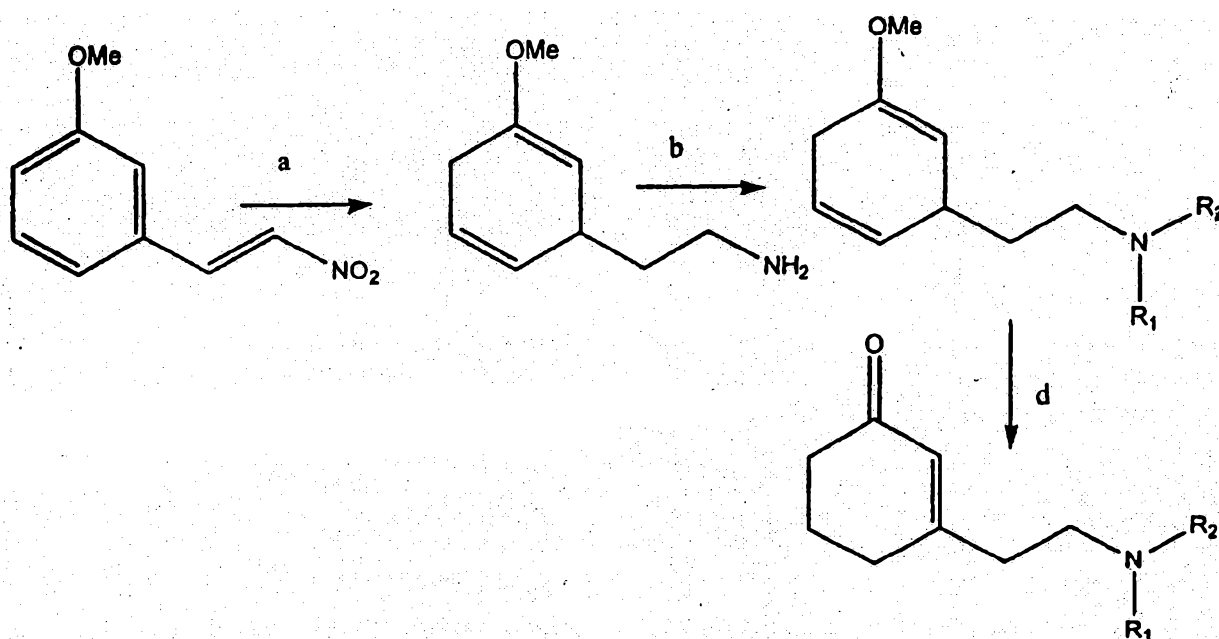
PÉLDÁK: (ALKILEZETT) DOPAMIN PRODRUGOK

1. reakcióvázlat: (Alkilezett) dopamin prodrugjai:



Reagensek: (a) $CH_2=CHMgBr$; (b) R_1R_2NH , Cs_2CO_3

(c) $CH\equiv CMgBr$; (d) $NaBH_3CN$



Reagensek: (a) i) Li/NH₃, tBuOH, 2 óra; ii) MeOH

(b) alkilező vagy acilező szer

(c) H⁺/H₂O.

Az alsó reakcióvázlat Birch-redukciót mutat be.

1. példa: 3-(2-Dipropil-amino-etil)-ciklohex-2-enon (GMC6598)

0,75 g (6,1 mmol) 3-vinil-ciklohex-2-enont (Nasarow eljárás szerint előállított) 1 ml acetonitrilben oldunk és 1,5 g (16 mmol) dipropil-amint, majd 50 mg Cs₂CO₃-t adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd 100 ml dietil-éterrel hígítjuk, szűrjük és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 175°C-on, 0,01 Hgmm nyomáson vákuumban ledesztilláljuk, így enyhén sárga olajat kapunk, amelyet sósavas sóvá alakítunk. Izopropil-éter/izopropil-alkohol elegyéből történő átkristályosítással a kitermelés: 1,2 g, 4,6 mmol (75%). Op.: 95-97°C. IR (KBr): 2962, 2613, 1667; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,84 (d, 1H), 2,65 (m,

2H), 2,27-2,60 (m, 9H), 1,99 (m, 2H), 1,39-1,51 (m, 5H), 0,86 (t, 6H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 198,2, 163,5, 124,9, 54,2, 50,1, 35,7, 33,7, 28,4, 21,2, 18,5, 10,4 ppm; MS (EI) m/z 223 (M^+).

2. példa: 3-(2-Dietil-amino-etil)-ciklohex-2-enon (GMC6608)

Az 1. példában ismertetett eljárást alkalmazzuk, de dietil-amin felhasználásával. 120°C-on, 0,01 Hgmm nyomáson történő desztillációval szintelen olajat kapunk, amelyet sósavas sóvá alakítunk. Izopropil-éter/izopropil-alkohol elegyéből történő átkristályosítással a kitermelés: 1,3 g, 5,6 mmol (91%), op.: 148-149°C. IR (KBr) 2948, 2851, 1661; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,86 (d, 1H), 2,48-2,67 (m, 6H), 2,27-2,39 (m, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,02 (t, 6H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 198,3, 163,5, 124,8, 48,9, 45,2, 35,7, 33,7, 28,4, 21,2, 10,1 ppm; MS (EI) m/z 195 (M^+).

3. példa: 3-(2-Dibutil-amino-etil)-ciklohex-2-enon (GMC6623)

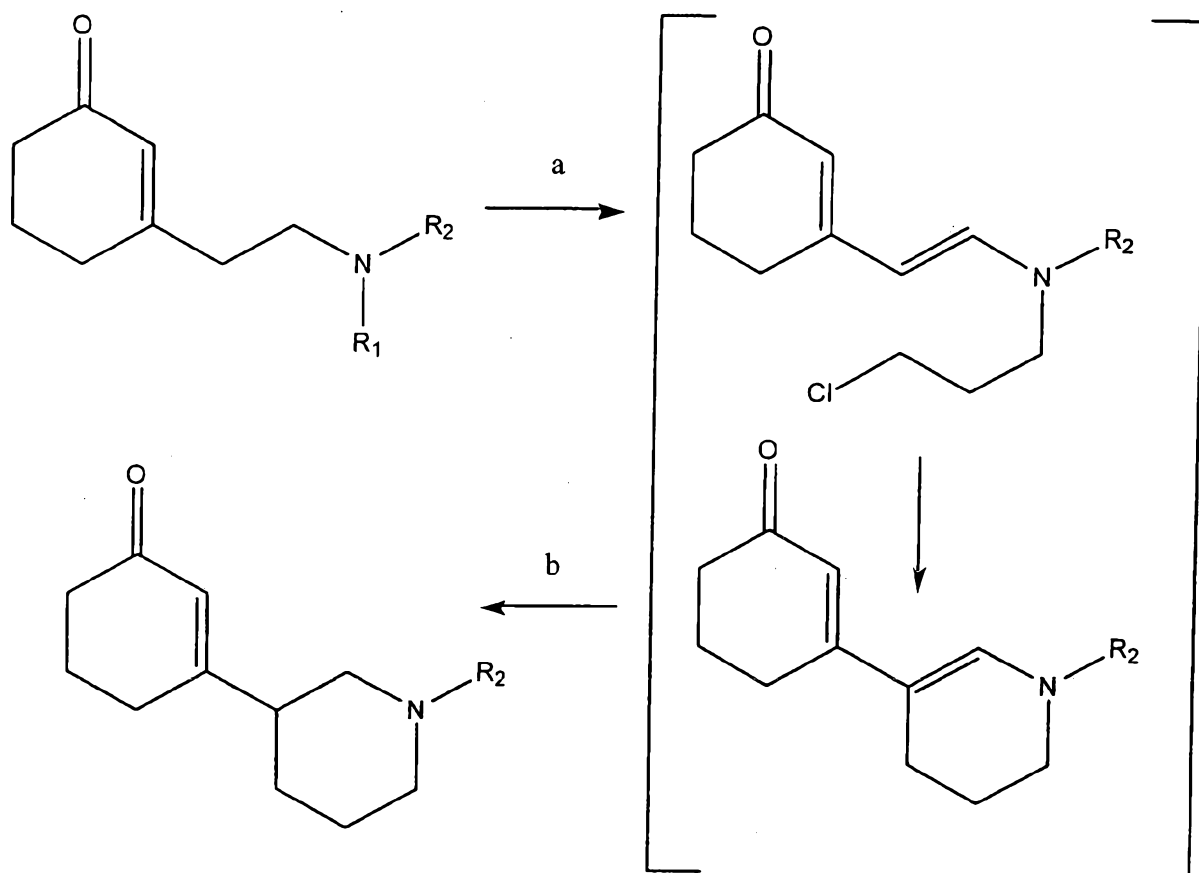
Az 1. példában ismertetett eljárást alkalmazzuk, de dibutil-amin felhasználásával. Oszlopkromatográfiával történő tisztítással (szilikagél, etil-acetát) szintelen olajat kapunk, amelyet sósavas sóvá alakítunk. Izopropil-éter/izopropil-alkohol elegyéből történő átkristályosítással a kitermelés: 1,3 g, 5,6 mmol (91%). Op.: 115-117°C. IR (KBr) 2959, 2494, 1661; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,84 (d, 1H), 2,60 (q, 2H), 2,26-2,44 (m, 8H), 1,96 (m, 3H), 1,21-1,46 (m, 8H), 0,87 (t, 6H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 198,2, 163,6, 124,9, 52,0, 50,2, 35,7, 33,8, 28,4, 27,5, 21,2, 19,1, 12,5 ppm; MS (CI) m/z 252 ($\text{M}+1$).

4. példa: 3-(2-((2-Fenil)-etil-propil-amino)-etil)-ciklohex-2-enon (GMC6624)

Az 1. példában ismertetett eljárást alkalmazzuk, de N-propil-2-fenil-etil-amin felhasználásával. Oszlopkromatográfiával történő tisztítással (szilikagél, etil-acetát) szintelen olajat kapunk, amelyet sósavas sóvá alakítunk. Éter/etanol elegyből történő átkristályosítással a kitermelés: 1,8 g, 5,6 mmol (91%). Op.: 110-112°C. IR (KBr) 2937, 2538, 2442, 1667; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,15-7,83 (m, 5H), 5,95 (s, 1H), 3,07 (t, 2H), 2,83, (q, 2H), 2,27-2,50 (m, 6H), 2,04 (p, 4H), 1,47-1,64 (m, 4H), 0,86 (t, 3H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 198,2, 163,5, 136,4, 127,2, 127,0, 126,7, 119,2, 48,1, 42,7, 42,4, 36,2, 34,0, 32,2, 22,8, 20,7, 20,3, 9,4 ppm; MS (CI) m/z 286 (M+1).

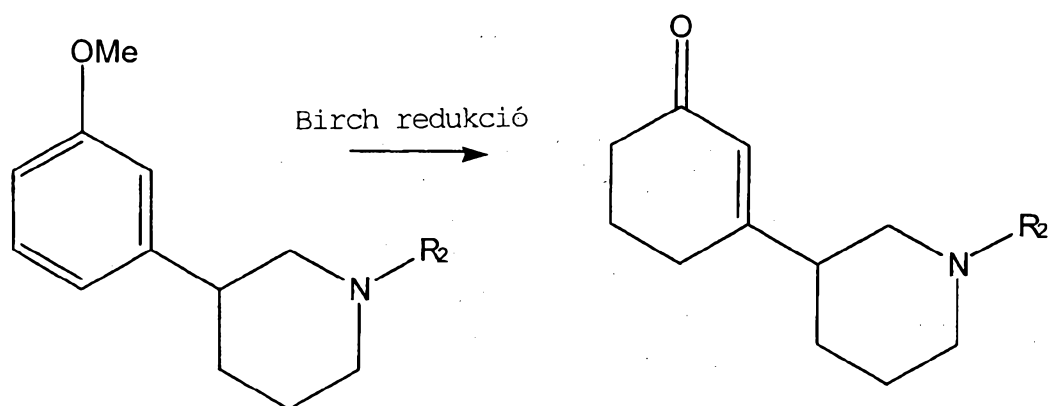
N-n-Propil-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-piperidin PRODRUG

2. reakcióvázlat: 3-APC (alkil-piridin-katekol) prodrugja



Reagensek: (a) klór-propil-alkil-amin; (b) NaBH₃CN

Amint a dopamin prodrugnál, ugyanaz a lehetőség egy Birch-redukcióra is fenn áll.



5. példa:**a) 3-Etinil-2-ciklohexén-1-on (GMC6573)**

0,5 N etinil-magnézium-bromid 100 ml tetrahidrofuránban készült oldatához N_2 atmoszféra alatt 3,75 g (26,8 mmol) 3-etoxi-2-ciklohexén-1-on 12,5 ml tetrahidrofuránban készült oldatát adjuk. Az elegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, amikor 200 ml 1N HCl-vel savanyítjuk. 15 percig keverjük, majd a savas fázist 5 x 50 ml diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat 2 x 50 ml vízzel mossuk és $MgSO_4$ felett szárítjuk. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk és így olajat kapunk, amelyet oszlopkromatográfiával tisztítunk (szilikagél, etil-acetát/hexán 1:9) és így 2,71 g (22,6 mmol) sárga olajat kapunk (84% kitermelés). Az analízis az irodalmi adatokkal megegyezett.

b) 3-(1-Propil-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-ciklohex-2-enon (GMC6602)

3,20 g (26,8 mmol) a) lépésben kapott 3-etinil-ciklohex-2-enont és 4,50 g (33,2 mmol) (3-klór-propil)-propil-amint 50 ml acetonitrilben elegyítünk. 100 mg Cs_2CO_3 -t és 200 mg KI-t adunk hozzá, és a reakcióelegyet N_2 atmoszférában visszafolyó hűtő alatt 10 órán át forraljuk. Lehűlés után az elegyet 50 ml vízzel hígítjuk és 3 x 50 ml diklórmetánnal kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat telített NaCl-oldattal mossuk, $MgSO_4$ felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kapott sötét olajat oszlopkromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, etil-acetát) és így 5,1 g (23,3 mmol) sárgás piros olajat kapunk (kitermelés: 87%). IR (tiszt) 2932, 2871, 1589, 1538, 1157 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 6,84

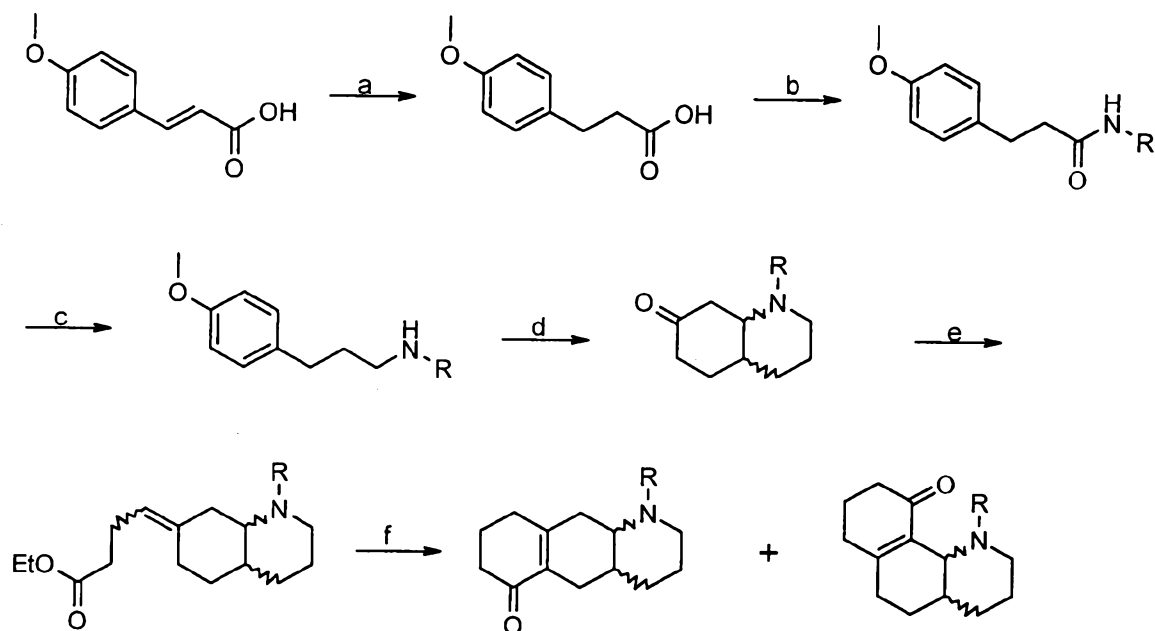
(s, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,04-3,12 (m, 4H), 2,44 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,18 (t, 2H), 1,83-2,03 (m, 4H), 1,49-1,64 (m, 2H), 0,87 (t, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 197,0, 158,5, 140,1, 112,1, 102,4, 56,6, 44,3, 35,6, 23,6, 21,4, 20,2, 20,1, 19,7, 9,6 ppm; MS (CI) m/z 220 ($M+1$).

c) 3-(1-Propil-piperidin-3-il)-ciklohex-2-enon (GMC6606)

5,0 g (22,8 mmol) b) lépésben kapott 3-(1-propil-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-ciklohex-2-enont 100 ml THF-ban oldunk. 0°C -on 1,38 ml (22,8 mmol) ecetsavat, majd kis részletekben 1,9 g (30,0 mmol) NaBH_3CN -t adunk hozzá a hőmérséklet fenntartásával. A hozzáadás befejezése után az elegyet 1 órán át ezen a hőmérsékleten, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A feldolgozást 50 ml víz és 50 ml telített vizes NaHCO_3 oldat hozzáadásával, majd 5 x 50 ml diklór-metánnal történő kirázással végezzük. Az egyesített szerves fázisokat MgSO_4 felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, diklór-metán/etanol 20:1) és így színtelen olajat kapunk, amelyet sósavas sóvá alakítunk. Izopropil-éterből történő átkristályosítással a kitermelés: 4,2 g, 17,5 mmol (77%). Op.: $184\text{--}185^\circ\text{C}$. IR (KBr) 3396, 2941, 2469, 1667, 1455 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 5,83 (s, 1H), 3,85 (d, 2H), 2,29-2,56 (m, 7H), 1,23-2,17 (m, 10H), 0,88 (t, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 198,4, 165,1, 123,4, 59,0, 55,6, 51,9, 41,6, 36,0, 27,3, 26,9, 22,8, 21,2, 17,6, 10,2 ppm; MS (EI) m/z 221 ($M+$).

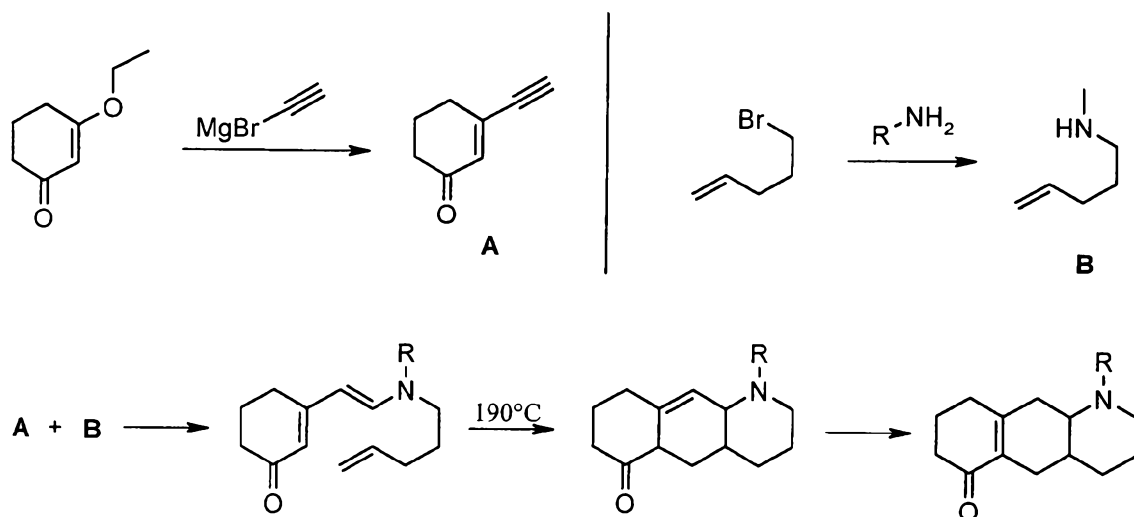
BENZO[g]KINOLIN PRODRUG

3. reakcióvázlat: benzo[g]kinolinok prodrugja:



Reagensek: (a) H_2 , Pd/C; (B) SOCl_2 , RNH_2 ; (c) LiAlH_4 ; (d) Li, NH_3 ; (e) $\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{P}(\text{Ph})_3\text{Br}$, K^tOBu ; (f) PPA.

Vagy egy másik stratégia:



6. Példa:**a) 3-(4-Metoxi-fenil)-propionsav-n-propil-amid (GMC6632)**

8,8 g (49 mmol) 3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat 6,6 ml (90 mmol) tionil-kloriddal 200 ml diklór-metánban 1 órán át visszafolyó hűtő alatt forralunk. Az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk és a kapott olajat 100 ml diklór-metánban oldjuk. Ezt 200 ml 5% vizes NaOH, 100 ml diklór-metán és 3 ml (71 mmol) n-propil-amin erőteljesen kevert elegyéhez adjuk. 1 órán át keverjük, majd a fázisokat elválasztjuk és a vizes fázist 3 x 50 ml diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml vízzel és 50 ml sóval mossuk és MgSO_4 felett szárítjuk. Az oldószeret vákuumban eltávolítjuk és így a kitermelés 10,7 g, 49 mmol (100%). IR (tiszt) cm^{-1} 3300, 2961; 1734, 1642; MS (EI) m/z 221 (M^+). Az analízisek egyezésben vannak az irodalmi adatokkal.

b) N-(3-(4-Metoxi-fenil)-propil)-N-propil-amin (GMC6633)

8,0 g (200 mmol) LiAlH_4 100 ml tetrahydrofuranban készült, kevert elegyéhez cseppenként 10,7 g (49 mmol) az a) lépésben nyert 3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-n-propil-amid 100 ml tetrahydrofuranban készült oldatát adjuk. 12 órán át visszafolyó hűtő alatt forraljuk, majd az elegyet 50°C -ra hűtjük és a hidrid-felesleget 10 ml víz, 40 ml 5% vizes NaOH és 20 ml víz óvatos hozzáadásával elbontjuk refluxolási körülmények között. A meleg iszapot kiszűrjük és a fehér csapadékot etanollal mossuk. Az illékony anyagokat vákuumban eltávolítjuk, és a kapott olajat 50 ml etil-acetátban oldjuk, amelyet 4 x 50 ml 0,5 N vizes HCl-vel kirázzunk. A savas fázist 30% vizes NaOH-val lúgosítjuk

(pH=9) és 4 x 50 ml etil-acetáttal kirázzuk. A szerves fázisokat egyesítjük, telített NaCl-oldattal mossuk, MgSO₄ felett szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk és így egy olajhoz jutunk, amely dietil-éterben sósavas sóként részlegesen kikristályosodik. Aceton/dietil-éter elegyből történő átkristályosítással fehér pelyhes kristályos anyagot kapunk. Teljes kitermelés (mint szabad bázis): 9,9 g, 48 mmol (98%). Op.: 176-177°C. IR (tiszt) cm⁻¹ 2960, 2772, 1611, 1514; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,46 (br s, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,82 (br s, 4H), 2,59 (t, 2H), 2,15 (p, 2H), 1,83 (h, 2H), 0,89 (t, 3H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 156,6, 130,3, 127,7, 112,4, 53,7, 47,9, 45,66, 30,3, 25,9, 17,8, 9,7 ppm; MS (EI) m/z 207 (M+).

c) Transz-N-propil-7-keto-1,2,3,4,4a,5,8,8a-oktahidro-[6H]-kinolin (GMC6638)

6,15 g (31,45 mmol) N-(3-(4-metoxi-fenil)-propil)-N-propil-amint, melyet a b) lépésben kaptunk, 60 ml THF-ben és 4,65 g, 5,93 ml (62,89 mmol) t-BuOH-ban oldunk. Az elegyet -60°C-ra hűtjük és 60 ml folyékony NH₃-t adunk hozzá. Ezt követően kis részletekben fokozatosan 1,70 g (0,24 mol) fém Li-t adunk hozzá és a kék elegyet -60°C-on 4 órán át keverjük. 20 ml MeOH/telített vizes NH₄Cl 1:1 arányú oldatának hozzáadásával a szín elváltozik és a hűtő kádat eltávolítjuk. Az NH₃ vákuumban történő eltávolítása után a pH-t koncentrált sósavval 1 értékre beállítjuk és 24 órán át keverjük. Ezt követően az elegyet 30%-os NaOH-val 15°C alatti hőmérsékleten meglúgosítjuk (pH=10) és szilárd NaCl-t adunk hozzá, amíg a szerves fázis elválik. A vizes oldatot 8 x 50 ml

diklór-metánnal kirázzuk és az egyesített szerves fázisokat telített NaCl-oldattal mossuk és MgSO_4 felett szárítjuk. Vákuumban bepároljuk és így piros olajat kapunk, amelyet oszlopkromatográfiával tisztítunk (szilikagél, diklór-metán/etanol 20:1) és így 4,69 g, 24,05 mmol (75%) szintelen olajhoz jutunk. Az analízishez a mintát sósavas sóvá alakítjuk. Op.: 148–150°C. IR (KBr) 2950, 2384, 1711, 1464 cm^{-1} ; ^1H -NMR (CDCl_3) δ 3,10 (dt, 1H, $J = 3,91 \text{ Hz}, 9,52 \text{ Hz}$), 1,23–1,80 (m, 7H), 1,93–2,72 (m, 10H), 0,84 (t, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 210,4, 59,5, 54,3, 46,3, 36,6, 36,0, 33,7, 26,8, 23,6, 22,7, 18,0, 10,3 ppm; MS (EI) m/z 195 (M+).

d) 1-Propil-transz-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-dekahidro-benzo-[g]-kinolin-6-on (GMC6650) és 1-propil-cisz-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-dekahidro-benzo-[g]-kinolin-6-on (GMC6651)

2,5 g (35,6 mmol) K^tOBu 4 ml vízmentes dimetil-formamidban készült hűtött (0°C) N_2 -vel telített szuszpenziójához cseppenként 12,9 g (28,2 mmol) 3-etoxi-karbonil-propil)-trifenil-foszfónium-bromid 25 ml vízmentes dimetil-formamidban készült oldatát adjuk. A hozzáadás befejeztével az elegyet 0°C-on 30 percig keverjük. Ezt követően cseppenként 2,5 g (12,8 mmol), a c) lépésben nyert transz-N-propil-7-keto-1,2,3,4,4a,5,8,8a-oktahidro-[6H]-kinolin 4 ml vízmentes, N_2 -vel telített dimetil-formamidban készült oldatát adjuk hozzá 0°C-on. 0°C-on 4 órán át keverjük, majd a hőmérsékletet hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni és a keverést egy éjszakán át folytatjuk. 50 ml vizet adunk hozzá és az elegyet 2 g celiten átszűrjük. A szűrletet 5 x 25 ml hexánnal

kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat MgSO_4 -on szárítjuk, szűrjük és vákuumban betöményítve 9,1 g bézs színű szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot 10 ml diklór-metánban oldjuk és keverés közben 40 g PPA-hoz adjuk 100°C -on. Ezen a hőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd az elegyet hagyjuk kb. 80°C -ra hűlni, amikor 50 g tört jeget adunk hozzá. Ezen a hőmérsékleten 1 órán át folytatjuk a keverést, és ezt követően az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. Koncentrált ammóniát adunk hozzá, amíg a pH 8 értéket eléri, majd az oldatot 6 x 100 ml diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat MgSO_4 felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban betöményítjük. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, diklór-metán/metanol, gradiens) és ezt követően a termékeket sósavas sóvá alakítjuk, és dietil-éter/etanol elegyéből átkristályosítjuk.

Cisz-izomer: kitermelés 0,07 g, 0,3 mmol (6%). IR (KBr) 2928, 2592, 1668, 1457, 1394 cm^{-1} ; ^1H -NMR 500 MHz (CDCl_3) δ 3,20 (t, 1H, $J = 11\text{Hz}$), 2,75 (d, 1H), 2,00–2,58 (m, 12H) 1,82–2,00 (m, 2H), 1,52–1,79 (m, 4H), 1,38 (d, 1H), 1,22–1,29 (dq, 1H), 0,90 (t, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 197,3, 151,1, 128,7, 54,8, 53,5, 45,1, 36,3, 31,0, 29,7, 26,3, 24,0, 23,3, 22,6, 20,9, 18,0, 10,3 ppm; MS (EI) m/z 249 (M^+).

Transz-izomer: kitermelés 0,61 g, 2,2 mmol (67%), mp 235°C . IR (KBr) 2928, 2592, 1668, 1457, 1394 cm^{-1} ; ^1H -NMR 500MHz (CDCl_3) δ 3,06 (d, 1H, $J = 11,2\text{ Hz}$), 2,72–2,78 (dt, 1H), 2,15–2,55 (m, 10H), 1,51–1,99 (m, 9H), 1,01–1,10 (dq, 1H), 0,89 (t, 3H) ppm; ^{13}C -NMR 200MHz (CDCl_3) δ 197,0, 152,6,

129,8, 59,6, 53,6, 51,2, 36,1, 35,2, 34,9, 29,3, 29,4, 28,1, 23,2, 20,8, 15,8, 10,4 ppm; MS (EI) m/z 249 (M^+).

7. példa:

1-Propil-transz-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-dekahidro-benzo[g]kinolin-6-on (GMC6650) és 1-propil-cisz-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-dekahidro-benzo[g]kinolin-6-on (GMC6651)

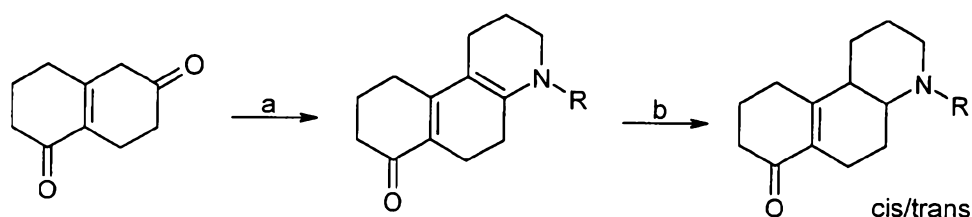
1,8 g (15,0 mmol) 3-etinil-2-ciklohexén-1-on (GMC6573) (5a. példa) 50 ml 1,2-diklór-benzolban készült oldatát 1-propil-amin-4-pentén 50 ml 1,2-diklór-benzolban készült oldatához adjuk. Az oldatot szobahőmérsékleten 30 percig, majd 190°C-on 72 órán át keverjük. A lehűtése után az elegyet 400 ml 4N HCl-be öntjük és ezt az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. A savas fázist elválasztjuk és 2 x 50 ml dietil-éterrel kirázzuk. Ezt követően a vizes fázist koncentrált ammóniával meglúgosítjuk (pH=8) és 5 x 50 ml diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml telített NaCl-oldattal mossuk és $MgSO_4$ felett szárítjuk. Vákuumban történő bepárlás után sötét olajat kapunk, amelyet oszlopkromatográfiával tisztítunk (szilikagél, diklór-metán/metanol, gradiens) és ezt követően sósavas sóvá alakítjuk, amelyet 2% kitermeléssel izolálunk. Az analízis adatok a 6. példában leírtakkal azonosak.

Ezt az eljárást megismételjük, de 1,2-diklór-benzol helyett olyan reaktánsokkal dolgozunk, melyek közel 300°C-on reagálnak. Amikor ezt az utat választjuk a kitermelés jelentősen megnő.

8. példa:**1-propil-transz-2,3,4,4a-,5,7,8,9,10,10a-dekahidro-benzo[g]kino-
lin-6-on (GMC6650) feoldása**

A 6. példában ismertetett módon előállított racém GMC6650 5 mg/ml hexán/izopropanolban (4/1 tf/tf) készült oldatát HPLC rendszerbe injektáljuk egy Water 510 HPLC pumpát alkalmazva, amelyet 500 μ l hurokkal és egy Chiralpack AD fél-preparatív oszloppal kapcsolunk össze (250 x 10 mm). A mozgó fázist, amely 98% hexán (0,1% t/t trietilamint tartalmaz) és 2% izopropanol/hexán (1/1 (t/t)) elegyből áll egy ISCO Model 2360 Gradient Programmer-rel állítjuk elő. A mozgó fázis átfolyási sebessége 4,0 ml/perc. Az elválasztott enantiomereket Water 486 Millipore Tunable Absorbance Detector-ral ($\lambda=254$ nm, AUFS=2,0) azonosítjuk és Kipp & Zonen síkágy alkalmazásával papíron rögzítjük (papír-előtolás sebessége 5 mm/perc, $\alpha=1,33$; $k_1'=2,16$; $k_2'=2,88$). A frakciókat kézzel gyűjtjük. A mozgó fázist vákuumban eltávolítjuk, majd a két frakció optimális forgatását Perkin Elmer 241 Polarimeter-rel meghatározzuk. Első eluens frakció: $[\alpha]_d^{20}=+185^\circ$ ($c=0,08$, metanol). Második eluens frakció: $[\alpha]_d^{20}=-214^\circ$ ($c=0,07$, metanol). Mindkét enantiomer tisztaságát azonos HPLC rendszer felhasználásával analizáljuk, de most Chiral pack AD analitikai oszloppal (250 x 4,6 mm) és 20 μ l hurokkal kapcsoljuk össze (e.e. $\Rightarrow$ 99,9% mindkét enantiomerre). Mindkét enantiomert a megfelelő maleát sókká alakítjuk át, és etanol/dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Op.: (+)-GMC6650-maleát: 186°C , (-)-GMC6650-maleát: 192°C .

4. reakcióvázlat: benzo[f]kinolinok prodrugja



Reagensek: (a) klór-propil-alkil-amin; (b) NaBH₃CN

9. példa: N-PROPIL-BENZO[f]KINOLIN PRODRUG

N-propil-8,9-dihidro-10H-aporfin-11-on

a) 1. eljárás:

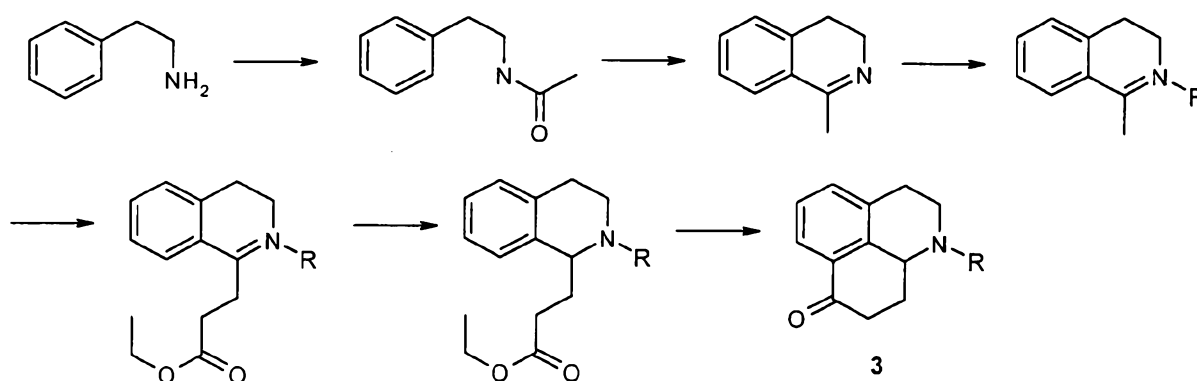
0,5 g (3,0 mmol) 3,4,7,8-tetrahidro-2H,5H-naftalén-1,6-dion 15 ml vízmentes acetonitrilben készült kevert oldatához 0,38 g (3,00) ml (3-klór-propil)-propil-amint adunk. Az elegyet argon gáz alatt 80°C-ra melegítjük 36 órán át. A reakcióelegyet ezt követően szobahőmérsékletre hűtjük és 25 ml éterrel hígítjuk. Szűréssel és az oldószer vákuumban történő eltávolításával olajat kapunk, amelyet 15 ml tetrahidrofuránban oldunk és 0°C-ra hűtünk. A nyers terméket savas körülmények között NaBH₃CN-vel redukáljuk. A feldolgozást a szokásos módon kivitelezük és oszlop-kromatográfiával tisztítjuk és az elválasztott cisz- és transz-termékeket ezt követően gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk és átkristályosítjuk, így a kívánt termékhez jutunk.

b) 2. eljárás:

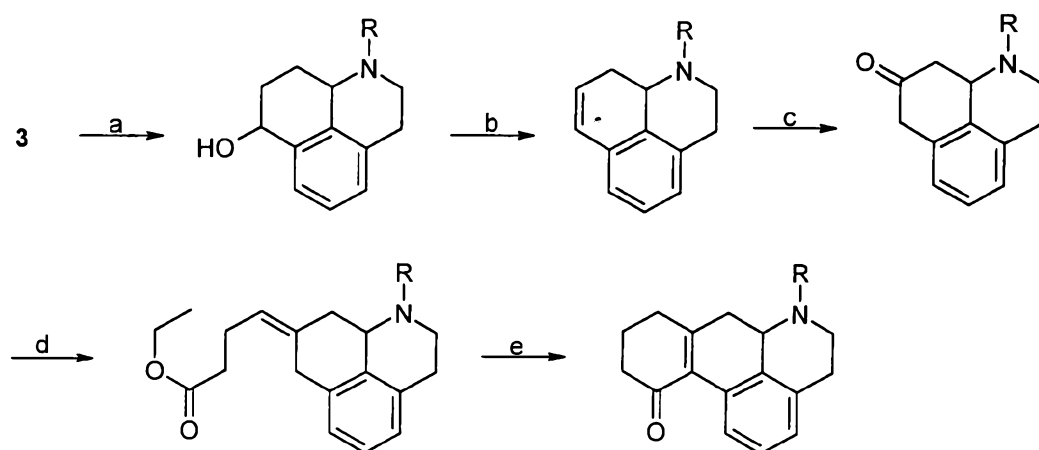
0,2 mol 1,3-ciklohexa-diont, 0,2 mol para-formaldehidet, 0,2 mol (3-klór-propil)-propil-amint és porított 4Å molekulaszitát toluolban elegyítünk. Az elegyet melegítjük, 0,2 mol acetont adunk hozzá és a melegítést folytatjuk. A reakcióelegyet vákuumban betöményítjük és mossuk egy szilikagél oszlopon keresztül. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és betöményítjük. Ezt az anyagot oszlopkromatográfiával tovább tisztítjuk. A tisztított dién-aminont savas körülmények között NaBH_3CN -vel redukáljuk. A feldolgozást a szokásos módon végezzük, oszlopkromatográfiával tisztítjuk és az elválasztott cisz- és transz-termékeket ezt követően gyógyszerészetileg elfogadható sóvá alakítjuk és átkristályosítjuk, így a kívánt termékhez jutunk.

5. reakcióvázlat: Az apomorfin prodrugjának szintézise

A fő építő blokk szintézise:

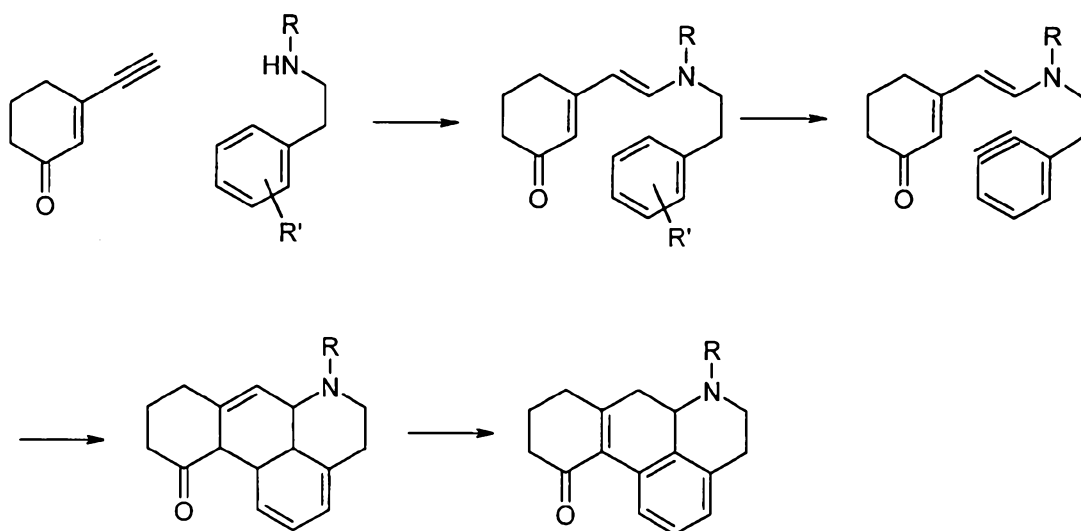


keto-transzpozíció és a 4. gyűrű csatolása:



Reagensek: (a) NaBH_4 ; (b) 6N HCl ; (c) i) $\text{BrCH}_2\text{CONH}_2$, HCO_2H ; ii) NaOH ; (d) Witting-reakció; (e) PPA.

Benzin stratégia:



N-PROPIL-APOMORFIN PRODRUG

10. példa:

a) 3-Amino-fenilecetsav-etil-észter (GMC6635)

10,2 g (67 mmol) 3-amino-fenil-ecetsav 200 ml etanolban készült hűtött (-15°C) oldatához 10 ml (0,14 mol) tionil-kloridot adunk cseppenként. A reakcióelegyet 24 órán át keverjük és a hő-

mérsékletet hagyjuk lassan szobahőmérsékletre emelkedni. Az illékony anyagokat vákuumban eltávolítva bézs színű szilárd anyagot kapunk, amelyet diklór-metánnal néhányszor sztrippelünk. Ezt követően a szilárd anyagot forró dietil-éterrel kezeljük és a dietil-szulfid eltávolításához leszűrjük. Dietil-éterből átkristályosítva 14,4 g (67 mmol) kívánt vegyületet kapunk (100%) fehér kristályos sósavas só formájában. Op.: 135°C. IR (KBr) cm^{-1} 2857, 2614, 1740.

b) N-propil-2-(3-amino-fenil)-etil-amin (GMC6636)

Keverés közben 2,7 g 3-amino-fenil-ecetsav-etil-észter sósavas sóját adjuk 20 ml n-propil-aminhoz és 0°C-ra hűtjük. A reakcióelegyet 45 percig keverjük, majd bepároljuk és így szintelen szilárd amid-terméket kapunk. Az amidot 20 ml tetrahidrofuránban oldjuk és 20 ml tetrahidrofuránban készült 2N $\text{BH}_3 \cdot \text{Se}_2$ -t adunk hozzá -10°C-on. Ezen a hőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd az elegyet 48 órán át visszafolyó hűtő alatt forraljuk. Az elegyet extraháljuk, hogy kinyerjük az ament, amelyet sósavas sóvá alakítunk. Aceton/dietil-éter elegyből történő átkristályosítással a kitermelés: 2,2 g, 10 mmol (77%). Op.: 175°C. IR (KBr) 2928, 2592, 1457, 1394 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 178 (M^+).

c) N-propil-8,9-dihidro-10H-11-oxo-aporfin (GMC6660)

1,8 g (15 mmol) 3-etinil-2-ciklohexén-1-on 5 ml toluolban készült oldatához 2,67 g (15 mmol) N-propil-(3-amino-fenil-etil)-amin 5 ml toluolban készült oldatát adjuk. Az oldatot 30 percig keverjük és ezt követően 2 x 4 ml 6N HCl oldattal kiráz-

zuk. A savas oldatot 0°C-ra hűtjük és 0,69 g, 100 mmol NaNO₂ 15 ml vízben készült oldatát adjuk hozzá lassan, miközben a hőmérsékletet 0°C-on tartjuk. Miután a hozzáadást teljesen befejeztük az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és addig keverjük, amíg az összes kiindulási anyag és diazónium köztitermék felhasználódik. A savas oldatot 2 x 20 ml etil-acetáttal kirázzuk, lúgosítjuk (pH=8) és 4 x 20 ml diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml telített NaCO₃-oldattal mossuk és MgSO₄ felett szárítjuk. Bepárlással olajat kapunk, amelyet oszlopkromatográfiával tisztítunk (szilikagél, diklór-metán/etanol 40:1), és a tiszta terméket ezt követően sósavas sóvá alakítjuk. Kitermelés: 3,18 g, 10 mmol (67%). Op.: 210-212°C. IR (KBr) 2948, 2851, 1661; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 5,86 (d, 1H), 2,48-2,67 (m, 6H), 2,27-2,39 (m, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,02 (t, 6H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 198,3, 163,5, 124,8, 48,9, 45,2, 35,7, 33,7, 28,4, 21,2, 10,1 ppm; MS (CI) m/z 282 (M+1).

11. példa:

N-n-propil-1,3,4,4a,5,6,8,9,10,10b-dekahidro-2H-benzo[f]-kinolin-7-on

1-Propil-7-oxo-2,3,7,8,9,9a-hexahidro-1H-benzo[de]kinolint megfelelő alkohollá redukáljuk és ezt követően dehidratáljuk. Az exociklikus kettőskötést epoxidáljuk, majd a gyűrűt felnyitjuk, így 1-propil-6-oxo-2,3,6,8,9,9a-hexahidro-1H-benzo[de]-kinolint képzünk. Ezt a ketont Wittig-reakcióban 3-(etoxi-karbonil-propil)-trifenil-foszfónium-bromiddal reagáltatjuk. Az általános feldolgozási folyamat után a nyers terméket diklór-metánban old-

juk és PPA-hoz adjuk. A gyűrűképződés befejezése után a terméket savas körülmények között hagyjuk hidrolizálni. A lúgosítást követő kirázással a végtermékhez jutunk. Ezt oszlopkromatográfiával tisztítjuk, és ezt követően a termékeket egy gyógyszerészetiileg elfogadható sóvá alakítjuk és átkristályosítjuk.

Farmakológia

A GMC6650 vegyület (6. példa) viselkedésének vizsgálata patkányokban

Egy kb. 350 g testtömegű patkány nyakába szubkután 1 $\mu\text{mol/kg}$ GMC6650-t injektálunk. Egy másik kb. 350 g testtömegű patkányba per os azonos dózist injektálunk. A 3,4 g gyógyszert kezdetben 50 μl etanolban, 2 csepp 1M ecetsavban és 1,4 ml vízben oldjuk, 15 $\mu\text{mol/1,5 ml}$ -nek megfelelően, amely 10 $\mu\text{mol/ml}$ koncentrációt jelent. Először ezt az oldatot tízszeresre hígítjuk és ebből 0,35 ml-t injektálunk be, így a beadott dózis 1 $\mu\text{mol/kg}$ lesz. Így járunk el mindkét patkánynál.

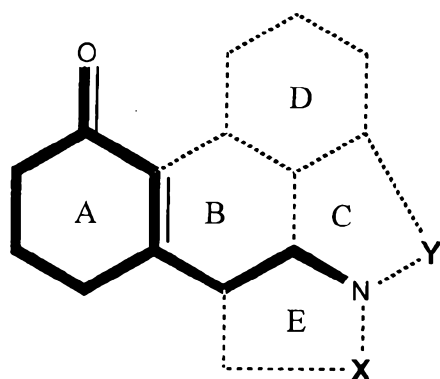
Függetlenül a beadás módjától mindkét patkány azonos biológiai aktivitást mutatott: 10 perc elteltével a patkányok szedáltak lettek, szemeiket teljesen vagy részlegesen becsukták. 15 perc elteltével nyilvánvaló dopaminerg hatásokat észleltünk pl. rágás, szipogás, nyalogatás, penis tisztán tartás/vakarás, vakaródzás, és 30 perc elteltével mindkét patkány a merevedés/sztereotípiá tiszta jeleit mutatta.

A merevedés intenzív volt és vizuális megfigyeléssel számos órán át észlelhető volt. 10 óra elteltével mindkét patkány a sztereotípiá jeleit mutatta. A következő reggel a SC patkány még

mindig aktív volt, míg a PO patkány pihent. A hatástartam ezért
1 $\mu\text{mol/kg}$ dózis esetén mind a SC és PO kezelt patkányban ≥ 10
óra.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek,

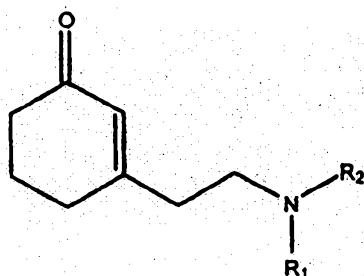


(I)

mely képletben B, C, D és E gyűrű jelen lehet vagy hiányozhat és ha jelen van az A gyűrűvel kombinált, mint A+C, A+E, A+B+C, A+B+D, A+B+E, A+C+E, A+B+C+D vagy A+B+C+D+E, a B, C és E gyűrű jelentése alifás, míg a D gyűrű jelentése alifás vagy aro-
 más/heteoaromás, és amikor X jelentése $-(CH_2)_m-$, ahol m jelentése 1-3 közötti egész szám, egy E gyűrűt alkot vagy, amikor E hiány-
 zik, egy R_1 csoport kötődik a nitrogénatomhoz, ahol R_1 az alábbi csoportokból kerül kiválasztásra: hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkil- vagy haloalkil-csoportok, 3-5 szénatomos cikloalkil-
 (alkil)-csoportok (beleértve a ciklopropil-, ciklopropil-metil-, ciklobutil-, ciklobutil-metil-csoportot) és amikor Y jelentése $-(CH_2)_n-$, ahol n jelentése 1-3 közötti egész szám, egy C gyűrűt alkot vagy, amikor C hiányzik, egy R_2 csoport kötődik a nitrogén-
 atomhoz, ahol R_2 az alábbi csoportokból kerül kiválasztásra: hid-
 rogénatom, 1-7 szénatomos alkil- vagy haloalkil-csoportok, 3-7

szénatomos cikloalkil-(alkil)-csoportok, 3-6 szénatomos alkenil- vagy alkinil-csoportok, aril-alkil-csoportok, alkilrészében 1-3 szénatomot tartalmazó hetero-aril-alkil-csoportok, míg az aril/heteroaril magok szubsztituáltak lehetnek, azzal a megkövetéssel, hogy amikor a B, C, D és E gyűrűk hiányoznak, NR_1R_2 jelentése dimetil-amino-, N-metil-N-etil-amino-, N-metil-N-propinil-amino-, N-metil-N-propil-amino- és N-hidroxi-propil-N-metil-amino-csoporttól eltérő, és ezek gyógyszerészetileg elfogadható savakkal vagy bázisokkal képzett sói.

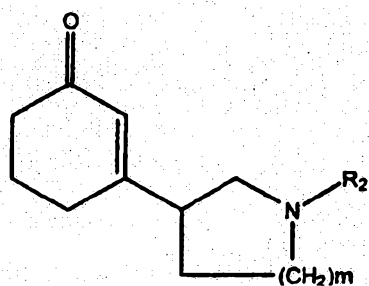
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek (Ia) általános képlettel rendelkeznek,



(Ia)

mely képletben R_1 és R_2 jelentése az 1. igénypontban megadott.

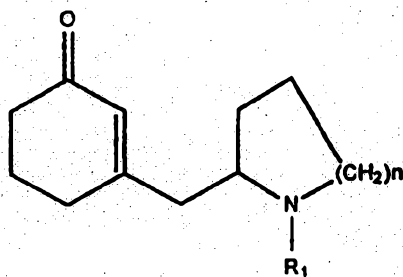
3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek (Ib) általános képlettel rendelkeznek,



(Ib)

mely képletben R_2 és m jelentése az 1. igénypontban megadott.

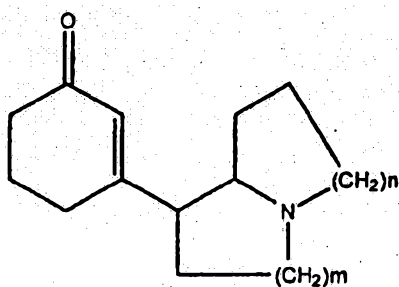
4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek (Ic) általános képlettel rendelkeznek,



(Ic)

mely képletben R_1 és n jelentése az 1. igénypontban megadott.

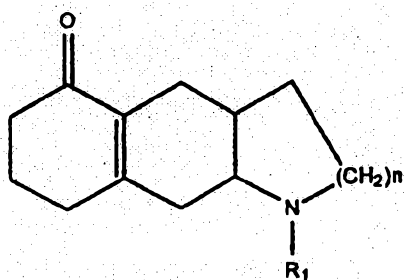
5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek (Id) általános képlettel rendelkeznek,



(Id)

mely képletben m és n jelentése az 1. igénypontban megadott.

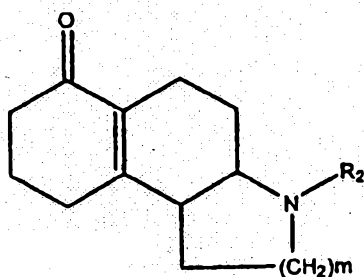
6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek (Ie) általános képlettel rendelkeznek,



(Ie)

mely képletben R_1 és n jelentése az 1. igénypontban megadott.

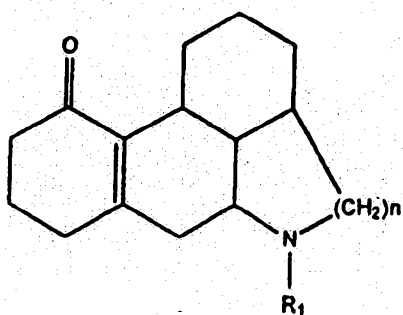
7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek (If) általános képlettel rendelkeznek,



(If)

mely képletben R_2 és m jelentése az 1. igénypontban megadott.

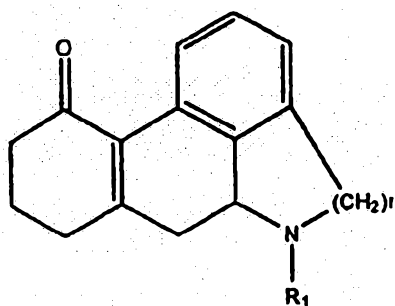
8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek (Ig) általános képlettel rendelkeznek,



(Ig)

mely képletben R_1 és m jelentése az 1. igénypontban megadott.

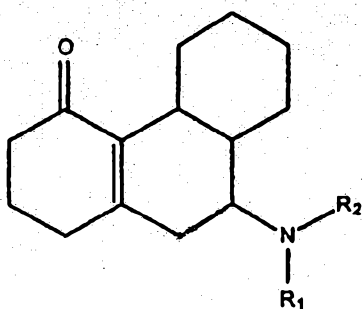
9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek (Ih) általános képlettel rendelkeznek,



(Ih)

mely képletben R_1 és m jelentése az 1. igénypontban megadott.

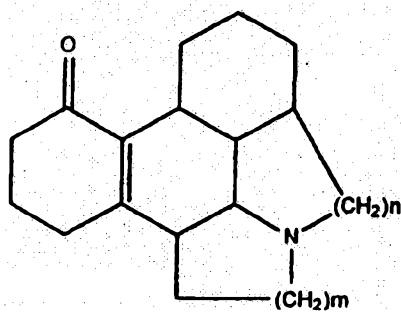
10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek (Ii) általános képlettel rendelkeznek,



(Ii)

mely képletben R_1 és R_2 jelentése az 1. igénypontban megadott.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek (Ik) általános képlettel rendelkeznek,



(Ik)

mely képletben m és n jelentése az 1. igénypontban megadott.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, melyekben R_1 és/vagy R_2 jelentése n -propil.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely

3-(2-dipropil-amino-etil)-ciklohex-2-enon;

3-(2-diethyl-amino-etil)-ciklohex-2-enon;

3-(2-dibutil-amino-etil)-ciklohex-2-enon;

3-(2-((2-fenil)-etil-propil-amino)-etil)-ciklohex-2-enon;

3-(1-propil-piperidin-3-il)-ciklohex-2-enon;

1-propil-transz-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-dekahidro-benzo[g]-kinolin-6-on;

1-propil-cisz-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-dekahidro-benzo[g]-kinolin-6-on;

1-propil-transz-2,3,4,4a,5,6,7,9,10,10a-dekahidro-benzo[f]-
kinolin-8-on; vagy

1-propil-cisz-2,3,4,4a,5,6,7,9,10,10a-dekahidro-benzo[f]-
kinolin-8-on;

és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

14. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy 1. igény-
pont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, azon-
ban nincs kizárás NR_1R_2 jelentésében, amikor a B, C, D és E gyűrű
hiányzik, egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval,
hígítóval vagy segédanyaggal együtt.

15. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyüle-
tek, azonban nincs kizárás NR_1R_2 jelentésében, amikor a B, C, D
és E gyűrű hiányzik, és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói-
nak alkalmazása Parkinson-kór, pszichózisok, Huntington-
betegség, impotencia, vese-elégtelenség, szív-elégtelenség vagy
magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előál-
lítására.

A meghatalmazott:


Somlai Maria
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

nap nélkül

2003.04.02.

TK