

4-AMINO-N-(4-METIL-4-PIPERIDINIL)-2-METOXI-BENZAMID-SZÁR-
MAZÉKOK¹ ÉS ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, Belgium

A bejelentés napja: 1993. 07. 08.

Elsőbbsége: 1992. 07. 17. (914 306) US

12-11-1993

K i v o n a t

A találmány tárgya 4-amino-N-(4-metil-4-piperidinil)-2-metoxi-benzamid-származékok és eljárás előállításukra. A találmány közelebbről (I) általános képletű vegyületekre, ahol

R¹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

R² jelentése halogénatom;

R³ jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénalkilcsoport, halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, továbbá NR⁴R⁵ együttes jelentése azidocsoport; és

Alk jelentése 2-4 szénatomos alkándiil-csoport;

e vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóira és mindezek sztereoizomer formáira vonatkozik. A találmány tárgyát képezik továbbá szerotonin által mediált állapotok kezelésére szolgáló hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények és eljárás előállításukra.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

**4-AMINO-N-(4-METIL-4-PIPERIDINIL)-2-METOXI-BENZAMID-SZÁR-
MAZÉKOK ÉS ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA**

4-AMINO-N-(4-METIL-4-PIPERIDINIL)-2-METOXI-BENZAMID-SZÁR-MAZÉKOK ÉS ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, Belgium

Feltalálók:

LEYSEN Josepha Eduarda Maria Francisca, Oud-Turnhout

VAN DAELE Georges Henri Paul, Turnhout

BELGIUM

A bejelentés napja: 1993. 07. 08.

Elsőbbsége: 1992. 07. 17. (914 306) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP93/01993

A nemzetközi közzététel száma: WO94/02462

N-(3-Hidroxi-4-piperidinil)-benzamid-származékokat, amelyek gyomor- és bélrendszer motilitást fokozó hatással rendelkeznek, írnak le a 4 962 115 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. A japán A-2-104572 számú közrebocsátási iratban szintén benzamid-származékokat írnak le, amelyek az emésztőtraktust allergizáló hatással rendelkeznek. Az A-0 278 173 számú európai közrebocsátási irat benzoésavak többek között heterociklusos származékait foglalja magában, amelyeket 5-HT₃ antagonistá hatásuk révén depresszió kezelésére használnak. A találmány szerinti vegyületek szerkezete az előbbiektől eltérő, és a találmány tárgyát képező vegyületek meglepő módon igen jelentős affinitással bírnak az 5-HT₂ receptorok iránt, amelyeken erős és specifikus antagonistá hatást fejtenek ki.

A találmány közelebbről (I) általános képletű vegyületekre és farmakológiailag elfogadható savaddíciós sóikra és sztereoizomer formáikra vonatkozik, ahol a képletben

R¹ jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

R² jelentése halogénatom;

R³ jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénalkilcsoport, halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, továbbá NR⁴R⁵ együttes jelentése azidocsoport; és

Alk jelentése 2-4 szénatomos alkándiil-csoport.

A fentiekben és a továbbiakban halogénatom fluor-, klór-, bróm- és jódatomot jelent; 1-4 szénatomos alkilcsoport egyenes és elágazó szénláncú telített 1-4 szénatomos szénhidrogén-csoportot, például metil-, etil-, propil-, butilcsoportot, 1-metil-etil-csoportot, 2-metil-propil-csoportot és más

ezekhez hasonló csoportot jelent; 2-4 szénatomos alkáandiil-csoport kétvegyértékű egyenes vagy elágazó szénláncú 2-4 szénatomos szénhidrogéncsoportot, például 1,2-etándiil-csoportot, 1,3-propándiil-csoportot, 1,4-butándiil-csoportot és ezek elágazó izomerjeit jelenti.

A "sztereokémiai izomer forma" elnevezés a fentiekben és az alábbiakban egyaránt az (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges sztereoizomer formáját jelenti. Abban az esetben, ha azt külön nem említjük vagy jelezzük, úgy a vegyületek kémiai képlete az összes lehetséges sztereokémiai izomer formára, továbbá az alapszerkezet összes diasztereomer és enantiomer formákat tartalmazó keverékekre vonatkozik. Közelebbi megjelöléssel az aszimmetria (sztereogenetikus) centrumok R- vagy S-konfigurációval rendelkezhetnek. A találmány köre mind az egyedi sztereokémiai izomer formákra, mind pedig azok keverékeire kiterjed. Továbbá megjegyezzük, hogy abban az esetben, ha enantiomerek keverékei vannak jelen, úgy azok a klasszikus reszolválási módszerekkel elkülöníthetők, így például alkalmas királis savval képzett savaddíciós sóik frakcionált kristályosításával vagy királis fázison végzett kromatográfiával választhatók el.

A fentiekben említett farmakológiailag elfogadható savaddíciós sók az (I) általános képletű vegyületek olyan terápiásan hatásos nemtoxikus savaddíciós sóformáit jelentik, amelyeket az (I) általános képletű vegyületek képezni képesek. E sókat célszerűen olyan módon állítjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületek bázis formáját megfelelő savakkal kezeljük; így szervetlen savakat, például halogén-hidrogénsavat, így klór-hidrogénsavat, bróm-hidrogénsavat és ehhez hasonló savakat, kénsavat, salétromsavat, foszforsavat és más egyéb hasonló savat; vagy szerves savakat, így ecetsavat,

hidroxi-ecetsavat, propionsavat, 2-hidroxi-propionsavat, 2-oxo-propionsavat, etándisavat, propándisavat, bután-disavat, (Z)-2-buténdisavat, (E)-2-buténdisavat, 2-hidroxi-butándisavat, 2,3-dihidroxi-butándisavat, 2-hidroxi-1,2,3-propán-trikarbonsavat, metánszulfonsavat, etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, 4-metil-benzolszulfonsavat, ciklohexán-szulfaminsavat, 2-hidroxi-benzoésavat, 4-amino-2-hidroxi-benzoésavat és más ezekhez hasonló savakat alkalmazhatunk. Egy a sóképzéssel ellentétes folyamatban a sóból szabad bázisformát képezhetünk lúggal végzett kezeléssel. A savaddíciós só elnevezés kiterjed mindazokra a hidrátokra és oldószeraddíciós formákra, amelyeket az (I) általános képletű vegyületekből képezni lehet. Ilyenek például a hidrátok, alkoholátok vagy más ezekhez hasonló oldószeraddíciós formák.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom, vagy ahol az NR^4R^5 képletű csoport azido-csoportot jelent. Igen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben az R^2 és R^3 csoportok a fenoxirész 2- és 4-helyzetéhez kapcsolódnak; e vegyületek közelebbről az R^2 helyén 4-fluoratomot; és/vagy Alk helyén 1,3-propán-diil-csoportot tartalmaznak.

Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése halogénatom.

Előnyös vegyületek az alábbiak:

4-amino-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-5-jód-2-metoxi-benzamid;

4-amino-5-klór-N-{-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid;

4-amino-5-bróm-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid;

4-amino-N-{1-[3-(2-bróm-4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-5-klór-2-metoxi-benzamid;

4-amino-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid;

4-azido-5-klór-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid;

4-azido-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-5-jód-2-metoxi-benzamid;

4-azido-5-bróm-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid;

és mindezek farmakológiailag elfogadható savaddíciós sói.

A találmány tárgya továbbá eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására. Az (I) általános képletű vegyületeket általában a szakirodalomban ismert N-acilezési módszerekkel állíthatjuk elő. Így például egy (II) általános képletű intermediert egy (III) általános képletű karbonsavval vagy annak egy alkalmas reaktív származékával, így egy acil-halogeniddel, szimmetrikus vagy kevert anhidriddel és ezekhez hasonló más származékokkal acilezünk. E reaktív funkciós származékokat a szakirodalomban ismert módszerekkel állíthatjuk elő, és azokat generálhatjuk in situ, vagy kívánt esetben elkülöníthetjük és a (II) általános képletű intermedierral végzett reakció előtt azokat további tisztításnak vethetjük alá. Egy másik megoldás szerint olyan módon járunk el, hogy a (II) és (III) általános képletű intermediereket egy alkalmas, amidvegyületek képzésére képes reagens jelentétében

kapcsoljuk, ilyen reagens például a diciklohexil-karbodiimid, 2-klór-1-metil-piridinium-jodid, 1,1-karbonil-bisz(1H-imidazol) és más ilyen típusú reagensek. A reakciót az 1. reakcióvázlaton mutatjuk be, ahol, miként a továbbiakban is, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és Alk jelentése azonos az (I) általános képletre fentiekben megadott jelentésekkel, hacsak jelentésüket külön nem definiáljuk.

Az N-acilezési reakciót célszerűen olyan módon végezzük, hogy a reaktánsokat előnyösen egy a reakció szempontjából inert oldószerben, így például halogénezett szénhidrogénben, például diklór-metánban; valamilyen aromás szénhidrogénben, például metil-benzolban; éter-típusú oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy más ezekhez hasonló oldószerben keverjük. A reakció során keletkező vizet vagy savat ismert módszerekkel, így például azeotrópos desztillációval, sóképzéssel vagy más ezekhez hasonló módszerekkel távolíthatjuk el. A reakció során felszabaduló sav megkötése céljából egy alkalmas bázist, például N,N-dietil-etánamint, piridint vagy N,N-dimetil-4-amino-piridint adhatunk a reakcióelegyhez. Továbbá, a reakciósebesség növelése érdekében, az acilezési reakciót előnyösen a szoba-hőmérsékletnél magasabb hőmérsékleten, különösen a reakcióelegy visszafolyási hőmérsékletén végezhetjük.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket olyan módon is előállíthatjuk, hogy egy (V) általános képletű intermediert egy (IV) általános képletű reagenssel N-alkilezünk. A reakciót a 2. reakcióvázlaton mutatjuk be, ahol a (IV) általános képletben W jelentése valamilyen megfelelő reaktív távozó csoport, például egy halogénatom, így klóratom, vagy valamilyen szulfonátcsoporthoz, például 4-metil-benzolszulfonát-csoport. Az N-alkilezési

reakciót előnyösen olyan módon végezzük, hogy a reaktánsokat a reakció szempontjából inert oldószerben keverjük; alkalmas oldószerek például: aromás szénhidrogének, például metil-benzol; alkoholok, például 1-butanol; ketonok, például 4-metil-2-pentanon; étertípusú oldószerek, például tetrahidrofurán, dipoláris aprotikus oldószerek, például N,N-dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid, dimetil-szulfoxid; vagy ezen oldószerek keverékei. A reakcióhőmérséklet szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékletérték lehet. A reakcióelegyhez a reakció során képződő sav megkötése céljából adott esetben egy alkalmas bázist, például nátrium- vagy kálium-karbonátot, nátrium-hidrogén-karbonátot vagy N,N-dietyl-etán-amint adhatunk.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk továbbá olyan módon is, hogy egy (VI) általános képletű fenolt egy (VII) általános képletű alkilezőszerrel önmagában ismert O-alkilezési módszer szerint alkilezünk. A reakciót a 3. reakcióvázlaton mutatjuk be.

A szóbanforgó O-alkilezési reakciót előnyösen a (IV) általános képletű vegyületeknek (V) képletű vegyületekkel végzett reakciójában alkalmazott reakciókörülmények között végezzük.

Az (I) általános képletű vegyületeket továbbá a megfelelő 2-hidroxibenzamid-származékok metilezésével is előállíthatjuk.

Valamely (I) általános képletű vegyületből funkciós csoportok ismert átalakítási módszereivel egy másik (I) általános képletű vegyületet is előállíthatunk. Ez esetben az a)-e) módszerek szerint járhatunk el.

a) Az R^4 és R^5 csoportok helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekből NR^4R^5 csoport helyén azidocsoportot tartalmazó

(I) általános képletű vegyületek állíthatók elő, olyan módon, hogy egy R^4 és R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületet salétromossavval kezelünk, és a kapott diazónium-származék intermediert valamilyen aziddal, pl. nátrium-aziddal reagáltatjuk. A reakciót a reaktánsok keverésével, inert oldószerben, pl. vízben, valamilyen alkoholban - így metanolban vagy etanolban -, vagy egy éter-típusú oldószerben - így tetrahidrofuránban -, adott esetben egy sav, pl. klór-hidrogén, bróm-hidrogén vagy ecetsav vagy propánsav jelentétében, hajtjuk végre.

b) Az R^4 és R^5 csoportok helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekből R^4 és/vagy R^5 csoportok helyén 1-4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó származékok ismert N-alkilezési módszerekkel állíthatók elő.

c) Az R^1 helyén klór-, bróm- vagy jódatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekből R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületek állíthatók elő ismert módon végrehajtott hidrogenolízissel. Így például a hidrogénezést keveréssel és kívánt esetben melegítéssel, a reakció szempontjából inert oldószerben, hidrogén és egy alkalmas katalizátor, például szénhordozós palládium-katalizátor vagy más ehhez hasonló katalizátor jelentétében végezzük. Célszerűen a reakcióelegyhez egy alkalmas bázist, például kalcium-oxidot, kálium-acetátot vagy N,N-dietil-etánamint, vagy ezekhez hasonló bázist is adunk.

d) Az R^1 csoport helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületekből az R^1 csoport helyén halogénatomot tartalmazó származékok állíthatók elő ismert halogénezési módszerekkel. A halogénezési reakciót egy az R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű

vegyület és egy halogén, például bróm vagy klór, valamely alkalmas oldószerben, például vízben vagy egy szerves savban, így ecetsavban, vagy ezekhez hasonló oldószerben, végzett keverésével hajtjuk végre. Adott esetben katalizátort is alkalmazhatunk, például vasat, vas(III)-kloridot, vas(III)-bromidot vagy ezekhez hasonló más katalizátort adunk a reakcióelegyhez. A halogénezést végezhetjük továbbá N-halogénamidok, pl. N-klór-szukcinimid vagy N-bróm-szukcinimid, alkalmazásával egy a reakció szempontjából inert oldószerben; oldószerként például acetonitrilt vagy valamilyen éter-típusú oldószert, pl. 1,4-dioxánt, tetrahidrofuránt, vagy ezekhez hasonló oldószert használunk.

e) Az R^1 csoport helyén halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületből ismert halogén-csere reakciókkal R^1 helyén egy másik halogénatomot tartalmazó származékot is előállíthatunk.

A fentiekben ismertetett reakciókban intermediereként szereplő vegyületeket az alábbi módszerekkel vagy a szakirodalomban leírt módszerekkel állíthatjuk elő. Így pl. a (II) általános képletű intermediereket (VIII) általános képletű, megfelelően védett piperidineknek (IV) általános képletű intermedierekkel, a (IV) és (V) képletű vegyületek reakciójára fentiekben leírt körülményei között, végzett reakciójával, majd a védőcsoportnak az eltávolításával állíthatjuk elő. A reakciót a 4. reakcióvázlaton mutatjuk be.

Azokat a (III) általános képletű intermediereket, amelyek képletében R^1 jelentése halogénatom, egy amino-metoxi-benzoésav halogénezésével állíthatjuk elő; a reakciót a fentiekben leírt halogénezési módszerekkel végezhetjük.

A találmány szerinti vegyületek igen jelentős mértékben specifikus 5-HT₂-receptor antagonistá hatással rendelkeznek, miként azt a 7. farmakológiai példában illusztráljuk. E hatásuknak köszönhetően, különféle, túlzott mértékű szerotonin felszabadulással kapcsolatos állapot kezelésére alkalmasak. A találmány szerinti vegyületeknek ezenfelül perifériás farmakológiai hatásuk centrális hatásuknál erősebb. Ily módon alkalmasak tüdőszövetben és véredényekben, artériákban és vénákban egyaránt, szerotonin által kiváltott kontrakció gátlásában (ezt a 8. farmakológiai példában mutatjuk be).

Továbbá ismeretes, hogy 5-HT₂ receptor antagonisták pszichózis, agresszív viselkedés, szorongás, depresszió és migrén leküzdésében is hatásosak.

A találmány szerinti vegyületek, a hasznos farmakológiai tulajdonságaikra tekintettel, adagolásra szánt különféle gyógyszerkészítményekké formulálhatók. E gyógyszer-formulákat vagy készítményeket újaknak tekintjük, és ennek megfelelően maguk a készítmények és előállításuk szintén a találmány tárgyát képezik.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket olyan módon állítjuk elő, hogy hatóanyagként egy találmány szerinti vegyületnek hatásos mennyiségben vett savaddíciós sóját vagy bázis formáját az adagolási mód szerint megválasztott, különféle gyógyászatilag elfogadható vivőanyagokkal összekeverjük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. A találmány szerinti készítményekből célszerűen egységdózis formákat képezünk, amelyek alkalmasak, előnyösen orális, rektális, perkután vagy parenterális injekciós adagolásra. Például orális adagolásra alkalmas készítmények előállításához

bármilyen szokásos gyógyászati segédanyagot alkalmazhatunk; ilyenek például: víz, glikolok, olajok, alkoholok és ezekhez hasonló az orális folyadék készítmények, például szuszpenziók, szirupok, elixírek és oldatok esetében; illetve a szilárd vivőanyagok, mint például keményítők, cukrok, agyag, síkosítószer, kötőanyagok és szétesést fokozó szer, valamint hasonló segédanyagok a por, pilula, kapszula és tabletták készítmények esetében. A legelőnyösebb orális dózis-egység formák a tabletták és kapszula készítmények adagolásuk egyszerűségének köszönhetően; ez esetben értelemszerűen szilárd gyógyászati vivőanyagokat használunk. Parenterális készítmények esetében vivőanyagként általában steril vizet, legalábbis legnagyobb részben, alkalmazunk, jóllehet egyéb segédanyag, így pl. oldódást fokozó anyag is alkalmazható. Injekciós oldatok, például vivőanyagként sóoldatot, glükóz oldatot vagy ezek keverékét tartalmazhatják. Injekciós szuszpenziós készítményeket megfelelő folyékony vivőanyagok, szuszpendáló szer és ezekhez hasonló más segédanyagok alkalmazásával készíthetünk.

A találmány szerinti vegyületek a fentiekben megadott állapotok leküzdésére gyógyszerként alkalmazhatók. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények alkalmazása, illetve kezelési mód abban áll, hogy egy (I) általános képletű vegyületet, gyógyászati lag elfogadható sóját vagy valamely sztereoizomerjét az adott, szerotonin által mediált állapotok leküzdésére alkalmas mennyiségben adagoljuk. Általában a hatásos mennyiség 0,1 és 100 mg/testtömeg-kg közötti, előnyösen 1 és 20 mg/testtömeg-kg közötti mennyiség. Természetesen a megadott hatásos mennyiség csökkenthető vagy növelhető a kezelt személy válaszreakciójának függvényében és/vagy a találmány szerinti vegyületeket alkalmazó orvos megítélése szerint.

A találmány szerinti vegyületek 5-HT₂ receptorok iránt megmutatkozó jelentős mértékű specifitásuknak köszönhetően alkalmasak receptorok, különösen 5-HT₂ receptorok megjelölésére és azonosítására is. Ennek érdekében, a találmány szerinti vegyületeket jelzéssel kell ellátni, célszerűen, a molekula egy vagy több atomjának radioaktív izotóppal való cseréje révén. Előnyös jelzett vegyületek például az R¹ helyén radioaktív halogénatomot tartalmazó vegyületek. Elvileg bármely, halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyület alkalmas lehet radioaktív jelzésre azáltal, hogy a halogénatomot alkalmas izotóppal helyettesítjük. Ebből a szempontból megfelelő radioaktív halogénizotópok például a radioaktív jodidok, így pl. ¹²²I, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I; radioaktív bromidok, így például ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br és ⁸²Br; valamint radioaktív fluoridok, például ¹⁸F. A radioaktív halogénatomot megfelelő halogén-csere reakcióval, vagy az (I) általános képletű vegyületek halogénszármazékainak előállítására alkalmas fentiekben ismertetett módszerek segítségével építhetjük be. Előnyös jelzett vegyületek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R¹ egy radioaktív halogénatomot, különösen ¹²³I, ¹²⁵I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br és ¹⁸F atomot jelent.

Előnyös radiojelzett vegyületek továbbá a formálisan egy hidrogén-atommal, tríciumatommal vagy egy szénatomnak ¹¹C-atommal történő helyettesítésével nyert vegyületek. A ¹¹C-atom beépítését célszerűen egy (I) általános képletű vegyület N-alkilezésével végezzük, amikor is egy (I) általános képletű vegyületet, ahol R⁴ és/vagy R⁵ jelentése hidrogénatom egy ¹¹C-atommal jelzett alkilezőszerrel reagáltatunk; vagy olyan módon, hogy egy 2-hidroxi-benzamid-származékot egy ¹¹C-atommal jelzett alkilező ágenssel O-alkilezünk.

Fentiek alapján, a szóbanforgó (I) általános képletű radiojelzett vegyületeket biológiai mintában 5-HT₂ receptorok specifikus jelölésére alkalmazhatjuk. A jelölés magában foglalja:

- a) egy (I) általános képletű vegyület radiojelzését;
- b) a kapott radiojelzett vegyület biológiai mintához való hozzáadását, majd
- c) a jelzett vegyület sugárzásának detektálását.

A 'biológiai minta' kifejezést minden biológiai eredetű anyagra/mintára kiterjedően használjuk. Közelebbről, vonatkozik: szövei mintákra, plazma- vagy testfolyadékokra, valamint állatokra, különösen állatokra vagy állati részekre, például szervekre.

Radiojelzett (I) általános képletű vegyületek alkalmasak továbbá vegyületek szűrésére (szkrínelésére) azt eldöntendő, hogy a teszt-vegyület rendelkezik-e 5-HT₂ receptorokhoz való kötődés képességével. Az, hogy a vizsgálandó vegyület egy (I) általános képletű vegyületet az 5-HT₂ receptor agonista vagy antagonistá vagy kevert agonista/antagonista képességét fejezi ki. In vivo körülmények között a vizsgálatot úgy végezzük, hogy a radiojelzett vegyületet megfelelő készítmény formájában adagoljuk valamilyen állatnak, különösen egy melegvérű állatnak, majd az adott radiojelzett vegyület helyét leképezési technikák, pl. 'Egy-foton emissziós számítógépes tomográfiával' (idegen elnevezéssel, 'Single Photon Emission Computered Tomography, rövidítve: SPECT) alkalmazásával meghatározzuk. Így e módszerekkel az 5-HT₂ receptorok eloszlását a testben, és 5-HT₂ receptorokat tartalmazó szervekben, pl. az agyban, képileg megjeleníthetjük. Valamely szerv ily módon való képi leképezése, amely egy 5-HT₂ recep-

torokhoz kötődő (I) általános képletű radiojelzett vegyület adagolását és a jelzett vegyület sugárzásának detektálását foglalja magában, szintén a találmány tárgyát képezi.

Az (I) általános képletű (radioaktív) vegyületek, különösen azok, amelyek azidocsoportot tartalmaznak, fotoaffinitási jelzésre és affinitás kromatográfiában is alkalmazhatók.

A fotoaffinitás-jelzés során a jelző vegyület, amely fotoérzékeny azidocsoporttal rendelkezik, receptorról képzett komplexének ultraibolya fénnel való besugárzás hatására kovalensen kötődik a receptorhoz. A besugárzás az azidocsoport fotolitikus bomlását indukálja és a képződő nagy reakcióképességű gyökök hozzákötődnek kovalensen a receptorhoz. A receptor és a jelző vegyület között így létrejövő irreverzibilis kovalens kötés lehetővé teszi a receptor jellemzését és detektálását. Ezen túl, a receptor aktuális ligandum-kötőhelyét is azonosítani lehet a módszerrel.

Az affinitás kromatográfiában először a jelző vegyületeket (idegen szóval: markert) egy szilárd hordozóhoz, előnyösen kovalensen, hozzákötjük, majd ezt használjuk stacioner fázisként a receptor (amelyhez a jelző vegyület specifikusan kötődik) kromatográfiás tisztítására. A tisztítást oly módon végezzük, hogy a receptort tartalmazó oldatot a vegyülettel jelölt stacioner fázist tartalmazó oszlopon áteresztjük. Az oldatból a receptor szelektíven kivonódik a stacioner fázisra kötődve, majd onnan egy a jelző vegyületet tartalmazó oldattal átmosva az oszlopot, eluálható.

Az (I) általános képletű vegyületek fentiekben ismertetett alkalmazása szintén a találmány tárgyát képezi.

A találmányt az alábbi példákkal világítjuk meg közelebbről, az oltalmi kör korlátozása nélkül.

A. Intermedierek előállítása

1. példa

a) (1) intermedier előállítása

18,5 g N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-acetamid és 310 ml koncentrált sósav elegyét keverés és visszafolyatás közben 24 órán át forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, majd mintegy 100 ml térfogatra betöményítjük, és hűtés közben nátrium-hidroxiddal pH-ját 14-re állítjuk. A terméket diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A kapott maradékot oszlopkromatográfiával (eluálószer: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 96:4 térfogat szerint) tisztítjuk. A tiszta frakciókat egyesítjük és az eluálószerrel lepároljuk. Az így kapott maradékból hidrogén-kloridsót készítünk 2-propanolban. A sót szűrőssel elkülönítjük, 2-propanolból átkristályosítjuk, majd vákuumban 60 °C-on szárítjuk. Így 6,4 g (29 %) 1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidin-amin-dihidroklorid-monohidrát vegyületet kapunk, o.p.: 161,0 °C.

b) (2) intermedier előállítása

35,84 g 1-(3-klór-propoxi)-4-fluor-benzol, 33 g N-(4-metil-4-piperidinil)-acetamid-monohidroklorid, 54 ml N,N-dietil-etánamin, 0,1 g kálium-jodid és 1000 ml N,N-dimetil-formamid elegyét másfél órán át 70 °C-on keverjük. A reakcióelegyet lehűtjük, és az oldószerrel lepároljuk. A kapott maradékot nátrium-karbonát vízzel készített oldatában felvesszük, majd a terméket diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist egymás után kétszer vízzel, kétszer vizes nátrium-karbonát-oldattal, majd ismét vízzel mossuk,

majd szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A kapott maradékot oszlop-kromatográfiával (eluálószer: $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5 térfogat szerint) tisztítjuk. A tiszta frakciókat egyesítjük, és az eluálószerrel bepároljuk. A kapott maradékot 2,2'-oxi-bisz(propán)-ból kristályosítjuk, a kristályokat szűrővel elkülönítjük, majd vákuumban $50\text{ }^\circ\text{C}$ -on szárítjuk. Így 20,93 g N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-acetamid vegyületet kapunk, o.p.: $103,4\text{ }^\circ\text{C}$.

c) (3) intermediér előállítása

19 g N-[1-(fenil-metil)-4-metil-4-piperidinil]-acetamid-hidroklorid 400 ml metanollal készített oldatát közönséges nyomáson szobahőmérsékleten 5 g 10 %-os szénhordozós palládium-katalizátoron hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén felvitele után a katalizátort szűrővel elkülönítjük, és a szűrletet bepároljuk. Így 11,8 g N-[4-metil-4-piperidinil]-acetamid-hidroklorid vegyületet kapunk, o.p.: $230\text{--}233\text{ }^\circ\text{C}$.

d) (4) intermediér előállítása

36 g 4-metil-1-(fenil-metil)-4-metoxi-piperidinol 15 ml acetonitrillel készített $70\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékletű oldatához keverés közben 55 ml koncentrált kénsavat csepegtetünk, miközben a reakcióelegyet hűtjük. Az adagolás után a keverést szobahőmérsékleten további 20 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet tört jégre öntjük, majd kálium-karbonáttal semlegesítjük, végül 15 %-os kálium-hidroxid-oldattal erősen meglugosítjuk. A szabad bázist etil-acetáttal extraháljuk, majd a vizet fázist kálium-hidroxiddal telítjük, majd az oldatot etil-acetáttal ismét extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A félszilárd maradékot 1,1'-oxi-bisz(etán) oldószerrel kezeljük, majd a szilárd anyagot kiszűrjük. A szűr-

lethez 2-propanont adagolunk mindaddig, míg tiszta oldatot nem kapunk. Ezután az oldatba hidrogén-kloridot vezetünk. A kivált szilárd söt szűrőssel elkülönítjük és 2-propanolból átkristályosítjuk. Így 21,5 g N-[1-fenil-metil]-4-metil-4-piperidinil]-acetamid-hidroklorid vegyületet kapunk, o.p.: 288-289 °C.

2. példa

(5) intermedier előállítása

5 g 4-amino-2-metoxi-benzoésav 75 ml 1,4-dioxánnal készített 25 °C hőmérsékletű oldatához keverés közben 6,9 g porított 1-jód-2,5-pirrolidin-diont adunk. A reakcióelegyet 105 °C hőmérsékleten olajfürdővel keverés közben 3 órán át melegítjük. Ezután 300 ml vizet adunk hozzá, majd a kristályos terméket szűrőssel elkülönítjük és szárítjuk. Így 4,3 g (48,9 %) 4-amino-5-jód-2-metoxi-benzoésavat kapunk, o.p.: 180,6 °C.

B. Végtermékek előállítása

3. példa

(1) számú vegyület előállítása

3,5 g (5) intermedier 40 ml diklór-metánnal készített oldatához 5 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten 1,3 g N,N-dietyl-etánamint csepegtetünk. 10 perc keverés után 1,3 g etil-karbonokloridátot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át 5 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten keverjük, majd 2,7 g (1) intermedier 35 ml diklór-metánnal készített oldatát 10 °C-on hozzáadagoljuk. Az elegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd vízzel, 5 %-os nátrium-hidroxid-oldattal, majd ismét vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, végül lepároljuk. A kapott olajos maradékot acetonitril és víz elegyből kristályosítjuk, majd a terméket szűrőssel elkülönítjük és

szárítjuk. Így 2,05 g (37,8 %) N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidil}-5-jód-2-metoxi-benzamid vegyületet kapunk, o.p.: 143,5 °C.

A fentiekben ismertetett módon eljárva az alábbi vegyületek állíthatók elő:

4-amino-5-klór-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid; o.p.: 118,0 °C [(2) számú vegyület];

4-amino-5-bróm-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid; o.p.: 139,7 °C [(3) számú vegyület]; és

4-amino-N-{1-[3-(2-bróm-4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-5-klór-2-metoxi-benzamid; o.p.: 156,9 °C [(4) számú vegyület].

4. példa

(5) számú vegyület előállítása

5 g (3) számú vegyület, 2 g kalcium-oxid 100 ml metanollal készített oldatát 2 g 10 %-os szénhordozós palládium-katalizátorral hidrogénezzük. A hidrogén-felvétel befejeződése után a katalizátort szűréssel elkülönítjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot nagynyomású folyadékkromatográfiával (HPLC) [eluálószer: H₂O(NH₃):CH₃OH:tetrahidrofurán 60:35:5 térfogat szerint] tisztítjuk. A kívánt frakciót elkülönítjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot acetonitril és víz elegyéből kristályosítjuk, a terméket szűrjük és szárítjuk. Így 1,06 g (24,1 %) 4-amino-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid vegyületet kapunk, o.p.: 75,5 °C.

5. példa

(6) számú vegyület előállítása

(2) számú vegyület (0,006 mol) 600 ml 1 N ecetsavval keverés közben készített oldatát 5 °C hőmérsékletre hűtjük jégfürdővel és 2,07 g nátrium-nitrit 25 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá, majd a reakcióelegyet 5 °C-on 20 percen át keverjük. Ezután 1,95 g nátrium-azid 25 ml vízzel készített oldatát 5 °C hőmérsékleten csepegtetjük hozzá (füst-képződés), majd a reakcióelegyet 20 percen át 5 °C hőmérsékleten keverjük. 66 ml 10 N nátrium-hidroxidot adunk hozzá, majd szűrjük. A kivált csapadékot szűréssel elkülönítjük, vízzel mossuk, majd levegőn szárítjuk. Így 2,6 g (89 %) 4-azido-5-klór-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid-hemihidrát vegyületet kapunk, o.p.: 143,1 °C.

A fent ismertetetthez hasonló módon állíthatók elő az alábbi vegyületeket:

4-azido-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid-hemihidrát, o.p: 134,1 °C, [(7) számú vegyület];

4-azido-5-bróm-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid-hemihidrát, o.p: 149,5 °C, [(8) számú vegyület].

C. Végtermékek előállítása6. példa

Egy lombikban 0,7 mg (5) számú vegyületet 0,5 ml jégecetben feloldunk, és az oldathoz keverés közben 50 µl radioaktív jodid oldatot (0,1 N nátrium-hidroxid-oldatban ^{123}I anion), majd 0,1 ml 30 %-os hidrogén-peroxidot adunk. A reakcióelegyet 15-20 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután kisméretű jégfürdővel lehűtjük és 2 ml jéghideg vizet és

1,8 ml 1 molos nátrium-szulfítot adunk hozzá keverés közben, majd 2 N nátrium-hidroxiddal a pH-t pH=11-re állítjuk be. Az oldatot egy RP-Bondapack (100 mg) oszlopon 10 ml nátrium-hidroxiddal (pH=10,5) és 10 ml desztillált vízzel átmoszuk. Az (5) számú vegyületet és a radioaktív jelzett anyagot 0,6 ml metanolban nyerjük vissza. Ezután 0,3 ml acetonitrilt és 0,5 ml vizet adunk hozzá, majd az oldatot 0,45 μ méretű szűrőn átszűrjük. A szűrletet HPLC-vel tisztítjuk (eluálószer: metanol/acetonitril/víz//triethyl-amin//ecetsav 20/25/55//0,8/12; pH=4,8). A kívánt frakciót elkülönítjük és 20 ml vizet adunk hozzá. Az oldatot 20 N nátrium-hidroxiddal pH=11-re lúgosítjuk, majd ismét átmoszuk egy RP-Bondapack (100 mg) oszlopon 10 ml nátrium-hidroxiddal (pH=10,5) és 10 ml vízzel. Az oszlopot levegőztetéssel látszólagosan megszárítjuk, majd a radioaktív jelzett vegyületet 0,5 ml etanolban nyerjük ki. Így 4-amino-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-5-jód-2-metoxi-benzamid [$5\text{-}^{125}\text{I}$] vegyületet kapunk, a jelzés hozama 97 %, teljes radiokémiai hozam 75 %.

A fentihez hasonlóan eljárva az alábbi vegyületek állíthatók elő:

4-amino-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-5-jód-2-metoxi-benzamid, [$5\text{-}^{131}\text{J}$];

4-amino-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-5-bróm-2-metoxi-benzamid, [$5\text{-}^{76}\text{Br}$]; és

4-amino-N-{1-[3-(2-bróm-4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-5-bróm-2-metoxi-benzamid, [$5\text{-}^{77}\text{Br}$].

D. Farmakológiai példák

7. példa

Szöveti homogenátumból vagy sejtekből előállított sejt-membrán frakciót egy az adott receptorhoz specifikusan kötődő, tríciummal jelzett vegyülettel (továbbiakban [^3H]-ligandum) inkubálunk, így módon a receptort jelezzük. Az egyes receptor-típushoz alkalmazott [^3H]-ligandumot az 1. táblázatban ismertetjük, és a kísérleti körülményeket részletesen ismertető irodalmi forrást is megadjuk. Inkubálás után a jelzett membránokat üvegszűrőn elkülönítjük és kétszer 5 ml hideg puffer oldattal a nemkötött [^3H]-ligandum eltávolítása céljából mossuk. Ezután az üvegszűrőket együtt a membránokkal műanyag mini-lombikba helyezzük és 2,0 ml Ultima GoldTM szcintillációs koktélt adunk hozzá. A lombikokat intenzíven rázatjuk és 24 órán át 4 °C-on tartjuk. Ezután a radioaktivitást folyadék szcintillációs spektrométerrel mérjük. Az így kapott radioaktivitás arányos a [^3H]-ligandummal történt membrán-jelzéssel.

A [^3H]-ligandummal történt specifikus jelzést oly módon különböztetjük meg a nonspecifikus membrán jelzéstől, hogy egy, a [^3H]-ligandum kötődését a receptorhoz kompetitív módon gátló, nem-jelzett vegyületet alkalmazva, szelektíven gátoljuk a receptor jelzését. Az így kapott nonspecifikus jelzést levonjuk minden vizsgálat esetében.

A találmány szerinti nem-radioaktív vegyületek receptor kötődési affinitását úgy határozzuk meg, hogy a vizsgálandó vegyületet különböző koncentrációban (10^{-10} és 10^{-5} mólos koncentrációtartományban) hozzáadjuk a [^3H]-ligandumot és a membránt tartalmazó inkubációs keverékhez. Az inkubáció során a vizsgálandó vegyület a [^3H]-ligandummal verseng a recep-

tor kötőhelyért. Az inkubáció után a membránokat elkülönítjük és a radioaktivitást a fenti módon mérjük.

Egy nagy kötődési affinitással bíró vegyület a [^3H]-ligandumot a receptorral való kötésből kiszorítani képes, aminek eredményeként az elkülönített membránok radioaktivitása csökken. Vagyis, a megmaradó radioaktivitást megmérve, lehetővé válik a vizsgálandó vegyület kötődési affinitásának meghatározása. Az eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze, ahol az adatok az IC_{50} értékeket jelentik. Az IC_{50} érték a vizsgálandó vegyületnek az a moláris koncentrációja, amely a [^3H]-ligandum kötődését 50 %-kal gátolja.

A táblázatban 5HT_2 , 5HT_{1A} , 5HT_{1B} , 5HT_{1D} , 5HT_{1C} , 5HT_3 szerotonin receptor altípusokra, " α_2 " α_2 -adrenoceptorra, " H_1 " hisztamin- H_1 receptorra és " D_2 " dopamin- D_2 receptorra vonatkozik.

1. táblázat

Receptor	Jelzett ligandum	A találmány szerinti vegyület száma							Irodalom
		1 IC_{50}	2 IC_{50}	3 IC_{50}	4 IC_{50}	5 IC_{50}	7 IC_{50}	8 IC_{50}	
5HT_2	[^3H]ketánszerin	$10^{-9,22}$	$10^{-9,60}$	$10^{-9,18}$	$10^{-9,20}$	$10^{-9,75}$	$10^{-8,13}$	$10^{-8,45}$	(a)
5HT_{1A}	[^3H]8OHDPAT*	$10^{-6,34}$	$10^{-6,18}$	$10^{-6,39}$	$10^{-6,38}$	$10^{-5,65}$	$10^{-7,05}$	$10^{-6,66}$	(b)
5HT_{1B}	[^3H]szerotonin	$10^{-5,05}$	$10^{-5,18}$	$10^{-5,18}$	$10^{-5,00}$	$>10^{-5,00}$	$10^{-5,49}$	$10^{-5,48}$	(c)
5HT_{1D}	[^3H]szerotonin	$10^{-5,53}$	$10^{-5,26}$	$10^{-5,56}$	$10^{-5,46}$	$10^{-5,16}$	$10^{-6,37}$	$10^{-6,02}$	(d)
5HT_{1C}	[^3H]mezulergin	$10^{-7,52}$	$10^{-7,67}$	$10^{-7,64}$	$10^{-8,06}$	$10^{-7,87}$	$10^{-6,05}$	$10^{-6,45}$	(e)
5HT_3	[^3H]GR65630**	$10^{-5,38}$	$10^{-5,77}$	$10^{-5,84}$	$10^{-6,72}$	$>10^{-5,00}$	$10^{-5,00}$	$10^{-5,08}$	(f)
α_2	[^3H]klonidin	$10^{-5,25}$	$10^{-5,34}$	$10^{-5,27}$	$10^{-5,15}$	$10^{-5,17}$	$10^{-5,06}$	$10^{-5,00}$	(g)
H_1	[^3H]pirilamin	$10^{-5,19}$	$10^{-5,34}$	$10^{-5,00}$	$10^{-5,54}$	$10^{-5,43}$	$10^{-5,10}$	$10^{-5,07}$	(h)
D_2	[^3H]haloperidol	$10^{-7,56}$	$10^{-7,53}$	$10^{-7,32}$	$10^{-7,64}$	$10^{-7,07}$	$10^{-7,18}$	$10^{-7,20}$	(i)

- (a) Leysen et al., Mol. Pharmacol., 21, 301-304, 1982;
- (b) Fargin et al., J. Biol. Chem., 264, 14848-14852, 1989;
- (c) Nelson & Taylor, Eur. J. Pharmacol. 124, 207-208, 1986;
- (d) Waeber et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 337, 595-601, 1988;
- (e) Pazos et al., Eur. J. Pharmacol., 106, 539-546, 1985;
- (f) Hoyer & Neijt, Eur. J. Pharmacol. 143, 191, 1987;
- (g) Greenberg et al., Life Sci., 19, 69-76, 1976;
- (h) Chang et al., Eur. J. Pharmacol., 21, 294-300, 1982;
- (i) Leysen et al., Biochem. Pharmacol., 27, 307-316, 1978.

*8OHDPAT = 7-(dipropil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol.

**GR65630 = 3-(5-metil-1H-imidazol-4-il)-1-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-propanon

A fenti adatok jól demonstrálják a találmány szerinti 5HT₂ szerotonin receptorok iránti specificitását.

8. példa

Szerotonin hatását antagonizáló hatás mérése patkány farok-artérián

(a.candalis)

A kísérletben éheztetett hímnemű patkányok (testtömegük 210-235 g) farok-artériáját használtuk. Mindegyik artériából két, egyenként 5-6 cm hosszúságú és 2 mm széles helikális csíkot készítettünk, majd azokat 100 ml-es oxigénezett Krebs-Henseleit fürdőbe lógatva függőlegesen rögzítettük. Az artériás csíkok szubmaximális kontrakcióit váltottuk ki, szerotont (40 mg/ml) adva a szervfürdőhöz, 2 percen át 10 perces időközökkel. A kontrakciók amplitudóját a hatóanyag adása előtt és 5 perccel azután mér-

tük. Kimosás után, az agonistát alkalmaztuk háromszor, azt ellenőrizve, hogy a kontrakció helyreállt-e és normalizálódott-e. A 2. táblázatban néhány találmány szerinti vegyület ED_{50} értékét adjuk meg; ahol az ED_{50} az a minimális moláris koncentrációja a vizsgált vegyületnek, amely a kontrakciók amplitudóját a normális érték legalább 50 %-ára csökkenti.

2. táblázat

A vegyület száma	$ED_{50}(10^{-10}M)$
1.	2,7
2.	1,5
4.	1,2
5.	2,13

E. Készítmény példák

9. példa

Filmbevonatú tabletta előállítása

Tabletta-mag előállítása

100 g hatóanyagot, 570 g laktózt és 200 g keményítőt alaposan összekeverünk, és a keveréket 5 g nátrium-dodecil-szulfátot, 10 g polivinil-pirrolidont és kb. 200 ml vizet tartalmazó oldattal nedvesítjük. A nedves por keveréket szitáljuk, majd szárítjuk, végül szitáljuk ismét. Ezután 100 g mikrokristályos cellulózt és 15 g halogénezett növényi olajat adunk hozzá, majd alaposan összekeverjük az egészet. Végül a keveréket tablettákká préseljük. Így 10 000 darab tablettát kapunk, amelyek mindegyike 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

Tabletta bevonás

10 g metil-cellulóz 75 ml denaturált etanollal készített oldatához 5 g etil-cellulóz 150 ml diklór-metánnal készített oldatát adjuk. Ezután 75 ml diklór-metánt és 2,5 ml 1,2,3-propántriolt adunk hozzá. 10 g polietilén-glikolt megolvasztunk és 75 ml diklór-metánban feloldjuk az olvadékot. A kapott oldatot hozzáadjuk az előbbi oldathoz és ezután még 2,5 g magnézium-oktadekanoátot, 5 g polivinil-pirrolidont és 30 ml koncentrált színező szuszpenziót is adunk hozzá, majd az egészet homogenizáljuk. Bevonó készülékben a tabletták magokat a fenti keverékkel bevonjuk.

10. példa

Injekciós oldat előállítása

1,8 g metil-(4-hidroxi-benzoátot) és 0,2 g propil-(4-hidroxi-benzoátot) kb. 0,5 l forró, injekciós célra alkalmas vízben feloldunk. Az oldatot kb. 50 °C-ra hagyjuk lehűlni és keverés közben 4 g tejsavat, 0,05 g propilénglikolt és 4 g hatóanyagot adunk hozzá. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük és 1 l össztérfogathoz szükséges mennyiségű vizet adunk hozzá. Az így kapott oldat koncentrációja a hatóanyagra vonatkoztatva 4 mg/ml. Az oldatot szűrővel sterilezzük és steril tartókba töltjük.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóik és mindezek sztereoizomer formái, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

R^2 jelentése halogénatom;

R^3 jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénalkilcsoport, halogénatommal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, továbbá NR^4R^5 együttes jelentése azidocsoport; és

Alk jelentése 2-4 szénatomos alkándiil-csoport.

2. 4-Amino-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-5-jód-2-metoxi-benzamid;

4-amino-5-klór-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid;

4-amino-5-bróm-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid;

4-amino-N-{1-[3-(2-bróm-4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-5-klór-2-metoxi-benzamid;

4-amino-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid;

4-azido-5-klór-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid;

4-azido-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-5-jód-2-metoxi-benzamid;

4-azido-5-bróm-N-{1-[3-(4-4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-2-metoxi-benzamid;

és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek szűkebb körét képező, legalább egy halogénatomot tartalmazó vegyületek, ahol a halogénatom jelentése radioaktív jód-, bróm- vagy fluor-izotóp.

4. 4-Amino-N-{1-[3-(4-fluor-fenoxi)-propil]-4-metil-4-piperidinil}-5-jód-2-metoxi-benzamid, [5-¹²⁵J] vagy [5-¹²³J].

5. Gyógyszerkészítmények, amelyek tartalmaznak gyógyászatilag elfogadható vivő-, hordozó- és egyéb segédanyagokat, valamint hatóanyagként egy, szerotonin által mediált állapotok kezelésében hatásos mennyiségben vett 1. igénypont szerinti vegyületet.

6. Eljárás az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy terápiásan hatásos mennyiségben vett 1. igénypont szerinti vegyületet a gyógyszerkészítésben szokásos vivő-, hordozó- és egyéb segédanyagokkal összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

7. Egy 1. igénypont szerinti vegyület gyógyszerként való alkalmazása.

8. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (II) általános képletű intermediert egy (III) általános képletű karbonsavval reagáltatunk;

b) egy (V) általános képletű intermediert egy (IV) általános képletű reagenssel N-alkilezünk;

c) egy (VI) általános képletű intermediert egy (VII) általános képletű reagenssel O-alkilezünk;

és adott esetben egy így kapott (I) általános képletű vegyületből funkciócsoporthatározással egy másik (I) általános képletű vegyületet állítunk elő; és kívánt esetben egy így kapott (I) általános képletű vegyületet egy terápiásan hatásos nem-toxikus savaddíciós sójává alakítjuk, vagy egy savaddíciós sóból valamilyen lúggal, a szabad bázist felszabadítjuk; és/vagy mindezek sztereoizomer formáit előállítjuk.

9. Eljárás 5-HT₂ receptorok megjelölésére, *azzal jellemezve*, hogy

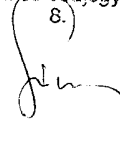
- a) egy 1. igénypont szerinti vegyületet radioaktív jelzéssel látunk el;
- b) a radiojelzett vegyületet egy biológiai eredetű anyaghoz hozzáadjuk;
- c) a radiojelzett vegyület sugárzását detektáljuk.

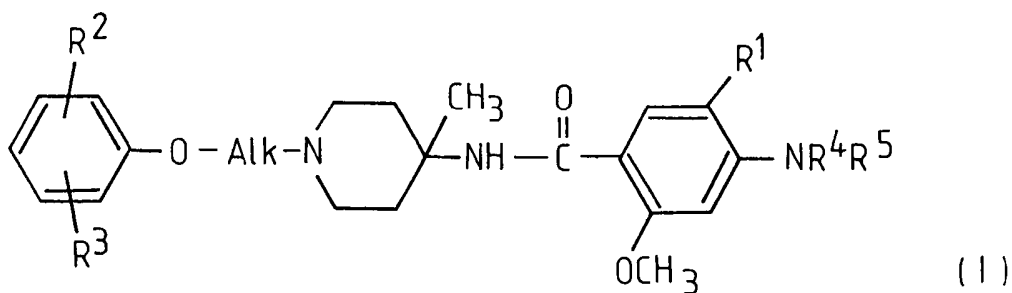
10. Eljárás egy szerv leképezésére, *azzal jellemezve*, hogy egy elegendő mennyiségű 1. igénypont szerinti, 5-HT₂ receptorokhoz kötődő (I) általános képletű vegyületet tartalmazó megfelelő készítményt adagolunk, és a radioaktív vegyületből származó sugárzást detektáljuk.

+ 1 lapra 12

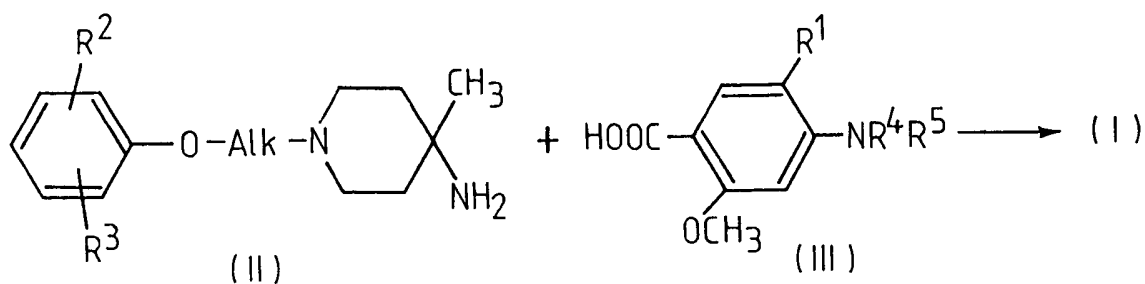
A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
(8.)

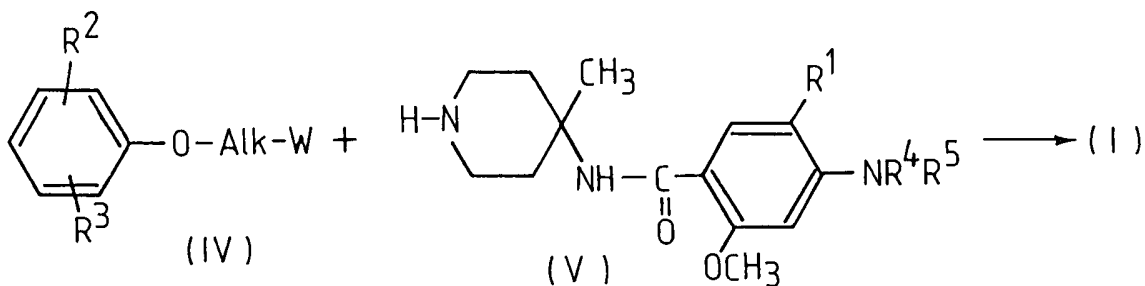




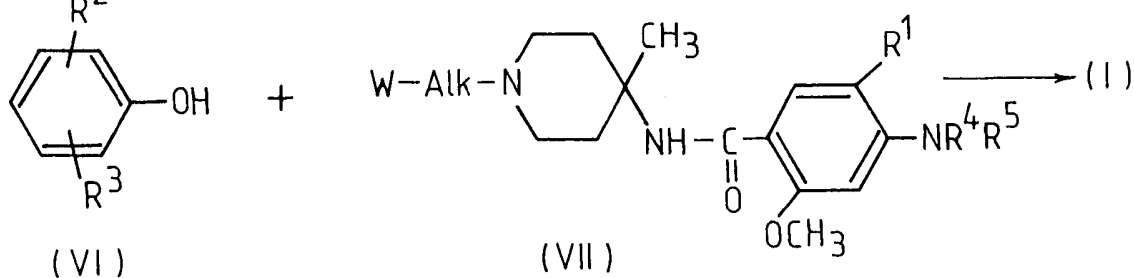
1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat

