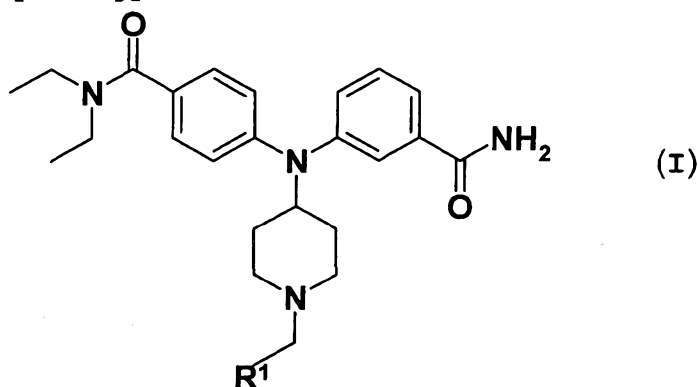


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

4-[Fenil-(4-piperidinil)-amino]-benzamid-származékok, alkalmazásuk
eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát az



általános képletű új vegyületek — ahol

R¹ jelentése adott esetben mono-, di- vagy triszubsztituált
fenil-, piridil-, tienil-, furil-, imidazolil-, triazolil-,
pirrolil-, tiazolil- vagy N-oxido-piridinil-csoport —

és sóik, előállításuk, ezeket tartalmazó, főként fájdalom, szor-
rongás és funkcionális gasztrointesztinális zavarok kezelésére
szolgáló gyógyszerkészítmények, és a vegyületek szintéziséhez
használható köztitermékek képezik.

FR

A2

4-[Fenil-(4-piperidinil)-amino]-benzamid-származékok ; alkalmazásuk
Eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát új vegyületek, előállításukra szolgáló eljárás, alkalmazásuk és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik. Az új vegyületek a gyógyászatban, különösen a fájdalom, a szorongás és gasztrointesztinális működési rendellenességek kezelésében hasznosíthatók.

A δ -receptorról kimutatták, hogy számos testi funkcióban szerepe van, így a keringési és a fájdalomérzetet közvetítő rendszerben is, következésképpen jogos az a feltételezés, hogy a δ -receptor ligandumai esetleg fájdalomcsillapító és/vagy vérnyomáscsökkentő hatóanyagként hasznosíthatók. Ismeretes továbbá, hogy immunmodulátor hatást is mutatnak a δ -receptor ligandumai.

Legalább három különböző opioid receptortípust ismerünk, ezeket a μ , δ és κ görög betűkkel jelölik, és számos faj esetében, így az embernél is, mind a három megtalálható akár a központi, akár a perifériás idegrendszerben. Ezek közül a receptorok közül egyet vagy többet aktiválva, számos állatkísérletes modellen megfigyelhető a fájdalomcsillapítás.

Kevés kivétellel az opioid δ -receptor jelenleg hozzáférhető szelektív ligandumai peptidszerű vegyületek, ezért szisztémás alkalmazásuk nem lehetséges. A nempeptid típusú δ -receptor agonisták egyike például az SNC80 [lásd E.J. Bilsky et al.: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **273**(1), 359-366 (1995)], mindazonáltal továbbra is fennáll az igény olyan szelektív δ -agonista hatóanyagokra, amelyek azonfelül, hogy jobb szelektivitást mutatnak, mellékhatásprofiljuk is kedvezőbb az

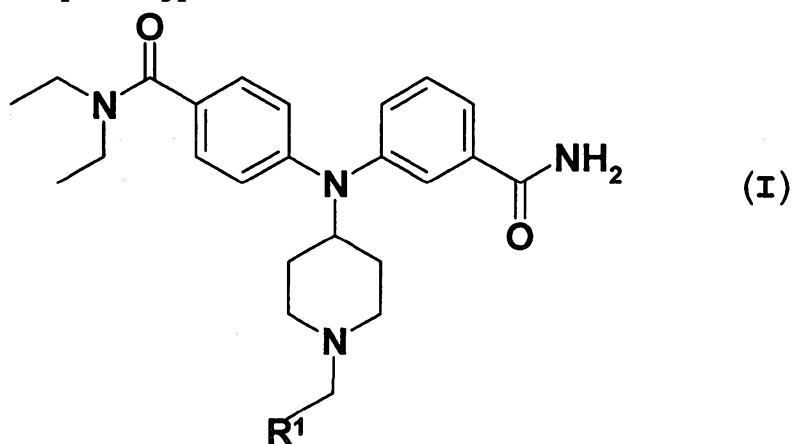
eddig ismertekénél.

A találmány háttérében tehát az a szándék húzódik meg, hogy találjunk olyan új hatóanyagokat, amelyek egyrészt a fájdalomcsillapító hatás tekintetében felülmúlják az eddig ismerteket, másrészt jobb a mellékhatásprofiljuk, mint a jelenlegi μ -agonistáké, és kedvezőbb a szisztémás hatásosságuk is.

A technika állásának megfelelő, jelenleg is alkalmazott fájdalomcsillapítóknak ugyanis számos előnytelen tulajdonságuk van, így említhetjük például a kedvezőtlen farmakokinetikai jellemzőket, és hogy szisztémásan alkalmazva nincs analgetikus hatásuk. Adatok vannak továbbá arra vonatkozóan is, hogy a leginkább preferált és eddig ismert δ -agonisták szisztémás alkalmazás esetén szignifikáns konvulzív hatást mutatnak.

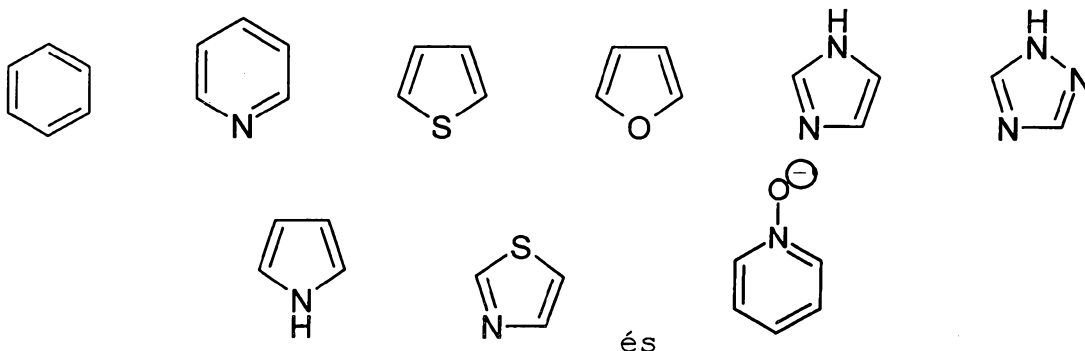
Legújabban találtunk olyan vegyületeket, amelyek bizonyos tulajdonságaik vonatkozásában meglepően előnyösek, vagyis az eddig ismert hatóanyagokat felülmúlják a δ -agonista hatásereőség, az in vivo hatásosság, a farmakokinetikai jellemzők, a biológiai hozzáférhetőség, az in vitro stabilitás és/vagy a kedvezőbb toxicitás tekintetében.

A találmány tárgyát tehát az



általános képletű új vegyületek — a képletben

R^1 jelentése a



képletekkel ábrázolható vegyületekből származtatható fenil-, piridil-, tienil-, furil-, imidazolil-, triazolil-, pirrolil-, tiazolil- vagy N-oxido-piridinil-csoport, amely csoportokban a benzolgyűrű vagy heteroaromás gyűrű adott esetben és mindentől függetlenül, bármely helyzetben 1, 2 vagy 3 szubsztituenszt hordozhat, és a szubsztituensek egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-, nitro-, trifluor-metil- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport, valamint klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom közül kerülhetnek ki — képezik.

Olyan esetben, amikor az R^1 jelentésének megfelelő csoportban a benzolgyűrű vagy a heteroaromás gyűrű szubsztituált, előnyös szubsztituensek a következők: trifluor-metil- és metil-csoport, továbbá jód-, bróm-, fluor- és klóratom.

A találmány egyik megvalósításában a vegyületek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése a fent megadott, és az R^1 jelentésének megfelelő csoportban a benzolgyűrű vagy a heteroaromás gyűrű mindentől függetlenül egy metilcsoporttal szubsztituált.

A találmány egy másik megvalósításában a vegyületek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése

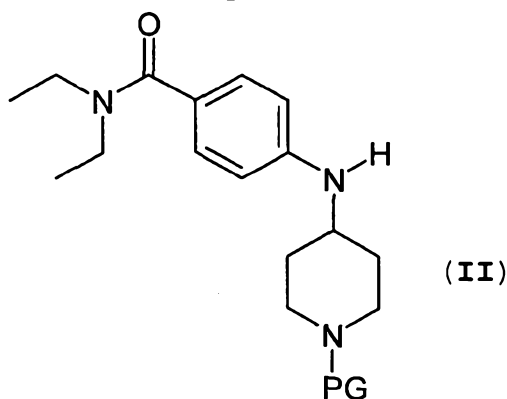
fenil-, pirrolil-, piridil-, tienil- vagy furilcsoport, és az R^1 jelentésének megfelelő csoportban a benzolgyűrű vagy a heteroaromás gyűrű adott esetben 1 vagy 2 előnyös szubsztituenst hordoz.

A találmány egy további megvalósításában a vegyületek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése fenil-, pirrolil- vagy piridilcsoport, és az R^1 jelentésének megfelelő csoportban a benzolgyűrű vagy a heteroaromás gyűrű adott esetben 1 vagy 2 előnyös szubsztituenst hordoz.

A találmány egy másik megvalósításában a vegyületek olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése tienil- vagy furilcsoport, és az R^1 jelentésének megfelelő csoportban a heteroaromás gyűrű adott esetben 1 vagy 2 előnyös szubsztituenst hordoz.

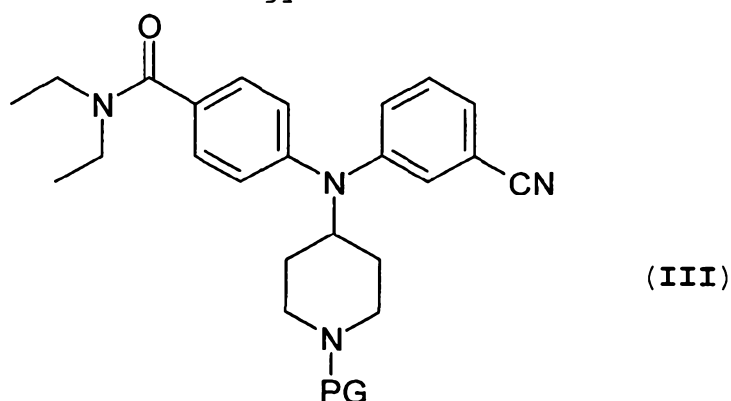
A találmány oltalmi körébe azonfelül ugyancsak beletartoznak az (I) általános képletű vegyületek sói és enantiomerei, beleértve az enantiomerek sóit is.

Az 1. reakcióvázlat (b) lépésében (lásd később) egy



általános képletű vegyületet, amelynek a képletében PG egy uretánt képező védőcsoportot, például (terc-butoxi)-karbonil- vagy (benzil-oxi)-karbonil-csoportot (általánosan ismert rövidítéssel Boc vagy CBZ), illetve benzil- vagy szubsztituált benzilcso-

portot, például 2,4-dimetoxi-benzil-csoportot jelent, valamilyen palládium(0)-katalizátort, például [trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)] $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ komplexet alkalmazva, bázis, például nátrium-(terc-butylát) és egy foszfin-ligand, például 4,5-bisz(dimetil-foszfino)-9,9-dimetil-xantén (xantphos) jelenlétében 3-bróm-benzonitrillel egy



általános képletű vegyületté reagáltatunk, majd a szokásos módon eltávolítjuk a védőcsoportot, a köztiterméket ismert módon előbb bázisos körülmények között hidrolizáljuk, és ezt követően alkilezzük, vagyis standard reakciókörülményeket alkalmazva reagáltatjuk.

i) egy $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-X}$ általános képletű vegyülettel — a képletben R^1 jelentése a korábban megadott, és X jelentése halogénatom, előnyösen bróm- vagy klóratom — és egy megfelelő bázissal; vagy

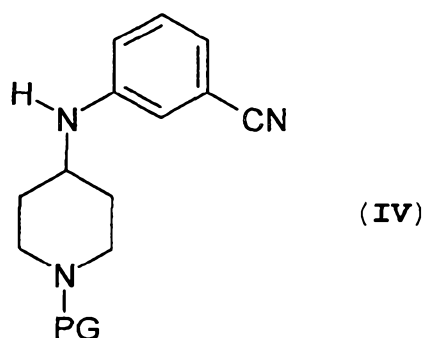
ii) egy $\text{R}^1\text{-CHO}$ általános képletű vegyülettel — a képletben R^1 jelentése a korábban megadott — és egy megfelelő redukálószerrel;

aminek eredményeképpen megkapjuk a kívánt (I) általános képletű vegyületet.

A fenti i) pont szerinti alkilezési lépéshez megfelelő bázisként, a korlátozás szándéka nélkül, megnevezhetjük többek között a trietil-amint és a kálium-karbonátot.

A fenti ii) pont szerinti redukciós lépéshez, anélkül, hogy ezekre korlátoznánk, megfelelő redukálószer például a nátrium-[ciano-trihidrido-borát], valamint a nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát].

Az 1. reakcióvázlat szerinti (b) lépés helyett választhatjuk azt a megoldást is, hogy — amint azt a 2. reakcióvázlat (lásd később) szemlélteti — egy



általános képletű vegyületet, amelynek a képletében PG egy uretánt képező védőcsoportot, például (terc-butoxi)-karbonil- vagy (benzil-oxi)-karbonil-csoportot (Boc vagy CBZ), illetve benzil- vagy szubsztituált benzilcsoportot, például 2,4-dimetoxi-benzil-csoportot jelent, reagáltatunk valamilyen palládiumkatalizátort, például $[Pd_2(dba)_3]$ komplexet alkalmazva, bázis, például nátrium-(terc-butylát) és egy foszfin-ligand, így xantphos jelenlétében 4-bróm-N,N-dietil-benzamiddal egy (III) általános képletű vegyületté.

A találmány szerinti új vegyületek a gyógyászatban használhatók, elsősorban a fájdalom különböző típusai, így a krónikus fájdalom, a neuropátiás fájdalom, az akut fájdalom, a rákkal összefüggő fájdalom, a reumatoid arthritis okozta fájdalom, a migrén és a zsigeri fájdalom stb. kezelésére. Természetesen a lista nem tekinthető teljesnek.

A találmány szerinti vegyületek hasznosíthatók továbbá immunmodulátorként, különösen autoimmun betegségek, így arthritis, bőrátültetés, szervátültetés vagy hasonló sebészeti beavatkozások, valamint kollagénbetegségek és különféle allergiák esetében, de hasznosíthatók még daganatellenes vagy vírusellenes szerekként is.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazási területei közé sorolhatjuk azokat a kóros állapotokat, amelyek kapcsolatba hozhatók az opioid receptorok degenerációjával vagy diszfunkciójával. A felhasználás kiterjedhet a találmány szerinti vegyületek izotóposan jelzett formáira, amelyeknek a diagnosztikában és a képmegjelenítő vizsgálatokban, például a pozitron emissziós tomográfiában (PET) lehet szerepük.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk hasmenés, depresszió, szorongás, stressz okozta zavarok, így poszttraumás stresszbetegség, pánikbetegség, generalizált szorongásos betegség, szociális fóbia, mániás-kényszeres viselkedési rendellenességek, vizelet-inkontinencia, különféle mentális betegségek, köhögés, tüdőödéma, különféle gasztrointesztinális rendellenességek, például székrekedés, funkcionális gasztrointesztinális zavarok, például irritábilis bél-szindróma és funkcionális diszpepszia, Parkinson-kór és más motoros rendellenességek, traumás agysérülés, stroke, szívizominfarktus utáni kardioprotekciót igénylő állapot, gerincsérülés, drogfüggőség, így az alkoholhoz, nikotinhoz, opioidokhoz és más szerekhez köthető szenvedélybetegségek, valamint a szimpatikus idegrendszer rendellenességei, például magas vérnyomás kezelésére.

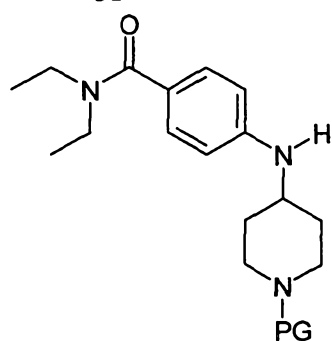
A találmány szerinti vegyületek hasznosíthatók fájdalomcsil-

lapítóként általános érzéstelenítésben vagy intenzív ápolás során alkalmazott érzéstelenítésben. A különböző tulajdonságú hatóanyagok kombinációját gyakran használják azzal a céllal, hogy az érzéstelenítés során a kívánt hatások, például amnézia, analgészia, izomrelaxáció és szedálás egyensúlyát sikerüljön elérni. Az ilyen kombinációkban helye lehet a belélegzett érzéstelenítőknek, a hipnotikumoknak, az anxiolitikumoknak, a neuromuszkuláris blokkolóknak és az opioidoknak.

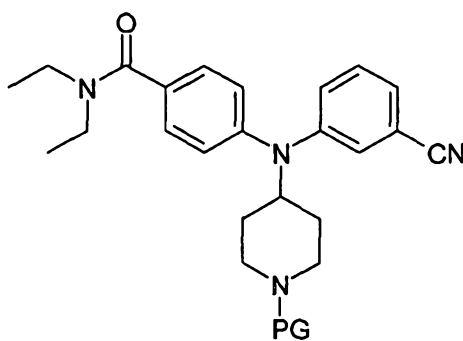
A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása az imént felsorolt betegségek és kóros állapotok bármelyikének kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány még további tárgya eljárás az előzőekben felsorolt betegségek bármelyikében szenvedő egyének kezelésére, ami abból áll, hogy az ilyen kezelést igénylő páciensnek egy (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adjuk be.

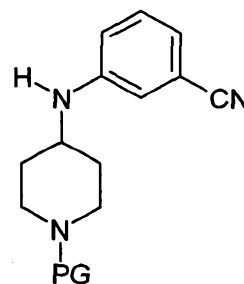
Ugyancsak a találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek szintézisének felhasználható köztitermékek, azaz a



(II)



(III)

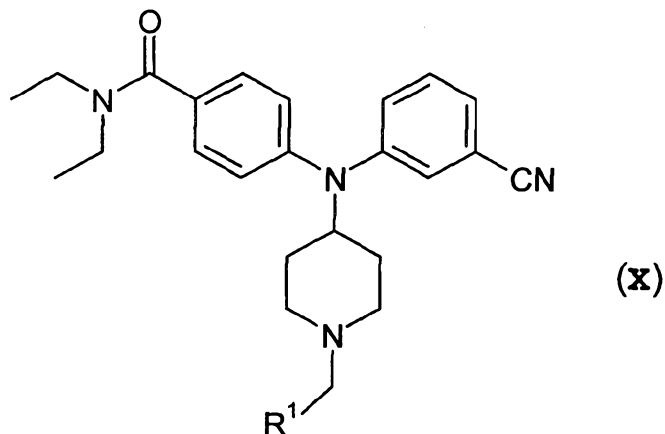


(IV)

általános képletű vegyületek, amelyek képletében PG jelentése egy uretánt képező védőcsoport, például (terc-butoxi)-karbonil-, vagy (benzil-oxi)-karbonil-csoport (Boc vagy CBZ), illetve

benzil- vagy szubsztituált benzilcsoport, például 2,4-dimetoxi-benzil-csoport.

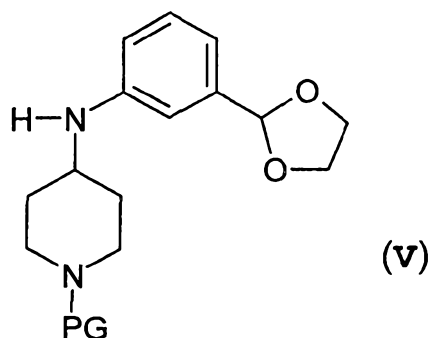
A találmány egy további lényeges elemét képezik a



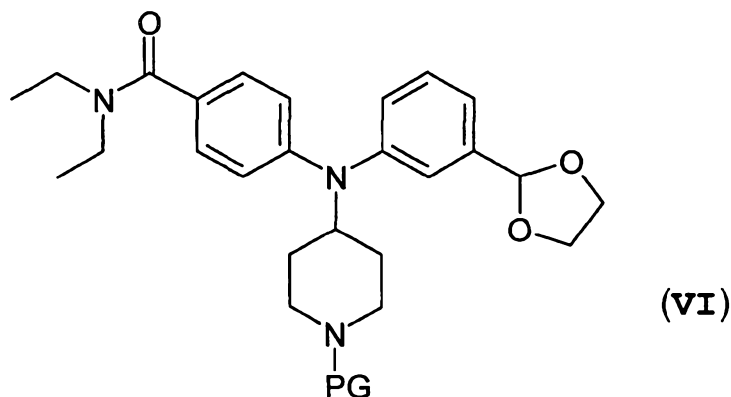
általános képletű köztitermékek, amelyek képletében R^1 jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatban korábban már megadottakkal azonos.

Egy alternatív szintézisutat szemléltet a leírás későbbi részében található 4. reakcióvázlat, amely szerint az 1. reakcióvázlat (lásd később) (a) és (b) lépését, valamint a 2. reakcióvázlat (lásd később) (a) és (b) lépését egyetlen lombikban kivitelezhető, úgynevezett "one-pot" eljárásként valósítjuk meg, vagyis a (II) és (IV) általános képletű vegyületeket nem izoláljuk. Ezt a szintézisutat választva úgy járunk el, hogy a szintézis kezdő lépését, a palládium-katalizált kapcsolást az 1. és 2. reakcióvázlat (a) lépésében bemutatott módon hajtjuk végre, azonban a reagáltatás végeztével a (II) vagy (IV) általános képletű köztitermékek izolálása helyett egy második aril-bromidot, továbbá bázist, nátrium-(terc-butylát)-ot adunk a reakcióelegyhez, azután az 1. és 2. reakcióvázlat (b) lépésének megfelelő hőmérsékleten folytatjuk a reagáltatást, aminek eredményeképpen megkapjuk a kívánt (III) általános képletű vegyületet.

Egy még további eljárásváltozatot szemléltet a leírás későbbi részében található 5. reakcióvázlat, amely szerint egy

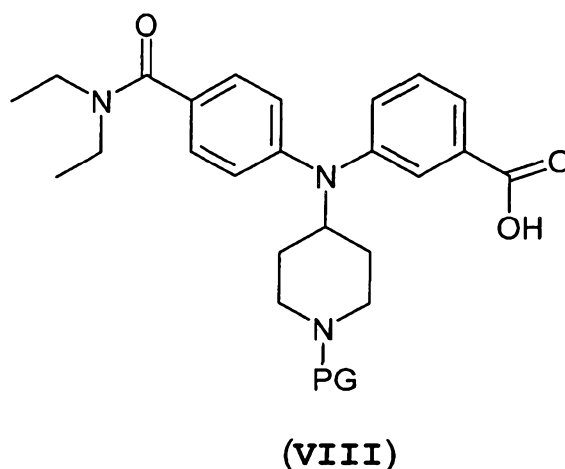
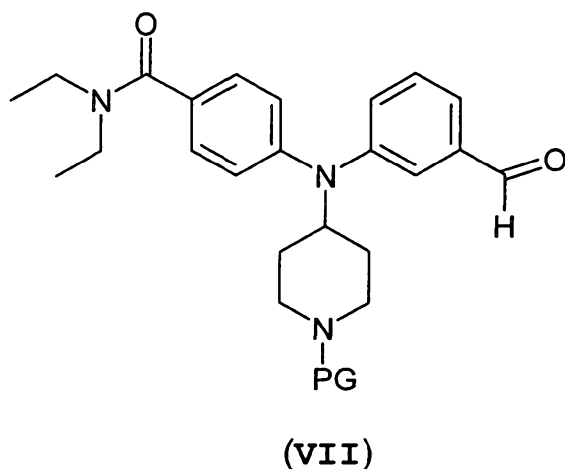


általános képletű vegyületet, amelynek a képletében PG egy uretánt képező védőcsoportot, például (terc-butoxi)-karbonil-csoportot (Boc) vagy valamilyen benzilcsoportot jelent, palládiumkatalizátort, például [trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)] $[Pd_2(dba)_3]$ komplexet alkalmazva, bázis, például nátrium-(terc-butylát), és egy foszfin-ligandum, például 4,5-bisz(dimetil-foszfino)-9,9-dimetil-xantén (xantphos) jelenlétében 4-bróm-N,N-dietil-benzamiddal egy



általános képletű vegyületté reagáltatunk, majd eltávolítjuk a védőcsoportot a molekulából, a köztiterméket vagy redukzív körülmények között egy R^1 -CHO általános képletű vegyülettel, vagy közvetlenül egy R^1 -CH₂-X általános képletű vegyülettel alkilezzük, végül az acetál molekularészt a szokásos eljárások valamelyikét követve karbamoilcsoporttá alakítjuk át, például

i) az acetált egy (VII) általános képletű aldehiddé hidrolizáljuk;



ii) az aldehidet a megfelelő (VIII) általános képletű savvá oxidáljuk; és

iii) a savat ammónium-kloriddal primer savamiddá alakítjuk; aminek eredményeképpen megkapjuk a kívánt (I) általános képletű vegyületet.

Az i) pont szerinti hidrolízist a szokásos módon hajthatjuk végre, így példaként, anélkül, hogy erre korlátoznánk, megadhatjuk azt az eljárást, amikor vizes sósavval, tetrahidrofuránban történik a reagáltatás.

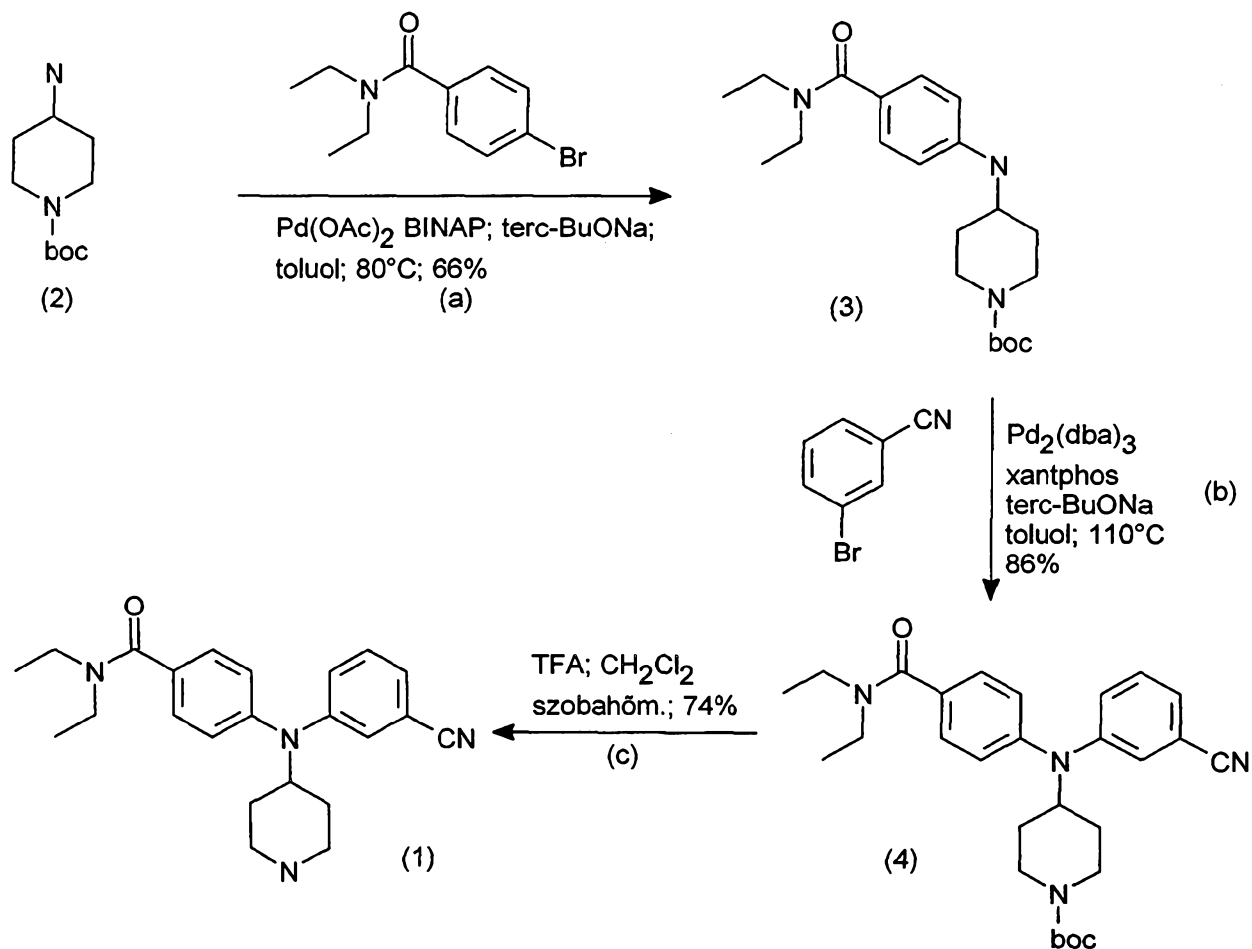
Az ii) pont szerinti oxidációt többek között, de nem kizárólag, például úgy végezhetjük, hogy nátrium-dihidrogén-foszfát és nátrium-klorit vizes oldatát adjuk feleslegben vett 2-metil-2-buténnel együtt az aldehidhez, és a reakcióelegyet 0 °C-on keverjük.

Az iii) pont szerinti amidálási lépés — anélkül, hogy erre korlátoznánk — például abból állhat, hogy a savat valamilyen kapcsoló reagens, például [(1H-benzotriazol-1-il)-oxi]-tri(pirroolidin-1-il)-foszfónium-[hexafluoro-foszfát] (PyBOP) jelenlétében ammónium-klorid feleslegével reagáltatjuk.

Találmányunk még részletesebb bemutatása végett az itt következő részben példákat adunk meg, ezek azonban semmiképpen nem tekinthetők korlátozó érvényűek az oltalmi körre nézve.

1. reakcióvázlat:

Az (1) képletű köztitermék előállítása (1. eljárás)



1a. eljárás: 4-[[*(N,N*-Diethyl-karbamoil)-fenil]-amino]-1-piperidinkarbonsav-(*terc*-butil)-észter [(3) képletű vegyület]

Egy száraz lombikba bemérünk 5,33 g (1,0 ekvivalens) 4-bróm-N,N-diethyl-benzamidot, 5,0 g (1,2 ekvivalens) (2) képletű vegyületet és 80 ml vízmentes toluolt, azután ehhez az elegyhez 390 mg (0,03 ekvivalens) 2,2'-bisz(difenil-foszfino)-1,1'-binaf-tilt (BINAP), 94 mg (0,02 ekvivalens) palládium-acetátot és 2,80 g (1,4 ekvivalens) nátrium-(*terc*-butilát)-ot adunk. A reakció-

elegyet nitrogéngáz alatt 80 °C-ra melegítjük, majd 2 óra múlva lehűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk, és egyszer vízzel össze-rázzuk. A szerves fázist izzított magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószert elpárologtatjuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 65-70% etil-acetátot és hexánt tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot. A bepárlás után visszamaradó anyagot etil-acetát és hexán elegyében felszuszpendáljuk, és a szuszpenziót megsűrjük. Az így kapott termék sárga, szilárd anyag, a tömege 5,169 g, a kitermelés 66%.

1b. eljárás: 4-{N-(3-Ciano-fenil)-N-[(N,N-dietil-karbamoil)-fenil]-amino}-1-piperidinkarbonsav-(terc-butil)-észter [(4) képletű vegyület]

Egy száraz lombikba bemért 5,10 g (3) képletű amin és 80 ml vízmentes toluol elegyéhez 3,47 g (1,4 ekvivalens) 3-bróm-benzonitrilt, 472 mg (0,06 ekvivalens) 4,5-bisz(dimetil-foszfino)-9,9-dimetil-xantént (xantphos), 374 mg (0,03 ekvivalens) [trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)] [Pd₂(dba)₃] komplexet és 1,83 g (1,4 ekvivalens) nátrium-(terc-butilát)-ot adunk. A reakcióelegyet nitrogéngáz alatt 110 °C-ra melegítjük, majd 21 órányi reagáltatás után lehűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk, és egyszer vízzel össze-rázzuk. A szerves fázist izzított magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 50% etil-acetátot és hexánt tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott termék halványsárga hab, a tömege 5,60 g, a kitermelés 86%.

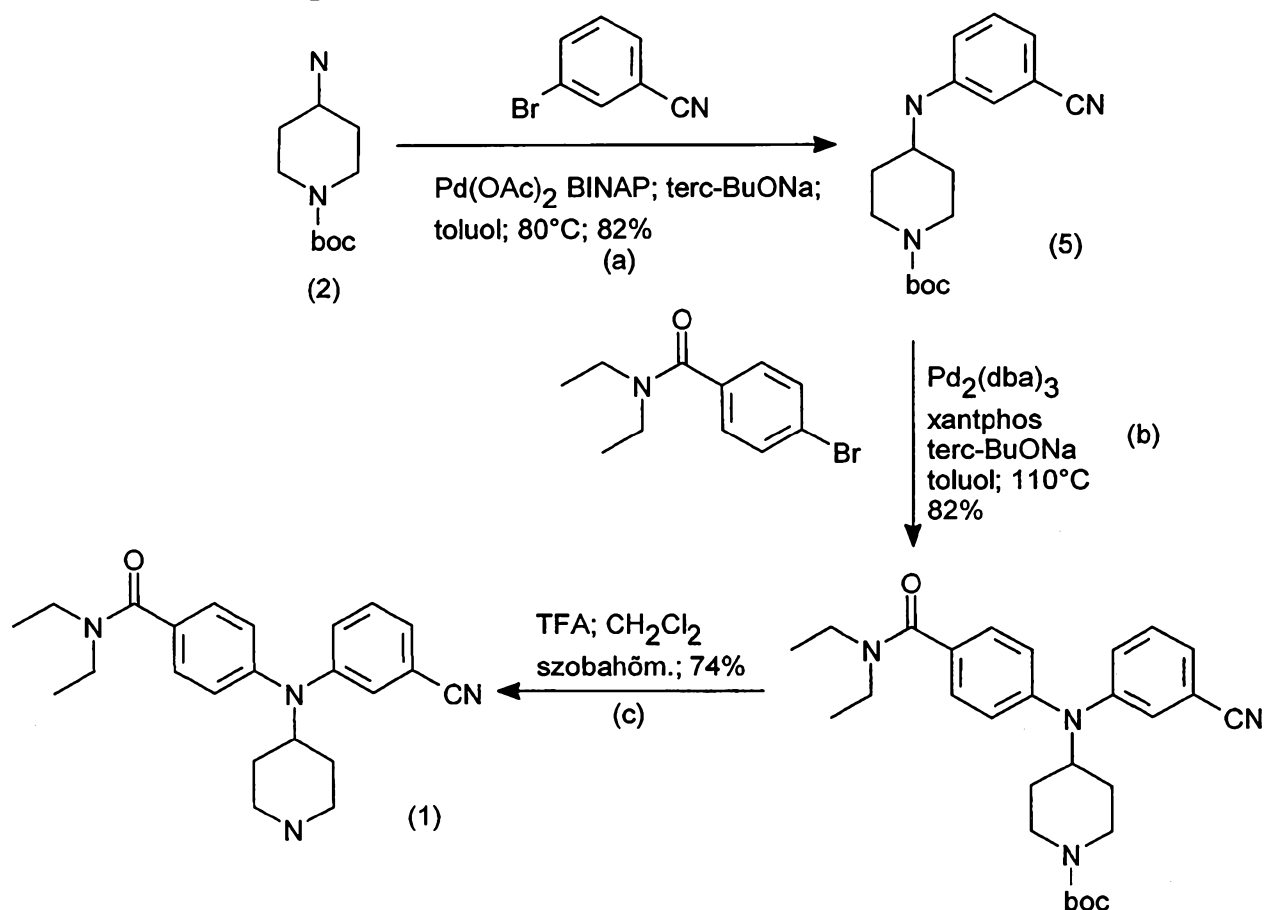
1c. eljárás: 4-[N-(3-Ciano-fenil)-N-(4-piperidinil)-amino]-N,N-dietil-benzamid [(1) képletű vegyület]

5,43 g (4) képletű vegyületet feloldunk 70 ml vízmentes metilén-dikloridban, 8,8 ml (10,0 ekvivalens) trifluor-ecetsavat

adunk az oldathoz, majd a reakcióelegyet éjszakán át nitrogéngáz alatt keveredni hagyjuk. Másnap 2 M nátrium-hidroxid-oldattal összerázzuk az elegyet, a vizes részt metilén-dikloriddal kétszer extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot izzított magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot egy rövid, szilikagéllal töltött oszopra visszük, és az oszlopot 50% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel eluáljuk. Az így kapott termék színtelen hab, a tömege 3,159 g, a kitermelés 74%.

2. reakcióvázlat:

Az (1) képletű köztitermék előállítása (2. eljárás)



2a. eljárás: 4-[(3-Ciano-fenil)-amino]-1-piperidinkarbonsav-(terc-butil)-észter [(5) képletű vegyület]

Egy száraz lombikba bemérünk 5,0 g (1,2 ekvivalens) (2) kép-

letű amint, 3,79 g (1,0 ekvivalens) 3-bróm-benzonitrilt és 80 ml vízmentes toluolt, azután ehhez az elegyhez 390 mg (0,03 ekvivalens) 2,2'-bisz(difenil-foszfino)-1,1'-binaf-tilt (BINAP), 94 mg (0,02 ekvivalens) palládium-acetátot és 2,8 g (1,4 ekvivalens) nátrium-(terc-butylát)-ot adunk. A reakcióelegyet nitrogéngáz alatt 80 °C-ra melegítjük, 24 óra hosszáig ezen a hőmérsékleten keverjük, majd lehűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk, és egyszer vízzel osszerázzuk. A szerves fázist izzított magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószert elpárologtatjuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az oszlop eluálását tiszta hexánnal indítjuk, és 30% etil-acetátot és hexánt tartalmazó oldószereleggyel fejezzük be. Az így kapott termék színtelen olaj, a tömege 5,12 g, a kitermelés 82%.

2b. eljárás: 4-{N-(3-Ciano-fenil)-N-[(N,N-dietil-karbamoil)-fenil]-amino}-1-piperidinkarbonsav-(terc-butyl)-észter [(4) képletű vegyület]

Egy száraz lombikba bemért 5,12 g (5) képletű amin és 80 ml vízmentes toluol elegyéhez 6,10 g (1,4 ekvivalens) 3-bróm-N,N-dietil-benzamidot, 590 mg (0,06 ekvivalens) 4,5-bisz(dimetil-foszfino)-9,9-dimetil-xantént (xantphos), 467 mg (0,03 ekvivalens) [trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)] [Pd₂(dba)₃] komplexet és 2,29 g (1,4 ekvivalens) nátrium-(terc-butylát)-ot adunk. A reakcióelegyet 110 °C-ra melegítjük, éjszakán át nitrogéngáz alatt keverjük, majd 20 órányi reagáltatás után lehűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk, és diatómafeldből készített szűrőágyon megsűrjük. A szerves fázist elválasztjuk, izzított magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási ma-

radékot felvisszük egy metilén-dikloriddal készített oszlopra. Az oszlop eluálását tiszta hexánnal indítjuk, és 60% etil-acetátot és hexánt tartalmazó oldószerkeleggyel fejezzük be. Az így kapott 6,67 g narancsszínű hab a (4) képletű vegyület, a kitermelés 82%.

2c. eljárás: 4-[N-(3-Ciano-fenil)-N-(4-piperidinil)-amino]-N,N-dietil-benzamid [(1) képletű vegyület]

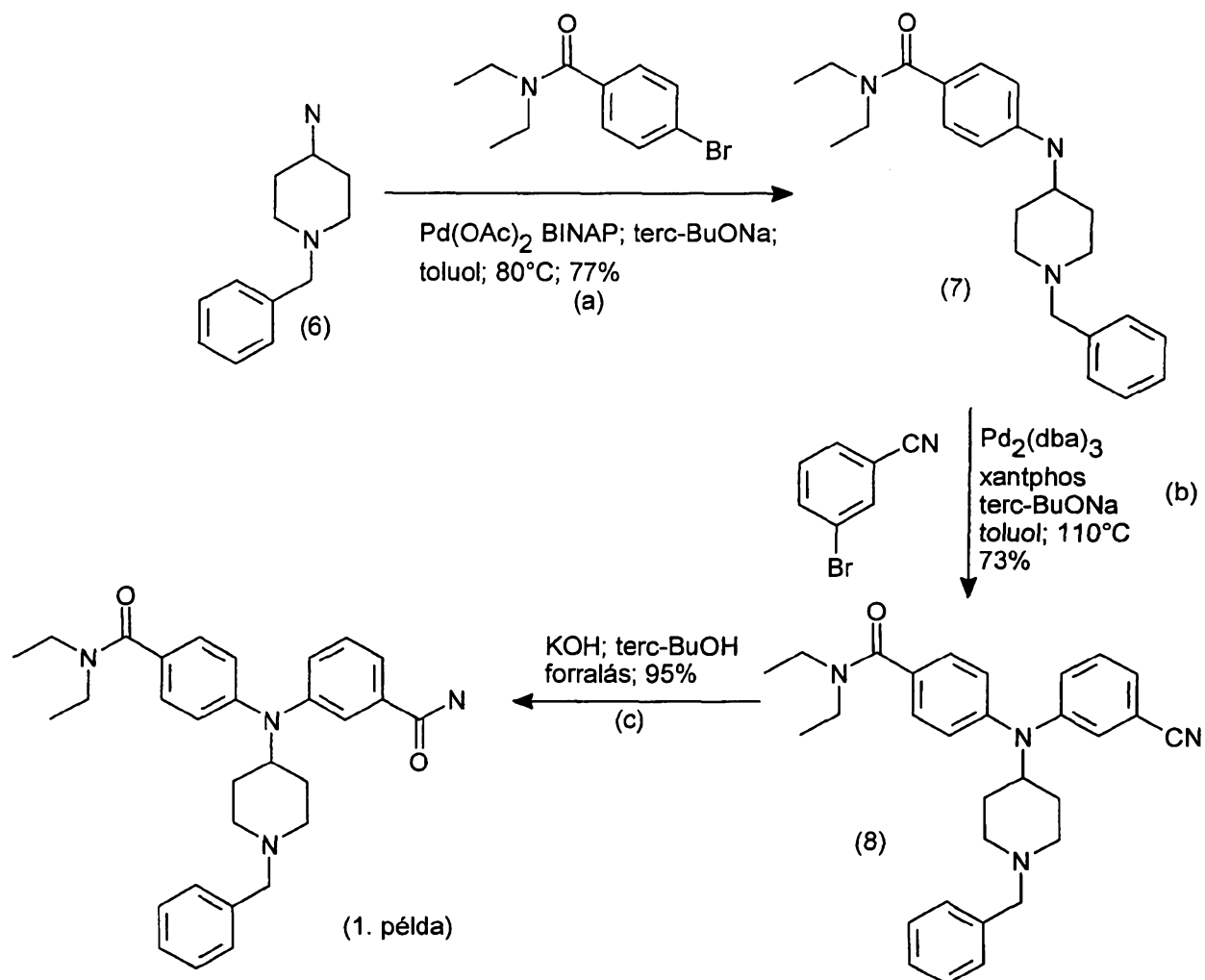
5,43 g (4) képletű vegyületet feloldunk 70 ml vízmentes metilén-dikloridban, 8,8 ml (10,0 ekvivalens) trifluor-ecetsavat adunk az oldathoz, majd a reakcióelegyet éjszakán át nitrogéngáz alatt keveredni hagyjuk. Másnap 2 M nátrium-hidroxid-oldattal összerázzuk az elegyet, a vizes részt metilén-dikloriddal kétszer extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot izzított magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot egy rövid, szilikagéllal töltött oszlopra visszük, és az oszlopot 50% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel eluáljuk. Az így kapott termék szintelen hab, a tömege 3,159 g, a kitermelés 74%.

1. példa:

3-{N-(1-Benzil-piperidin-4-il)-N-[4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil]-amino}-benzamid

A vegyületet a 3. reakcióvázlat által szemléltetett eljárást követve állítjuk elő.

3. reakcióvázlat:



a) 4-[(1-Benzil-piperidin-4-il)-amino]-N,N-dietil-benzamid

[(7) képletű vegyület]

Egy száraz lombikba bemért 5,0 ml (1,2 ekvivalens) 1-benzil-piperidin-4-amin (6) és 75 ml vízmentes toluol elegyéhez 5,24 g (1,0 ekvivalens) 4-bróm-N,N-dietil-benzamidot, 383 mg (0,03 ekvivalens) 2,2'-bisz(difenil-foszfino)-1,1'-binaftilt (BINAP), 92 mg (0,02 ekvivalens palládium-acetátot és 2,75 g (1,4 ekvivalens) nátrium-(terc-butylát)-ot adunk. A reakcióelegyet nitrogéngáz alatt 80°C -ra melegítjük, majd 2 óra múlva lehűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk, és vízzel kétszer összerázzuk. A szerves fázist izzított magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük,



bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 5-10% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot. Az oldószer elpárologtatása után visszamaradó anyagot etil-acetáttal megforraljuk, és a halványsárga, szilárd csapadékot kiszűrjük. Az így kapott termék tömege 5,724 g, a kitermelés 77%.

b) 4-[N-(1-Benzil-piperidin-4-il)-N-(3-ciano-fenil)-amino]-N,N-diethyl-benzamid [(8) képletű vegyület]

Egy száraz lombikba bemérünk 1,767 g (1,0 ekvivalens) (7) képletű amint és 30 ml vízmentes toluolt, azután hozzáadunk 1,234 g (1,4 ekvivalens) 3-bróm-benzonitrilt, 224 mg (0,08 ekvivalens) 4,5-bisz(dimetil-foszfino)-9,9-dimetil-xantént (xantphos), 177 mg (0,04 ekvivalens) [trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)] [$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$] komplexet és 650 mg (1,4 ekvivalens) nátrium-(terc-butylát)-ot. A reakcióelegyet 110 °C-ra melegítjük, éjszakán át nitrogéngáz alatt keverjük, majd 16 órányi reagáltatás után lehűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk, és egyszer vízzel összerázzuk. A szerves fázist izzított magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, először etil-acetáttal, ezt követően pedig egy második tisztítási műveletben, 2,5% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott sárga hab tömege 1,665 g, a kitermelés 73%.

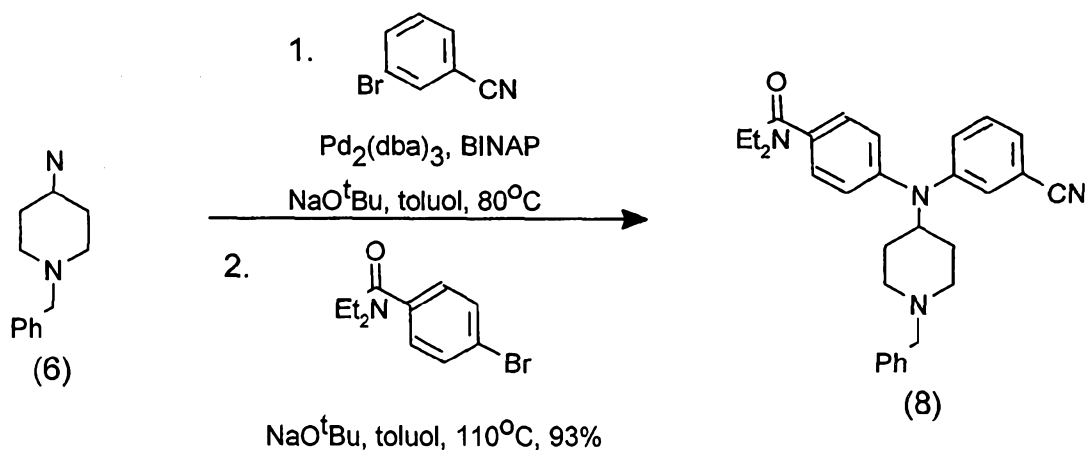
c) 3-{N-(1-Benzil-piperidin-4-il)-N-[4-(N,N-diethyl-karbamoil)-fenil]-amino}-benzamid

1,58 g (8) képletű vegyületet feloldunk 50 ml terc-butyl-alkoholban, az oldathoz 475 mg (2,5 ekvivalens) kálium-hidroxidot adunk, és az elegyet 2 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt

forraljuk. Ezt követően lehűtjük a reakcióelegyet, metilén-dikloriddal meghígítjuk, egyszer vízzel összerázzuk, azután a vizes részt semlegesítjük és metilén-dikloriddal kétszer extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot izzított magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 5-10% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkelettel eluálva az oszlopot. Ilyen módon 1,556 g halványsárga hab formájában kapjuk a terméket, amely 99% feletti tisztaságú, a kitermelés 95%. Ezt a maradékot felszuszpendáljuk 15 ml dietil-éterben, a szuszpenziót meghígítjuk annyi metilén-dikloriddal, hogy homogén oldat keletkezzék, majd hozzáadunk 4,9 ml (hozzávetőleg 1,5 ekvivalens) 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot. 30 perc elteltével a szuszpenziót bepároljuk, és a visszamaradó szilárd anyagot éjszakán át nagyvákuumban szárítjuk.

Egy másik eljárásváltozatot mutat be a (8) képletű 4-[N-(1-benzil-piperidin-4-il)-N-(3-ciano-fenil)-amino]-N,N-diethyl-benzamid előállítására a 4. reakcióvázlat. Ez egy úgynevezett "egyedényes" (one-pot) eljárás, vagyis a két egymást követő palládium-katalizált kapcsolást a köztitermék izolálása nélkül hajtjuk végre.

4. reakcióvázlat:





1,07 g (5,88 mmol) 3-bróm-benzonitrilt feloldunk 15 ml vízmentes toluolban, majd 1,2 ml (5,89 mmol) 4-amino-1-benzil-piperidin (6), 293 mg (0,47 mmol) racém 2,2'-bisz(difenil-foszfino)-1,1'-binaftil (BINAP), 215 mg (0,23 mmol) [tris(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)] komplex és 790 mg (8,23 mmol) nátrium-(terc-butylát) hozzáadása után az elegyet nitrogéngáz alatt 80 °C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 4 óra hosszáig. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, beadagolunk 2,26 g (8,83 mmol) 4-bróm-N,N-dietyl-benzamidot és 790 mg (8,23 mmol) nátrium-(terc-butylát)-ot, azután 20 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióidő leteltével megint szobahőmérsékletre hűtjük az elegyet, 50 ml etil-acetáttal meghígítjuk, 30 ml vizet adunk hozzá, majd diatómaféldből készített szűrőágyon megsűrjük, és a nem elegyedő fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, sűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 2% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott nancsszínű olaj tömege 2,54 g (5,45 mmol), a kitermelés 93%.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,36 (széles s, 6H, CH_3); 1,44-1,54 (m, 2H, CH_2); 1,91 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H, CH_2); 2,12 (t, $J = 12\text{Hz}$, 2H, NCH_2); 2,97 (d, $J = 12\text{Hz}$, 2H, NCH_2); 3,26-3,60 (m, 4H, NCH); 3,51 (s, 2H, NCH_2Ar); 3,79-3,86 (m, 1H, NCH); 6,86-6,89 (m, 1H, Ar-H); 6,92-6,97 (m, 2H, Ar-H); 7,12-7,15 (m, 1H, Ar-H); 7,23-7,32 (m, 6H, Ar-H); 7,37-7,41 (m, 3H, Ar-H).

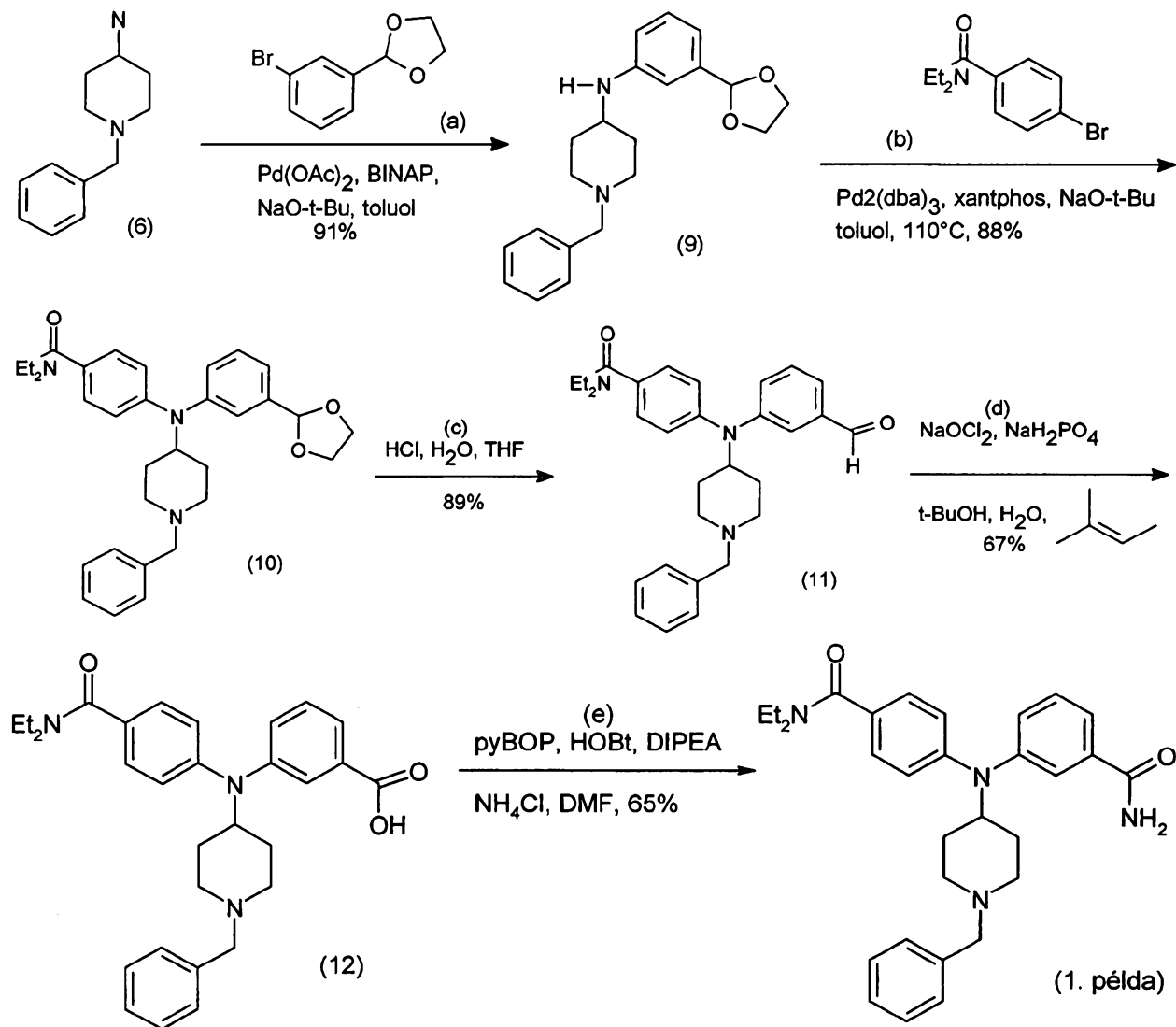
Az itt következő részben alternatív szintézisutat ismertettünk az 1. példa szerinti vegyület előállítására a (12) képletű

köztiterméken keresztül. A szintézis menetét az 5. reakcióvázlat szemlélteti.

5. reakcióvázlat:

Az 1. példa szerinti vegyület előállítása a (12) képletű

köztiterméken keresztül



a) N-(1-Benzil-piperidin-4-il)-3-(1,3-dioxolán-2-il)-anilin

[(9) képletű vegyület]

Egy száraz lombikba bemért 1,0 ml (1,0 ekvivalens) 2-(3-brom-fenil)-1,3-dioxolán, 1,6 ml (1,2 ekvivalens) (6) képletű amin és 20 ml vízmentes toluol elegyéhez 124 mg (0,03 ekvivalens) 2,2'-bisz(difenil-foszfino)-1,1'-binaftilt (BINAP), 30 mg

(0,02 ekvivalens) palládium-acetátot és 0,89 g (1,4 ekvivalens) nátrium-(terc-butylát)-ot adunk. A reakcióelegyet nitrogéngáz alatt 80 °C-ra melegítjük, 2 óra hosszáig ezen a hőmérsékleten tartjuk, azután lehűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk és egyszer vízzel összerázzuk. A szerves fázist izzított magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 5% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott termék narancsszínű olaj, a tömege 2,035 g, a kitermelés 91%.

b) 4-[N-(1-Benzil-piperidin-4-il)-N-[3-(1,3-dioxolán-2-il)-fenil]-amino]-N,N-diethyl-benzamid [(10) képletű vegyület]

Egy száraz lombikba bemérünk 7,61 g (9) képletű amint és 140 ml vízmentes toluolt, majd 8,07 g (1,4 ekvivalens) aril-bromid, 780 mg (0,06 ekvivalens) 4,5-bisz(dimetil-foszfino)-9,9-dimetil-xantén (xantphos), 619 mg (0,03 ekvivalens) [trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)] komplex és 3,03 g (1,4 ekvivalens) nátrium-(terc-butylát) hozzáadása után az elegyet nitrogéngáz alatt 110 °C-ra melegítjük. 23 órán át ezen a hőmérsékleten reagáltatjuk az elegyet, azután lehűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk és egyszer vízzel összerázzuk. A szerves fázist izzított magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 3% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott termék narancsszínű olaj, a tömege 10,16 g, a kitermelés 88%.

c) 4-[N-(1-Benzil-piperidin-4-il)-N-(3-formil-fenil)-amino]-N,N-diethyl-benzamid [(11) képletű vegyület]

10,16 g (10) képletű acetált feloldunk 270 ml tetrahidrofufu-

ránban, az oldathoz 110 ml 2 M sósavat adunk, azután az elegyet 16 óra hosszáig szobahőmérsékleten reagáltatjuk. Ezt követően 200 ml metilén-dikloridot adunk a reakcióelegyhez, a vizes réteget telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, majd a szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 200 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, etil-acetáttal eluálva az oszlopot. Az így kapott termék narancsszínű olaj, a tömege 8,31 g, a kitermelés 89%.

d) 3-{N-(1-Benzil-piperidin-4-il)-N-[4-(N,N-diethyl-karbamoil)-fenil]-amino}-benzoésav [(12) képletű vegyület]

490 mg (1,0 ekvivalens) (11) képletű aldehidet feloldunk 25 ml terc-butil-alkoholban, az oldathoz előbb 1,1 ml (10,0 ekvivalens) 2-metil-2-butént adunk, majd 0 °C-on beadagoljuk 1,30 g (9 ekvivalens) nátrium-dihidrogén-foszfát és 1,06 g (9 ekvivalens) nátrium-klorit 8 ml vízzel készített oldatát. A reakcióelegyet 30 percig 0 °C-on keverjük, utána a terc-butil-alkoholt elpárologtatjuk, és a vizes maradékot ötször 15 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a visszamaradó nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 15-30% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószereleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott termék rózsaszínű hab, a tömege 340,5 mg, a kitermelés 67%.

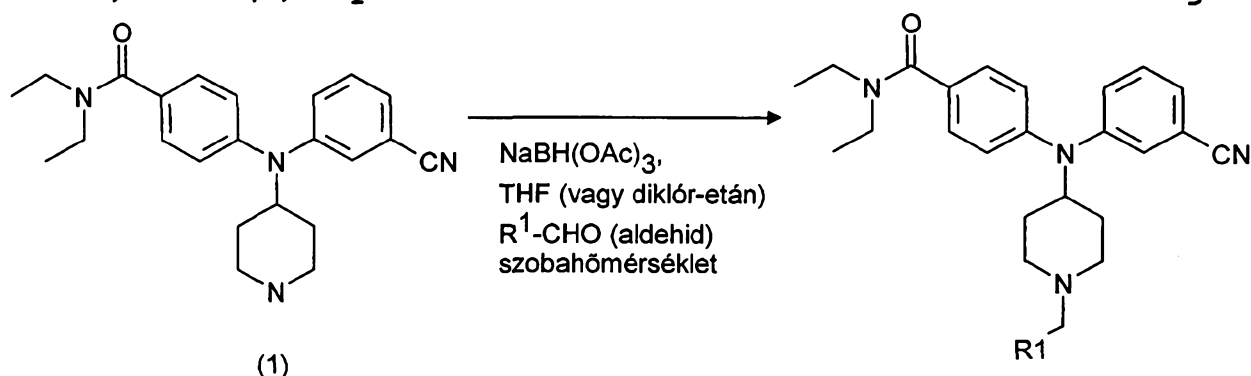
e) 3-{N-(1-Benzil-piperidin-4-il)-N-[4-(N,N-diethyl-karbamoil)-fenil]-amino}-benzamid

420 mg (1,0 ekvivalens) (12) képletű karbonsavat feloldunk 8

ml N,N-dimetil-formamidban, az oldathoz 675 mg (1,5 ekvivalens) [(1H-benzotriazol-1-il)-oxi]-tri(pirrolidin-1-il)-foszfónium-[hexafluoro-foszfát]-ot (PyBOP), 175 mg (1,5 ekvivalens) 1-hidroxi-benzotriazol—víz (1/1) reagenst (HOBt), 0,6 ml (4,0 ekvivalens) N,N-diizopropil-etil-amint és 93 mg (2 ekvivalens) ammónium-kloridot adunk, azután az elegyet 20 óra hosszáig szobahőmérsékleten reagáltatjuk. Ezt követően bepároljuk a reakcióelegyet, a párlási maradékot feloldjuk 30 ml etil-acetátban, kétszer 20 ml vízzel és 20 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 5% metanol és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott termék halvány rózsaszínű olaj, a tömege 271,8 mg, a kitermelés 65%.

A többi példa szerinti vegyületet az itt ismertetendő általános eljárásokat követve állítjuk elő.

A) Az (1) képletű köztitermék redukatív aminálási reakciója:

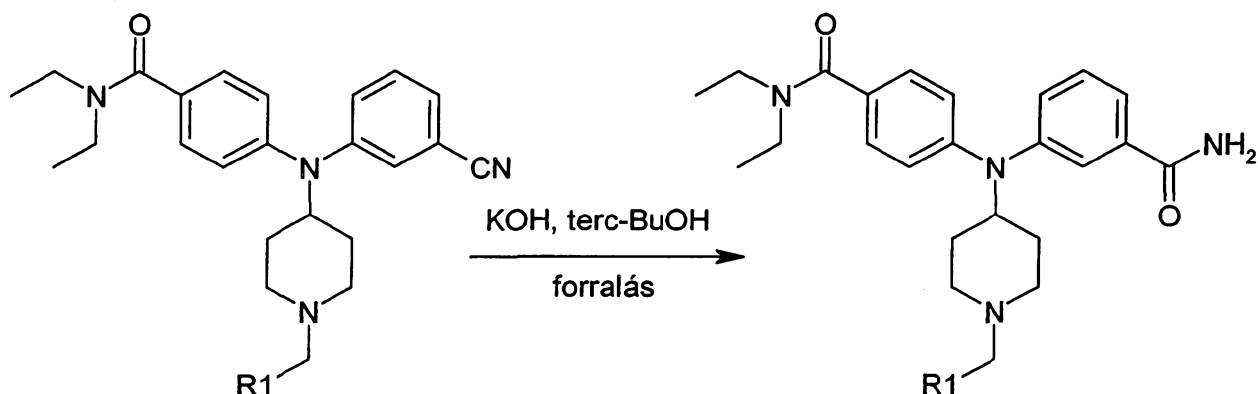


Az (1) képletű amin vízmentes tetrahydrofuránnal vagy etilén-dikloriddal készített oldatához előbb 1-1,5 ekvivalens aldehidet, azután 1-1,6 ekvivalens nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát]-ot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten, nitrogéngáz alatt

annyi ideig (általában 6-48 órán át) keverjük, hogy az biztosítsa a reakció teljessé válását, majd a szokásos módon feldolgozzuk, és a nyersterméket ugyancsak a szokásos módon tisztítjuk. A tetrahidrofuran vagy metilén-diklorid mennyiségének nincs különösebb jelentősége, hozzávetőleg 1 ml/30 mg mennyiséget tartunk előnyösnek.

A 2. példa szerinti vegyület előállításával kapcsolatban a 2A. eljárásra tipikus példát adunk meg.

B) A nitril köztitermék hidrolízise:



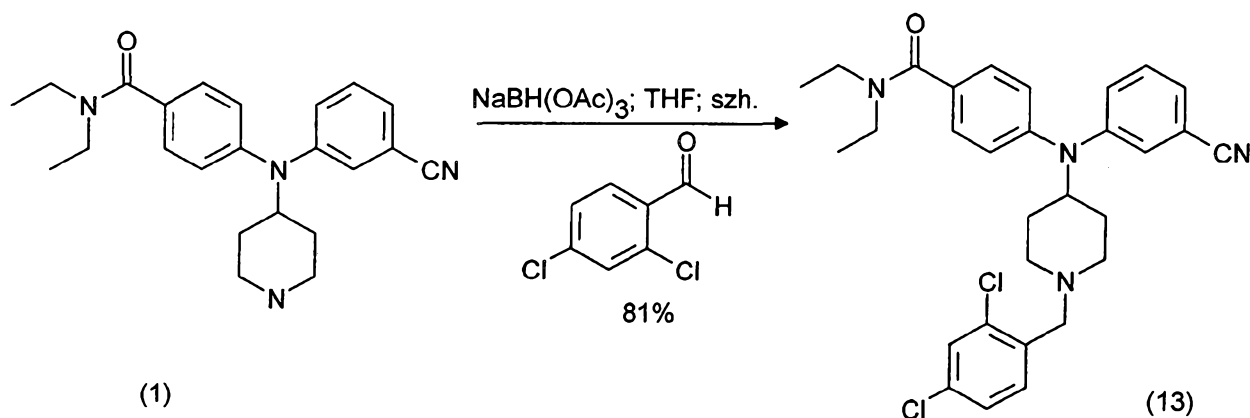
A nitril köztitermék terc-butil-alkohollal készített oldatához 2,5 ekvivalens elporított kálium-hidroxidot adunk, azután az elegyet hozzávetőleg 2 óra hosszáig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A reakcióelegyet a szokásos módon dolgozzuk fel, és a nyersterméket ugyancsak a szokásos módon eljárva tisztítjuk. A terc-butil-alkohol mennyiségének nincs különösebb jelentősége, hozzávetőleg 1 ml/30 mg mennyiséget tartunk előnyösnek.

A 2. példa szerinti vegyület előállításával kapcsolatban a 2B. eljárásra tipikus példát adunk meg.

2. példa:

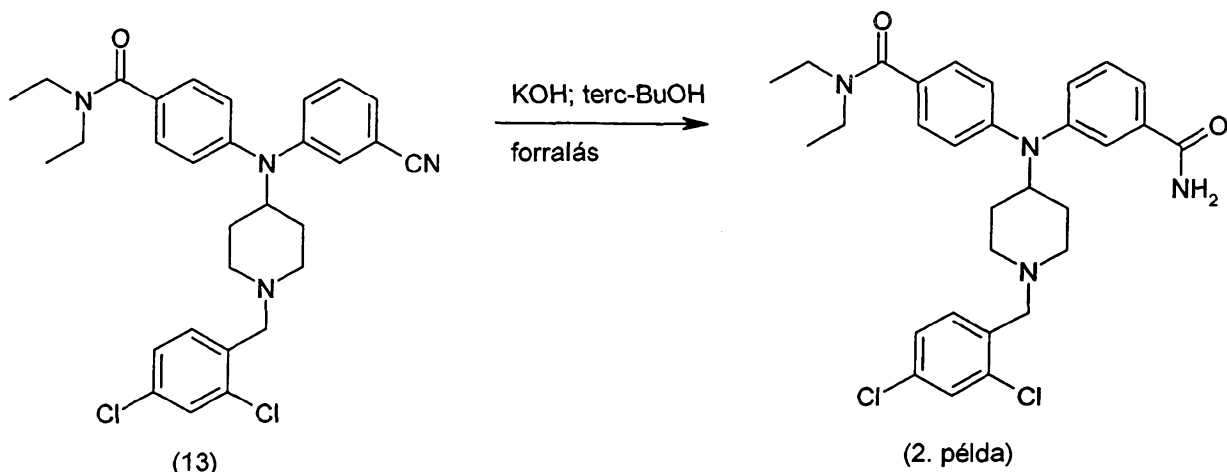
3-{N-[4-(N,N-Dietil-karbamoil)-fenil]-N-[1-(2,4-diklór-benzil)-piperidin-4-il]-amino}-benzamid

a) 4-{N-(3-Ciano-fenil)-N-[1-(2,4-diklór-benzil)-piperidin-4-il]-amino}-N,N-dietyl-benzamid



556 mg (1) képletű amint feloldunk 15 ml vízmentes tetrahidrofuranban, és az oldathoz 285 mg (1,1 ekvivalens) 2,4-diklór-benzaldehydet adunk. Az elegyet 15 percig szobahőmérsékleten keverjük, utána beadagolunk 407,5 mg (1,3 ekvivalens) nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát]-ot, és szobahőmérsékleten, nitrogéngáz alatt folytatjuk a kevertetést további 23 órán át. Ezt követően a reakcióelegyet telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat hozzáadásával megbontjuk, a vizes keveréket metilén-dikloriddal háromszor extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot izzított magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk (az elvégzett analízis (LC/MS) azt mutatja, hogy 8% kiindulási anyag maradt vissza). A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 2-4% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot, így megkapjuk a címben megnevezett vegyületet. A termék szintelen hab, a tömege 644 mg, a kitermelés 81%.

b) 3-{N-[4-(N,N-Dietyl-karbamoil)-fenil]-N-[1-(2,4-diklór-benzil)-piperidin-4-il]-amino}-benzamid

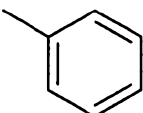
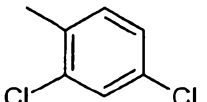
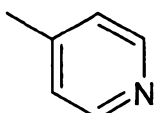


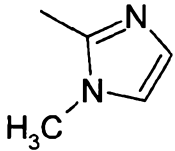
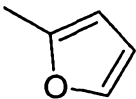
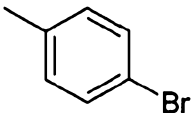
644 mg (13) képletű vegyületet feloldunk 20 ml terc-butil-alkoholban, az oldathoz 169 mg (2,5 ekvivalens) elporított kálium-hidroxidot adunk, azután az elegyet 90 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyet lehűtjük, metilén-dikloriddal meghígítjuk, egyszer vízzel összerázzuk, és a szerves fázist elválasztjuk. A vizes részt 2 M sósavval semlegesítjük, metilén-dikloriddal kétszer extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot izzított magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 5% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleppel eluálva az oszlopot, így 610 mg színtelen hab formájában kapjuk a terméket, amely 99% feletti tisztaságú, a kitermelés 95%. Ezt a maradékot felszuszpendáljuk 12 ml dietil-éterben, a szuszpenziót meghígítjuk annyi metilén-dikloriddal, hogy homogén oldat keletkezzék, majd hozzáadunk 1,7 ml (hozzávetőleg 1,5 ekvivalens) 1 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot. 2 óra múlva a szuszpenziót bepároljuk, és a visszamaradó szilárd anyagot nagyvákuumban megszárazítjuk.

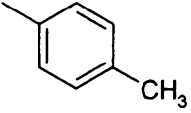
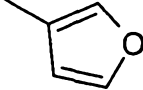
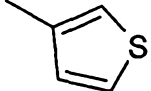
Azonos módon eljárva állítjuk elő a 2-20. példák szerinti vegyületeket. Az analitikai adatokat az 1. táblázatban közöljük.

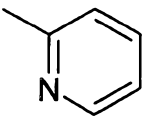
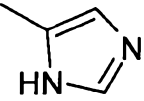
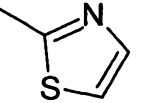
1. táblázat:

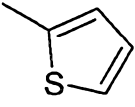
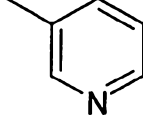
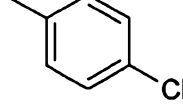
A találmány szerinti vegyületek analitikai adatai

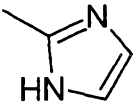
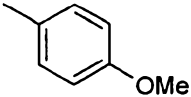
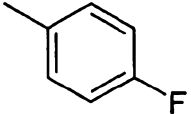
Pld.	R ¹	Név	NMR adatok
1		3-{N-(1-Benzil- -piperidin-4- -il)-N-[4-(N,N- -diethyl- -karbamoil)- -fenil]-amino}- -benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,20 (br s, 6H, CH ₃); 1,67-1,76 (m, 2H, CH ₂); 2,29 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3,28 (t, J=13Hz, 2H, NCH ₂ Ar); 3,46-3,54 (m, 6H, NCH ₂); 4,31 (s, 2H, Ar-H); 4,38-4,44 (m, 1H, NCHAr); 6,80 (d, J=11,5Hz, 2H, Ar-H); 7,21 (d, J=6Hz, 1H, Ar-H); 7,29 (d, J=8Hz, 2H, Ar-H); 7,49-7,53 (m, 6H, Ar-H); 7,58 (s, 1H, Ar-H); 7,75 (d, J=8Hz 1H, Ar-H)
2		3-{N-[4-(N,N- -Diethyl- -karbamoil)- -fenil]-N-[1- -(2,4-diklór- -benzil)- -piperidin-4- -il]-amino}- -benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,16 (br s, 6H, CH ₃); 1,71-1,74 (m, 2H, CH ₂); 2,27 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3,40-3,58 (m, 8H, NCH ₂); 4,42-4,44 (m, 1H, NCH); 4,44 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 6,78 (d, J=8Hz, 2H, Ar-H); 7,19 (d, J=8,5Hz, 1H, Ar-H); 7,27 (d, J=8Hz, 2H, Ar-H); 7,45 (d, J=7Hz, 1H, Ar-H); 7,49 (d, J=7Hz, 1H, Ar-H); 7,56 (s, 1H, Ar-H); 7,60 (d, J=8,5Hz, 1H, Ar-H); 7,64 (s, 1H, Ar-H); 7,72 (d, J=8,5Hz, 1H, Ar-H)
3		3-[N-{4-(N,N- -Diethyl- -karbamoil)- -fenil}-N-{1- -[(4-piridil)- -metil]- -piperidin-4- -il]-amino}- -benzamid	(400MHz, DMSO) 1,04 (t, J = 6,5Hz, 6H, CH ₃); 1,77-1,80 (m, 2H, CH ₂); 2,04 (d, J = 13Hz, 2H, CH ₂); 3,19-3,27 (m, 6H, NCH ₂); 3,38-3,40 (m, 2H, NCH ₂); 4,26 (t, J = 11Hz, 1H, NCH); 4,47 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 6,64 (d, J=8,5Hz, 2H, Ar-H); 7,10 (d, J=7,5Hz, 1H, Ar-H); 7,18 (d, J=8,5Hz, 2H, Ar-H); 7,36 (br s, 1H); 7,44 (t,

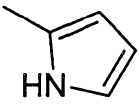
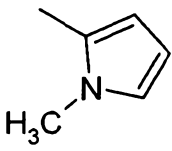
			J=8,5Hz, 1H, Ar-H); 7,49 (s, 1H, Ar-H); 7,70 (d, J=7,5Hz, 1H, Ar-H); 7,99 (br s, 1H); 8,10-8,11 (m, 2H, Ar-H); 8,89 (d, J=4,5Hz, 2H, Ar-H)
4		3-[N-{4-(N,N-Dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metil]-piperidin-4-il}-amino]-benzamid	(400MHz, DMSO) 1,04 (t, J = 7Hz, 6H, CH ₃); 1,71-1,74 (m, 2H, CH ₂); 2,04-2,08 (m, 2H, CH ₂); 2,46 (s, 3H, CH ₃); 3,26-3,36 (m, 4H, NCH ₂); 3,53 (br s, 2H, NCH ₂); 3,91 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4,27 (br s, 1H, NCH); 4,58 (br s, 2H, NCH ₂); 6,64 (d, J=7,5Hz, 2H, Ar-H); 7,11 (d, J=7,5Hz, 1H, Ar-H); 7,19 (d, J=8Hz, 2H, Ar-H); 7,36 (br s, 1H); 7,44 (t, J=8Hz, 1H, Ar-H); 7,49 (s, 1H); 7,69-7,75 (m, 3H); 7,97 (br s, 1H)
5		3-[N-{4-(N,N-Dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(2-furil)-metil]-piperidin-4-il}-amino]-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,18 (br s, 6H, CH ₃); 1,64-1,73 (m, 2H, CH ₂); 2,30 (d, J = 13Hz, 2H, CH ₂); 3,22-3,30 (m, 2H, NCH ₂); 3,33-3,54 (m, 6H, NCH ₂); 4,37 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4,37-4,41 (m, 1H, NCH); 6,52 (d, J=3Hz, 1H, Ar-H); 6,70-6,71 (m, 1H, Ar-H); 6,79-6,81 (m, 2H, Ar-H); 7,20 (d, J=7,5Hz, 1H, Ar-H); 7,27-7,29 (m, 2H, Ar-H); 7,48-7,52 (m, 1H, Ar-H); 7,57 (d, J = 2Hz, 1H, Ar-H); 7,65 (s, 1H, Ar-H); 7,74 (d, J = 7Hz, 1H, Ar-H)
6		3-{N-[1-(4-Bróm-benzil)-piperidin-4-il]-N-[4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil]-amino}-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,18 (br s, 6H, CH ₃); 1,66-1,75 (m, 2H, CH ₂); 2,28 (d, J = 14Hz, 2H, CH ₂); 3,23-3,29 (m, 2H, NCH ₂); 3,33-3,52 (m, 6H, NCH ₂); 4,28 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4,37-4,43 (m, 1H, NCH); 6,79 (d, J = 8,5Hz, 2H, Ar-H); 7,21 (d, J = 9Hz, 1H, Ar-H); 7,29 (d, J = 7,5Hz, 2H, Ar-H); 7,41 (d, J = 7,5Hz, 2H, Ar-H); 7,48-

			7,52 (m, 1H, Ar-H); 7,57 (s, 1H, Ar-H); 7,64 (d, J=7,5Hz, 2H, Ar-H); 7,75 (d, J=7,5Hz, 1H, Ar-H)
7		3-{N-[4-(N,N-Diethyl-karbamoil)-fenil]-N-[1-(4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amino]-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,18 (br s, 6H, CH ₃); 1,71 (q, J=12Hz, 2H, CH ₂); 2,26 (d, J=13Hz, 2H, CH ₂); 2,35 (s, 3H, CH ₃); 3,22-3,51 (m, 8H, NCH ₂); 4,24 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4,38-4,40 (m, 1H, NCH); 6,79 (d, J = 8,5Hz, 2H, Ar-H); 7,21-7,37 (m, 7H, Ar-H); 7,49-7,53 (m, 1H, Ar-H); 7,58 (br s, 1H, Ar-H); 7,77 (d, J=9,5Hz, 1H, Ar-H)
8		3-[N-{4-(N,N-Diethyl-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(3-furil)-metil]-piperidin-4-il}-amino]-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,18 (br s, 6H, CH ₃); 1,63-1,74 (m, 2H, CH ₂); 2,31 (d, J = 14Hz, 2H, CH ₂); 3,18-3,24 (m, 2H, NCH ₂); 3,47 (br s, 4H, NCH ₂); 3,56 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂); 4,19 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4,35-4,43 (m, 1H, NCH); 6,57 (d, J = 2Hz, 1H, Ar-H); 6,79-6,81 (m, 2H, Ar-H); 7,20-7,22 (m, 1H, Ar-H); 7,29 (d, J=9Hz, 2H, Ar-H); 7,51 (t, J=8,5Hz, 1H, Ar-H); 7,58-7,62 (m, 2H, Ar-H); 7,74-7,76 (m, 2H, Ar-H).
9		3-[N-{4-(N,N-Diethyl-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(3-tienil)-metil]-piperidin-4-il}-amino]-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,19 (br s, 6H, CH ₃); 1,64-1,74 (m, 2H, CH ₂); 2,30 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3,23 (t, J=13Hz, 2H, NCH ₂); 3,40 (br s, 4H, NCH ₂); 3,53 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂); 4,32 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4,36-4,43 (m, 1H, NCH); 6,79 (d, J=8,5Hz, 2H, Ar-H); 7,20-7,22 (m, 2H, Ar-H); 7,29 (d, J=8,5Hz, 2H, Ar-H); 7,49-7,53 (m, 1H, Ar-H); 7,55-7,58 (m, 2H, Ar-H); 7,67 (d, J=2Hz, 1H, Ar-H); 7,75 (d, J=8,5Hz, 1H, Ar-H)

10		3-[N-{4-(N,N-Dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(2-piridil)-metil]-piperidin-4-il}-amino]-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,17 (br s, 6H, CH ₃); 1,84-1,86 (m, 2H, CH ₂); 2,31 (d, J=13Hz, 2H, CH ₂); 3,43-3,60 (m, 6H, NCH ₂); 3,63 (br s, 2H, NCH ₂); 4,48 (br s, 1H, NCH); 4,55 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 6,81-6,83 (m, 2H, Ar-H); 7,25-7,32 (m, 3H, Ar-H); 7,52-7,57 (m, 1H, Ar-H); 7,62-7,63 (m, 2H, Ar-H); 7,70-7,72 (m, 1H, Ar-H); 7,78-7,80 (m, 1H, Ar-H); 8,07-8,11 (m, 1H, Ar-H); 8,72-8,73 (m, 1H, Ar-H)
11		3-[N-{4-(N,N-Dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(3H-imidazol-4-il)-metil]-piperidin-4-il}-amino]-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,17 (br s, 6H, CH ₃); 1,80 (q, J=12Hz, 2H, CH ₂); 2,30 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3,31-3,48 (m, 6H, NCH ₂); 3,60 (d, J=11Hz, 2H, NCH ₂); 4,40-4,46 (m, 1H, NCH); 4,52 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 6,80 (d, J=8,5Hz, 2H, Ar-H); 7,21 (d, J=7,5Hz, 1H, Ar-H); 7,28 (d, J=9,5Hz, 2H, Ar-H); 7,50 (t, J=8,5Hz, 1H, Ar-H); 7,57 (s, 1H, Ar-H); 7,74 (d, J = 7,5Hz, 1H, Ar-H); 7,87 (s, 1H, Ar-H); 9,07 (s, 1H, Ar-H)
12		3-[N-{4-(N,N-Dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(2-tiazolil)-metil]-piperidin-4-il}-amino]-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,19 (br s, 6H, CH ₃); 1,76 (q, J=12Hz, 2H, CH ₂); 2,30 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3,36-3,49 (m, 6H, NCH ₂); 3,70 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂); 4,40-4,48 (m, 1H, NCH); 4,72 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 6,80 (d, J=8,5Hz, 2H, Ar-H); 7,24 (d, J=8,5Hz, 1H, Ar-H); 7,28-7,31 (m, 2H, Ar-H); 7,52 (t, J=8,5Hz, 1H, Ar-H); 7,59 (s, 1H, Ar-H); 7,76-7,78 (m, 2H, Ar-H); 7,93 (d, J=4Hz, 1H, Ar-H)

13		3-[N-{4-(N,N-Diethyl-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(2-tienil)-metil]-piperidin-4-il}-amino}-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,17 (br s, 6H, CH ₃); 1,63-1,74 (m, 2H, CH ₂); 2,30 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3,28 (t, J=14Hz, 2H, NCH ₂); 3,41 (br s, 4H, NCH ₂); 3,56 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂); 4,35-4,42 (m, 1H, NCH); 4,53 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 6,78 (d, J=9,5Hz, 2H, Ar-H); 7,11-7,13 (m, 1H, Ar-H); 7,18-7,21 (m, 1H, Ar-H); 7,25-7,31 (m, 3H, Ar-H); 7,47-7,51 (m, 1H, Ar-H); 7,57 (t, J=2Hz, 1H, Ar-H); 7,61 (d, J=6,5Hz, 1H, Ar-H); 7,74 (d, J=8,5Hz, 1H, Ar-H)
14		3-[N-{4-(N,N-Diethyl-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(3-piridil)-metil]-piperidin-4-il}-amino}-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,17 (br s, 6H, CH ₃); 1,79-1,88 (m, 2H, CH ₂); 2,29 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3,38-3,49 (m, 6H, NCH ₂); 3,62 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂); 4,41-4,49 (m, 1H, NCH); 4,62 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 6,80 (d, J=8,5Hz, 2H, Ar-H); 7,21 (d, J=8,5Hz, 1H, Ar-H); 7,28 (d, J=8,5Hz, 2H, Ar-H); 7,49 (t, J=8Hz, 1H, Ar-H); 7,57 (s, 1H, Ar-H); 7,73 (d, J=7,5Hz, 1H, Ar-H); 8,17-8,20 (m, 1H, Ar-H); 8,84 (d, J=8,5Hz, 1H, Ar-H); 8,98 (d, J=5,5Hz, 1H, Ar-H); 9,17 (s, 1H, Ar-H)
15		3-{N-[4-(N,N-Diethyl-karbamoil)-fenil]-N-[1-(4-klór-benzil)-piperidin-4-il]-amino}-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,17 (br s, 6H, CH ₃); 1,63-1,74 (m, 2H, CH ₂); 2,27 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3,24 (t, J=10Hz, 2H, NCH ₂); 3,30-3,52 (m, 6H, NCH ₂); 4,28 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4,35-4,43 (m, 1H, NCH); 6,78 (d, J=9,5Hz, 2H, Ar-H); 7,19-7,21 (m, 1H, Ar-H); 7,26-7,29 (m, 2H, Ar-H); 7,45-7,51 (m, 5H, Ar-H); 7,57 (d, J=2Hz, 1H, Ar-H); 7,74 (d, J=8,5Hz, 1H, Ar-H)

16		3-[N-{4-(N,N-Diethyl-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(1H-imidazol-2-il)-metil]-piperidin-4-il}-amino}-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,17 (br s, 6H, CH ₃); 1,80-1,91 (m, 2H, CH ₂); 2,31 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3,42-3,48 (m, 6H, NCH ₂); 3,64 (d, J=12Hz, 2H, NCH ₂); 4,42-4,48 (m, 1H, NCH); 4,73 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 6,81 (d, J=8,5Hz, 2H, Ar-H); 7,21 (d, J=9,5Hz, 1H, Ar-H); 7,29 (d, J=8,5Hz, 2H, Ar-H); 7,48-7,52 (m, 1H, Ar-H); 7,57 (s, 1H, Ar-H); 7,73-7,74 (m, 3H, Ar-H)
17		3-{N-[4-(N,N-Diethyl-karbamoil)-fenil]-N-[1-(4-metoksi-benzil)-piperidin-4-il]-amino}-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,17 (br s, 6H, CH ₃); 1,60-1,71 (m, 2H, CH ₂); 2,27 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3,17-3,23 (m, 2H, NCH ₂); 3,30-3,51 (m, 6H, NCH ₂); 3,79 (s, 3H, OCH ₃); 4,20 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4,34-4,40 (m, 1H, NCH); 6,76-6,79 (m, 2H, Ar-H); 6,97-7,00 (m, 2H, Ar-H); 7,18-7,20 (m, 1H, Ar-H); 7,25-7,28 (m, 2H, Ar-H); 7,36-7,38 (m, 2H, Ar-H); 7,47-7,51 (m, 1H, Ar-H); 7,55-7,56 (m, 1H, Ar-H); 7,73 (d, J=7,5Hz, 1H, Ar-H)
18		3-{N-[4-(N,N-Diethyl-karbamoil)-fenil]-N-[1-(4-fluor-benzil)-piperidin-4-il]-amino}-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,16 (br s, 6H, CH ₃); 1,62-1,68 (m, 2H, CH ₂); 2,28 (d, J=14Hz, 2H, CH ₂); 3,23 (t, J=13Hz, 2H, NCH ₂); 3,41-3,52 (m, 6H, NCH ₂); 4,27 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4,35-4,41 (m, 1H, NCH); 6,76-6,79 (m, 2H, Ar-H); 7,17-7,22 (m, 3H, Ar-H); 7,25-7,28 (m, 2H, Ar-H); 7,47-7,52 (m, 3H, Ar-H); 7,55-7,57 (m, 1H, Ar-H); 7,73 (d, J=7,5Hz, 1H, Ar-H)

19		3-[N-{4-(N,N-Diethyl-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(1H-pirrol-2-il)-metil]-piperidin-4-il}-amino]-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,20 (br s, 6H, CH ₃); 1,63-1,73 (m, 2H, CH ₂); 2,29 (d, J=13Hz, 2H, CH ₂); 3,18 (t J=13Hz, 2H, NCH ₂); 3,34-3,51 (m, 6H, NCH ₂); 4,25 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4,34-4,40 (m, 1H, NCH); 6,15-6,17 (m, 1H, Ar-H); 6,32-6,33 (m, 1H, Ar-H); 6,79 (d, J=8,5Hz, 2H, Ar-H); 6,82-6,89 (m, 1H, Ar-H); 7,20 (dd, J=1, 2Hz, 1H, Ar-H); 7,29 (d, J=9Hz, 2H, Ar-H); 7,51 (t, J=8Hz, 1H, Ar-H); 7,55-7,60 (m, 1H, Ar-H); 7,74-7,76 (m, 1H, Ar-H); 10,64 (br s, 1H)
20		3-[N-{4-(N,N-Diethyl-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)-metil]-piperidin-4-il}-amino]-benzamid	(400MHz, CD ₃ OD) 1,20 (br s, 6H, CH ₃); 1,67-1,72 (m, 2H, CH ₂); 2,31 (d, J=13Hz, 2H, CH ₂); 3,24 (t, J=13Hz, 2H, NCH ₂); 3,35-3,57 (m, 6H, NCH ₂); 3,68 (s, 3H, CH ₃); 4,32 (s, 2H, NCH ₂ Ar); 4,34-4,42 (m, 1H, NCH); 6,10-6,13 (m, 1H, Ar-H); 6,33-6,34 (m, 1H, Ar-H); 6,79-6,83 (m, 3H, Ar-H); 7,20-7,23 (m, 1H, Ar-H); 7,29 (d, J=9Hz, 2H, Ar-H); 7,51 (t, J=8Hz, 1H, Ar-H); 7,57-7,60 (m, 1H, Ar-H); 7,75 (dd, J=1, 8Hz, 1H, Ar-H),

Gyógyszerkészítmények

A találmány szerinti új vegyületeket alkalmazhatjuk orálisan, szublingválisan, intramuszkulárisan, szubkután, helyileg, intranazálisan, intraperitoneálisan, intratorakálisan, intravénásan, epidurális injekció formájában, intratekálisan, intracerebroventrikulárisan és az ízületekbe fecskendezve.

Előnyösnek az orális, intravénás vagy intramuszkuláris alkalmazási módot tartjuk.

A gyógyászati felhasználás során az alkalmazott dózisok természetesen különbözőek lehetnek a beadás módjától, a betegség súlyosságától, a páciens életkorától és testtömegétől, továbbá más tényezőktől függően, amelyeket a kezelőorvos normális körülmények között mérlegelni kénytelen, amikor egy adott páciens kezelése során meg kell határoznia az egyénre vonatkozó legmegfelelőbb adagolást és alkalmazást.

A találmány szerinti vegyületekből inert, gyógyszerészetileg elfogadható, szilárd vagy folyékony hordozókkal állíthatunk elő gyógyszerkészítményt. A szilárd gyógyszerforma lehet por, tableta, diszpergálható granulátum, kapszula, ostyatok és kúp.

A szilárd hordozó egy vagy több anyagból állhat, és ezek egyike vagy másika hígítószerként, ízjavító anyagként, szolubilizálószerként, lubrikánsként, szuszpendálószerként, kötőanyagként vagy a tableta szétesését elősegítő szerként, továbbá bevonatot képező anyagként is szolgálhat.

A poroknál a hordozó valamilyen finom eloszlású szilárd anyag, amely a finoman elporított hatóanyaggal keveréket képez. A tabletták esetében a hatóanyagot a szükséges kötési szilárdságot biztosító, megfelelő mennyiségű hordozóval keverjük össze, majd a porkeveréket a kívánt nagyságú és formájú tablettákká préseljük.

A kúpok előállításához alacsony olvadáspontú viaszt, zsírsav-gliceridek keverékét, továbbá kakaóvaját használunk, és úgy járunk el, hogy a kúpalapanyagot megömlesztjük, a hatóanyagot az ömledékben diszpergáljuk, például keveréssel, végül a homogén diszperziót megfelelő méretű formákba öntjük és hagyjuk lehűlni,

hogy megszilárduljon.

Megfelelő hordozók például az alábbiak: magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, laktóz, szacharóz, pektin, dextrin, keményítő, tragakantgyanta, metil-cellulóz, (karboxi-metil)-cellulóz-nátrium-só, egy alacsony hőmérsékleten olvadó viasz, kakaóvaj és hasonlóak.

A gyógyszerészetileg elfogadható sókra a korlátozás szándéka nélkül például a következőket adhatjuk meg: acetát, benzolszulfonát, benzoát, hidrogén-karbonát, hidrogén-tartarát, bromid, kalcium-acetát, kámforszulfonát, karbonát, klorid, citrát, dihidriklorid, edetát, ediszilát, esztolát, ezilát, fumarát, glukaptát, glukonát, glutamát, glikolil-arzanilát, hexil-rezorcínát, hidrabaminát, hidrobromid, hidroklorid, hidrox-naftoát, izetionát, laktát, laktobionát, malát, maleát, mandulasavas só, metánszulfonát, metil-bromid, metil-nitrát, metil-szulfát, mukonát, napszilát, nitrát, pamoát (embonát), pantotenát, foszfát/difoszfát, poligalakturonát, szalicilát, sztearát, szubacetát, szukcinát, szulfát, tannát, tartarát, teoklát, trietijodid és N,N'-dibenzil-etilén-diamin-só.

Gyógyszerészetileg nem elfogadható sók a találmány szerinti vegyületek sói közül például a hidrojodidok, perklorátok és tetrafluoro-borátok. A gyógyszerészetileg nem elfogadható sók előnyös fizikai és/vagy kémiai tulajdonságaik, például a kristályosságuk miatt nyerhetnek alkalmazást.

Előnyös gyógyszerészetileg elfogadható sók a hidrokloridok, szulfátok és hidrogén-tartarátok. A hidrokloridok és a szulfátok különösen előnyösek.

A gyógyszerkészítmény meghatározás értelmezésünk szerint vonatkozik a hatóanyagból valamilyen gyógyszerformákra is, például kapszula felhasználásával készített gyógyszerformákra is, amelyek más hordozókkal együtt vagy anélkül tartalmazzák a hatóanyagot, azt veszi körül a kapszulát képező hordozó, és így azzal egységet képez. Hasonlóképpen ide sorolandó az ostyatok is.

A tabletták, porok, ostyatokok és kapszulák orális alkalmazásra megfelelő, szilárd gyógyszerformák.

A folyékony gyógyszerkészítmények körébe tartoznak az oldatok, szuszpenziók és emulziók. Parenterális beadásra alkalmas folyékony gyógyszerkészítményre példaként említhetjük a hatóanyagok steril, vízzel vagy víz és propilén-glikol elegyével készített oldatait. Folyékony gyógyszerkészítményként előállíthatunk olyan gyógyszerformát is, amely vizes polietilén-glikollal készített oldat.

Az orális beadásra szánt vizes oldatokat úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot vízben feloldjuk, majd kívánt esetben megfelelő színezőanyagot, ízjavító szert, stabilizálószer és sűrítőanyagot adunk az oldathoz. Az orálisan alkalmazható vizes szuszpenziók előállításánál a finom eloszlású hatóanyagot viszkozus anyagokkal, például természetes vagy szintetikus mézgákkal, gyantákkal, metil-cellulózzal, (karboxi-metil)-cellulóz-nátrium-sóval vagy más, a gyógyszerkészítésben általánosan ismert szuszpendálószerrel együtt vízben diszpergáljuk.

Előnyösen a gyógyszerkészítmények egységnyi dózisokat tartalmazó gyógyszerformák. Ilyen esetben a készítményt egységekre osztott részek alkotják, és minden egység a megfelelő mennyiségű

hatóanyagot tartalmazza. Az egységnyi dózist tartalmazó gyógyszerforma lehet kiszerelt készítmény, ahol is egy-egy csomag különálló részekre osztva tartalmazza a készítmény meghatározott mennyiségét, ilyen például a kiszerelt tabletta, kapszula, por-ampulla vagy injekciós ampulla. Az egységnyi dózist tartalmazó készítmény lehet azonfelül egy kapszula, ostyatok vagy tabletta maga, vagy lehet megfelelő számú darab ezekből az itt felsorolt gyógyszerformákból.

Az itt következő részben a találmány szerinti vegyületekkel elvégzett biológiai vizsgálatokat ismertetjük.

In vitro kísérletek

Sejtenyészet

A) Klónozott humán μ -, δ - és κ -receptorokat expresszáló és neomicin-rezisztens humán 293S sejteket tenyésztünk 37 °C-on, 5% szén-dioxidot tartalmazó atmoszférában, rázólabdikokban, kalciummentes DMEM tápoldatban, amelynek az összetétele: 10% magzati borjúsérum (FBS), 5% szarvasmarha-borjúsérum (BCS), 0,1% Pluronic F-68 és 600 μ g/ml geneticin.

B) Egér- és patkányagyakat megmérünk, majd jéghideg, etilén-diamin-tetraecetsavat (EDTA, 2,5 mM) tartalmazó, foszfáttal pufferolt, 7,4 pH-jú fiziológiás nátrium-klorid-oldattal (PBS) megmosunk. Az agyakat ezután egy Polytron készüléket használva, jéghideg lízis-pufferoldattal [50 mM Tris, pH = 7,5; 2,5 mM EDTA; közvetlenül a felhasználás előtt α -toluolszulfonil-fluorid dimetil-szulfoxid-etanol oldószerkeleggyel készített 0,5 M törzsoldatából 0,5 mM koncentrációnak megfelelő mennyiség hozzáadva] egér esetében 15 másodpercig, patkány esetében 30 másodpercig

homogenizáljuk.

Membránpreparátum

A sejteket kiülepítjük, majd lízis-pufferoldatban [50 mM Tris, pH = 7,0; 2,5 mM EDTA; közvetlenül a felhasználás előtt 0,1 M etanolos törzsoldat formájában 0,1 mM koncentrációnak megfelelő mennyiségű α -toluolszulfonil-fluoridot (PMSF) adunk az oldathoz] újra felfuszpendáljuk, a szuszpenziót 15 percig jégen inkubáljuk, azután 30 másodpercig homogenizáljuk. Ezt követően a szuszpenziót 4 °C-on 1000 g-vel (max) 10 percig centrifugáljuk, a felülúszót jégen félretesszük, majd a pelletet ismét felfuszpendáljuk és a fent leírttal azonos módon újból centrifugáljuk. A két centrifugálás során kapott felülúszót egyesítjük, azután 46 000 g-vel (max) 30 percig centrifugáljuk. A kiülepedett részeket ezúttal is újból felfuszpendáljuk hideg Tris-pufferoldatban (50 mM Tris/Cl, pH = 7,0), ismételten centrifugáljuk a szuszpenziót, végül az így kapott pelletet membrán-pufferoldatban (50 mM Tris, 0,32 M szacharóz, pH = 7,0) szuszpendáljuk fel. Ebből a szuszpenzióból 1 ml térfogatú mintákat veszünk ki, ezeket polipropilén csövekben etanolos szárazjéggel lefagyasztjuk, majd felhasználásig -70 °C-on tároljuk. A fehérjekoncentrációt egy módosított Lowry-assay módszert alkalmazva, dodecilszulfát-nátrium-sóval (SDS) határozzuk meg.

Kötődési vizsgálatok

A membránpreparátumot 37 °C-ra felengedjük, majd jégre helyezve lehűtjük, háromszor egymás után átnyomatjuk egy 25-ös méretű injekciós tűn, végül mérési pufferoldattal [50 mM Tris, 3 mM magnézium-klorid, 1 mg/ml BSA (Sigma A-7888), pH = 7,4; az

oldatot 4 °C-on tároljuk, és miután egy 0,22 m szűrőn megszűrtük, közvetlenül a felhasználás előtt frissen hozzáadunk 5 µg/ml aprotinint, 10 µM besztatint és 10 µM diprotin A-t, ditiotreit (DTT) azonban nem tartalmazhat] meghígítjuk. 100 µl térfogatú adagokat mérünk ki 12 x 75 mm méretű, jéggel hűtött polipropilén csövekbe, amelyek 100 µl megfelelő radioligandumot és 100 µl különböző koncentrációjú, a vizsgálati anyagból készített oldatot tartalmaznak. A teljes kötődést (TB), illetve a nem specifikus kötődést (NS) 10 µM naloxon távollétében, illetve jelenlétében határozzuk meg. A csövek tartalmát örvénymozgású keverővel (vortex) összekeverjük, utána 25 °C-on 60-75 percig inkubáljuk, majd legalább 2 óra hosszáig 0,1%-os poli(etilén-imin)-nel előkezelt GF/B szűrőn (Whatman), vákuumot alkalmazva gyorsan megszűrjük, és a szűrőt csövenként számítva mintegy 12 ml jéghideg mosópuffer-oldattal [50 mM Tris, pH = 7,0; 3 mM magnézium-klorid] átmoszuk. A szűrőn visszamaradt radioaktivitást (dpm), miután a szűrőket 6-7 ml szcintillációs folyadékot tartalmazó miniküvetába helyezve legalább 12 órán át áztattuk, egy béta-számlálóban megmérjük. Ha a méréshez 96 kísérleti helyes titrálótálcát használunk, 96 helyes, előzőleg poli(etilén-imin)-nel kezelt szűrőtálcán végezzük a szűrést, majd egy-egy szűrőt háromszor 1 ml mosópufferoldattal átmosva, a tálcát szárítószekrényben, 55 °C-on, 2 óra hosszat szárítjuk. A szűrőtálca által visszatartott radioaktivitást kísérleti helyenként 50 µl MS-20 szcintillációs folyadék hozzáadása után, egy Top Count (Packard) készülékben határozzuk meg.

Funkcionális vizsgálatok

A vegyületek agonista hatásának megállapítása végett meg-

tárazzuk, hogy a vegyület-receptor komplex milyen mértékű aktivitást fejt ki a guanozin-trifoszfátnak (GTP) a receptorral összekapcsolt G-fehérjékhez való kötődésére. Ebben a vizsgálatban a GTP[γ]³⁵S radioindikátort a vizsgálati anyagokkal és a klónozott humán opioid receptorokat expresszáló HEK-293S sejtekből származó membránpreparátummal vagy a homogenizált patkány- és egéragyakkal hozzuk érintkezésbe, mivel az agonisták stimulálják a GTP[γ]³⁵S kötődését ezekhez a sejtmembránokhoz. A vegyületekre vonatkozó EC₅₀- és E_{max}-értékeket a dózis-hatás görbék alapján határozzuk meg. A delta-agonista naltrindollal elvégezve a vizsgálatot azt tapasztaltuk, hogy a dózis-hatás görbe jobbra tolódik el, ami megerősíti, hogy az agonista hatást a delta-receptorok közvetítik.

A tálcákat örvénymozgású keverővel (vortex) mozgatjuk, 60 percig szobahőmérsékleten inkubáljuk, azután az elegyeket egy Tomtec vagy Packard harvesztert alkalmazva, vízzel előkezelt Unifilters GF/B szűrőn megszűrjük, és a szűrőt 4 ml mosópufferoldattal [50 mM Tris, 4 mM magnézium-klorid, 50 mM nátrium-klorid, pH = 7,0] mossuk. A szűrőket 1 óra hosszat 55 °C-on szárítjuk, és kísérleti helyenként 65 μ l MS-20 szcintillációs folyadékot hozzáadva, egy TopCount (Packard) készülékben mérjük a radioaktivitást. A ligandum jelenléte okozta stimulációt (SB) a referencia agonista E_{max}-értékének %-ban fejezzük ki. A radio-ligandum kötődését stimuláló ligandumra vonatkozó EC₅₀-értékeket aktivitás alapértékben számítjuk ki. Az EC₅₀- és százalékos E_{max}-értékeket, valamint a szórást legalább három dózis-hatás görbe alapján kapott átlagból határozzuk meg.

GTP-kötődési vizsgálat patkányaggyal

A patkányagy-membránpreparátumot 37 °C-ra felengedjük, majd háromszor egymás után átnyomatjuk egy 25-ös méretű, tompa hegyű injekciós tűn, végül mérési pufferoldattal [50 mM Hepes, 20 mM nátrium-hidroxid, 100 mM nátrium-klorid, 1 mM EDTA, 5 mM magnézium-klorid, pH = 7,4; frissen hozzáadva 1 mM ditiotreit (DTT) és 0,1% BSA] meghígítjuk. Ezt követően még 120 μ M végső koncentrációnak megfelelő mennyiségű guanozin-difoszfátot (GDP) adunk a hígított membránpreparátumhoz, és egy titrálótálca lyukaiba 300 μ l térfogatú, 20 μ g membránfehérjét tartalmazó adagokat mérünk be, ezekhez lyukanként 100 000-130 000 dpm aktivitású (0,11-0,14 nM) GTP[γ]³⁵S radioindikátort adunk, majd 10 pontos dózis-hatás görbéket veszünk fel, hogy megállapítsuk az EC₅₀- és E_{max}-értékeket. Az alapértéknek megfelelő és a maximális stimulált kötődést 3 μ M SNC-80 távollétében, illetve jelenlétében határozzuk meg.

A mérési adatok feldolgozása

A specifikus kötődést (SB) úgy számítjuk ki, hogy a teljes kötődésre kapott értékből kivonjuk a nonspecifikus kötődés értékét: TB-NS, majd a különböző vizsgálati anyagok jelenlétében kapott specifikus kötődési értékeket a kontrol SB értékének százalékában fejezzük ki. Az IC₅₀-értékeket és az adott ligandumra érvényes Hill-koeficienst (n_H) a specifikusan kötött radioligandum leszorítására vonatkozóan logit ábrázolással szerkesztett görbe vagy illesztési programok — ilyenek például a következők: Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot és ReceptorFit — segítségével, míg a K_i értékeit a Cheng—Prussoff-egyenletből számítjuk ki. Minden egyes vizsgált ligandumra vonatkozóan legalább három leszorítási görbét vettünk fel, és ezekből végeztük el a számí-

tásokat, amelyek eredményeképpen megkaptuk az IC_{50} , K_i és n_H átlagait, valamint a szórást. A találmány szerinti vegyületek biológiai aktivitására vonatkozó adatokat a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat:

Biológiai adatok

Pld.	HDELTA (nM)			Patkányagy (nM)		Egéragy (nM)	
	IC_{50}	EC_{50}	% E_{Max}	EC_{50}	% E_{Max}	EC_{50}	% E_{Max}
1-20	0,155- -1,47	0,246- -11,643	86,24- -116,13	1,319- -146,254	39,687- -175,63	1,875- -342,917	27,893- -173,21

Receptor telítési kísérletek

Sejtmembránon elvégeztük a kötődési vizsgálatot a megfelelő radioligandum becsült K_d -értékeinek 0,2-5-szörös (ha a radioligandum mennyisége lehetővé tette, 0,2-10-szeres) koncentrációi mellett, és így meghatároztuk a radioligandumok K_d -értékeit. A radioligandumra vonatkozó specifikus kötődést pmol/mg membránfehérje egységekben fejeztük ki. Az egyes kísérletek során érvényes K_d - és B_{max} -értékeket egyoldali modell alkalmazásával, a specifikusan kötött (B) radioligandum mennyiségét a nM-ban kifejezett szabad radioligandum (F) mennyiségének függvényében ábrázolva, nemlineáris illesztéssel kapjuk.

Mechano-allodynia meghatározása Frey-teszt segítségével

A vizsgálatot mindig 8 és 16 óra között, a Chaplan és munkatársai (1994) által leírt módszert követve végeztük, ennek menete a következő: A patkányokat olyan plexiüveg ketrecekbe helyezzük, amelyeknek az alja dróthálóból készült, és így azon keresztül az állatok lába hozzáférhetővé válik, majd mintegy 10-15 perces hozzászokási periódust engedélyezünk. A vizsgálatokhoz a bal hátsó láb középső talprésze szolgál felületként, kikerülve a

kevésbé érzékeny talprészeket. A vizsgálat abból áll, hogy a talpat logaritmikusan növekvő merevségű (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51 és 15,14 g; Stoelting, Ill, USA) Frey-féle sörtesorozat egy-egy tagjával megérintjük. Ez az ingerlés mindig alulról, a hálósövésű aljzaton keresztül, a talpi felületre merőlegesen történik, olyan erővel, hogy a sörte nekifeszülve a talpnak kissé elhajoljon, az időtartama hozzávetőleg 6-8 másodperc. Pozitív a válasz, ha az állat a lábát hirtelen visszahúzza. Ugyancsak pozitív válaszként értékeljük, ha a sörte elvételekor az állat azonnal összerándul. A járkálást viszont kétértelmű válasznak fogadjuk el, ilyen esetben az ingerlést megismételjük.

A vizsgálat kivitelezése

Az állatokat a Freund-féle komplett adjuvánssal (FCA) kezelt csoportban a műtétet követő első napon vetjük alá a vizsgálatnak. Az 50%-os visszahúzási küszöböt Dixon (1980) eljárása szerint, az úgynevezett fel-le módszerrel határozzuk meg, így az ingerlést a sorozat közepén elhelyezkedő, 2,04 g merevségű sörtevel kezdjük. A következő ingerlést vagy a sorban felette, vagy a sorban alatta álló sörtevel végezzük. A haladás iránya attól függ, hogy az állat miként reagált az ingerre. A láb visszahúzásával járó válasz elmaradása esetén a kezdetben használt sörte által okozottnál erősebb ingerlést végzünk, ha pedig az állat a kezdetben alkalmazott ingerre a láb visszahúzásával reagál, a legközelebbi gyengébb ingerlésre alkalmas sörtét választjuk. Az optimális küszöb-megállapításhoz ezzel a módszerrel 6 válasz szükséges közvetlenül az 50%-os küszöb szomszédságában, és a számlálást akkor kezdjük, amikor az első ellentétes választ ta-

pasztaljuk, azaz a küszöböt első alkalommal léptük át. Azokban az esetekben, amikor a küszöb kívül esik az ingerlés tartományán, a 15,14-es (normális érzékenység) vagy 0,41-es (maximális fájdalomérzet) jelöléseket alkalmazzuk. A vizsgálat eredményeképpen kapott válaszokat táblázatba foglaljuk, amelyben X jelet kap az ingerre adott negatív válasz (nincs visszahúzás), és 0 jelet kap a pozitív válasz (van visszahúzás), majd az 50%-os visszahúzási küszöböt interpolációval állapítjuk meg, a következő képlet alapján:

$$50\text{-os küszöb} = 10^{(X_f + k\delta)} / 10\ 000$$

ahol a képletben X_f = az utolsóként alkalmazott Frey-féle sörte értéke (log egységekben); k = táblázatból vett érték (lásd Chaplan et al., 1994) a pozitív/negatív válaszok rendszeréből adódóan; és δ = az ingerek erőssége közötti átlagos különbség (log egységekben). Itt $\delta = 0,224$.

A Frey-féle küszöbértéket Chaplan és munkatársai (1994) szerint átalakítottuk a maximális pozitív hatás százalékában kifejezett értékévé (%MPE), ezt a számítást a következő egyenlet segítségével végeztük:

$$\%MPE = - \frac{\text{kezelt küszöb (g)} - \text{allodynia küszöb (g)}}{\text{kontroll küszöb (g)} - \text{allodynia küszöb (g)}} \times 100$$

A vizsgálati anyag beadása

A patkányok injekció formájában (szubkután, intraperitoneális vagy intravénás) vagy orálisan kapták a vizsgálati anyagot a Frey-teszt megkezdése előtt. A hatóanyag beadása és a vizsgálat megkezdése között eltelt időt a vizsgálati anyag sajátosságaitól függően változtattuk.

Writhing-teszt

A writhing-teszt néven ismert vizsgálati módszer abból áll, hogy egereknek intraperitoneálisan ecetsavat adunk be, ami abdominális görcsös összehúzódásokat, úgynevezett writhing-reflexet vált ki. Ennek az egész testre kiterjedő jellegzetes mozgássémának a gyakoriságát a fájdalomcsökkentő hatóanyagok beadása csökkenti, vagyis ha a megfigyelésünk ezt támasztja alá, akkor az illető kísérleti anyagot potenciálisan jó gyógyszerjelöltnek tekinthetjük.

A writhing-reflexként aposztrofált mozgásséma csak akkor nevezhető teljesnek és tipikusnak, ha megfigyelhetők a következő elemek: az állat nem változtatja a helyét; a hát alsó része kissé benyomott; plantáris nézetből mindkét láb megfigyelhető. Ebben a vizsgálatban a találmány szerinti vegyületek orálisan beadott 1-100 $\mu\text{mol/kg}$ -os dózisa a writhing-válasz szignifikáns gátlását okozzák.

i) Oldatok készítése

Ecetsav: 120 μl ecetsavat adunk 19,88 ml desztillált vízhez, aminek eredményeképpen 20 ml 0,6%-os ecetsavoldatot kapunk. Az oldatot örvénymozgású keverővel (vortex) összekeverjük, így készen áll arra, hogy befecskendezzük.

Vizsgálati anyag: Az előállított vegyületeket a legalkalmasabb vivőközegben, a standard eljárást követve oldjuk fel.

ii) Az oldatok beadása

A vizsgálati anyagot orálisan, valamint intraperitoneális (i.p.), szubkután (s.c.) vagy intravénás (i.v.) injekció formájában, a vegyület tulajdonságaitól függően a vizsgálat megkezdé-

se előtt 20, 30 vagy 40 perccel, az egerek átlagos testtömegére számítva 10 ml/kg mennyiségű oldatként adjuk be. Olyan esetben, amikor a centrálisan alkalmazott anyag hatását akarjuk vizsgálni, intraventrikulárisan (i.c.v.) vagy intratekálisan (i.t.) 5 μ l a beadott térfogat.

Az ecetsavat közvetlenül a vizsgálat megkezdése előtt, két helyen, az egerek átlagos testtömegére számítva 10 ml/kg mennyiségű oldatként, intraperitoneálisan (i.p.) fecskendezzük az állatokba.

iii) A teszt kivitelezése

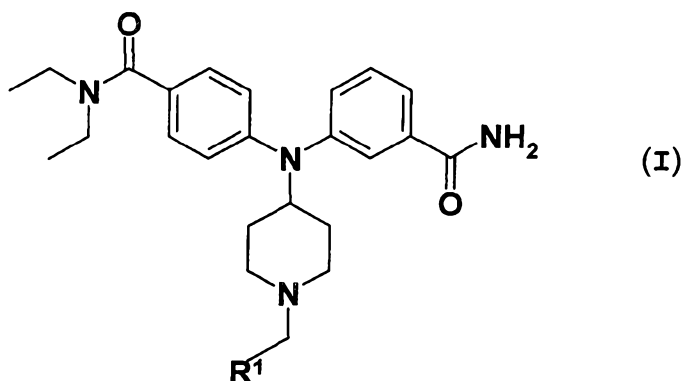
Az állatokat (egereket) 20 percig tartjuk megfigyelés alatt, és közben feljegyezzük a writhing-reflexnek nevezett görcsös mozgások számát, majd ezeket a kísérlet végén összesítjük. Az egyenként elkülönített egereket úgynevezett "cipősdoboz" ketrecekben, az alommal érintkezve tartjuk. Egyidejűleg általában 4 állattal végezzük a kísérletet, ezek közül egy állat kontrollként szolgál, a többi három pedig vizsgálati anyaggal kezelt.

A szorongás és a szorongáshoz hasonló indikáció esetére a hatásosságot a Geller—Seifter-féle conflict-tesztben, patkányokon állapítjuk meg.

A funkcionális gastrointesztinális zavarokra vonatkozó indikáció esetére a hatásosságot patkányokon, a szakirodalomban leírt vizsgálati módszert [S.V. Coutinho et al.: American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology **282**(2), G307-16 (2002)] követve állapítjuk meg.

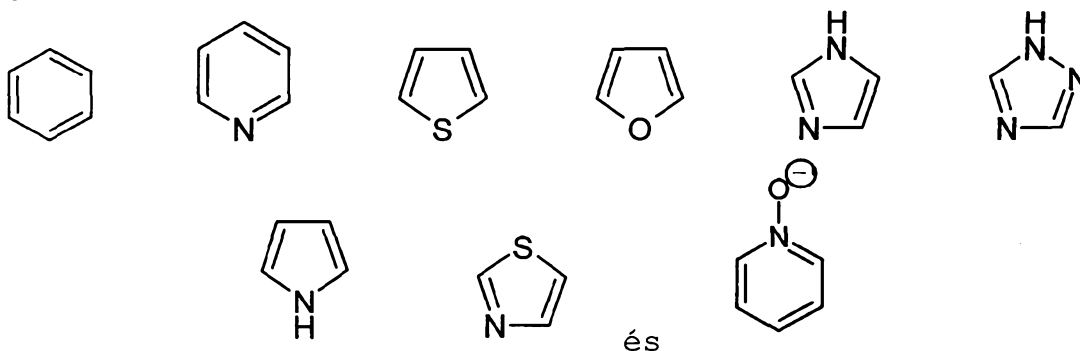
Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek — a képletben

R¹ jelentése a



képletekkel ábrázolható vegyületekből származtatható fenil-, piridil-, tienil-, furil-, imidazolil-, triazolil-, pirrolil-, tiazolil- vagy N-oxido-piridinil-csoport, amely csoportokban a benzolgyűrű vagy heteroaromás gyűrű mindentől függetlenül 1, 2 vagy 3 szubsztituenszt hordozhat, és a szubsztituensek egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-, nitro-, trifluor-metil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicsoport, valamint klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom közül kerülhetnek ki —

és sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

az R^1 szimbólum jelentésének megfelelő csoportban a benzolgyűrű vagy a heteroaromás gyűrű mindentől függetlenül 1, 2 vagy 3 szubsztituenszt hordozhat, és a szubsztituensek egymástól függetlenül metil- vagy trifluor-metil-csoport, valamint klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom közül kerülnek ki.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében az R^1 jelentésének megfelelő csoportban a benzolgyűrű vagy a heteroaromás gyűrű mindentől függetlenül egy metilcsoporttal szubsztituált.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R^1 jelentése fenil-, pirrolil-, piridil-, tienil- vagy furil-csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti

3-{N-(1-benzil-piperidin-4-il)-N-[4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil]-amino}-benzamid;

3-{N-[4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil]-N-[1-(2,4-diklór-benzil)-piperidin-4-il]-amino}-benzamid;

3-[N-{4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(4-piridil)-metil]-piperidin-4-il}-amino]-benzamid;

3-[N-{4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metil]-piperidin-4-il}-amino]-benzamid;

3-[N-{4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(2-furil)-metil]-piperidin-4-il}-amino]-benzamid;

3-{N-[1-(4-bróm-benzil)-piperidin-4-il]-N-[4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil]-amino}-benzamid;

3-{N-[4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil]-N-[1-(4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amino}-benzamid;

3-[N-{4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(3-furil)-metil]-piperidin-4-il}-amino]-benzamid;

3-[N-{4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(3-tienil)-metil]}-piperidin-4-il}-amino]-benzamid;

3-[N-{4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(2-piridil)-metil]}-piperidin-4-il}-amino]-benzamid;

3-[N-{4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(3H-imidazol-4-il)-metil]}-piperidin-4-il}-amino]-benzamid;

3-[N-{4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(2-tiazolil)-metil]}-piperidin-4-il}-amino]-benzamid;

3-[N-{4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(2-tienil)-metil]}-piperidin-4-il}-amino]-benzamid;

3-[N-{4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(3-piridil)-metil]}-piperidin-4-il}-amino]-benzamid;

3-{N-[4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil]-N-[1-(4-klór-benzil)-piperidin-4-il]-amino}-benzamid;

3-[N-{4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(1H-imidazol-2-il)-metil]}-piperidin-4-il}-amino]-benzamid;

3-{N-[4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil]-N-[1-(4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amino}-benzamid;

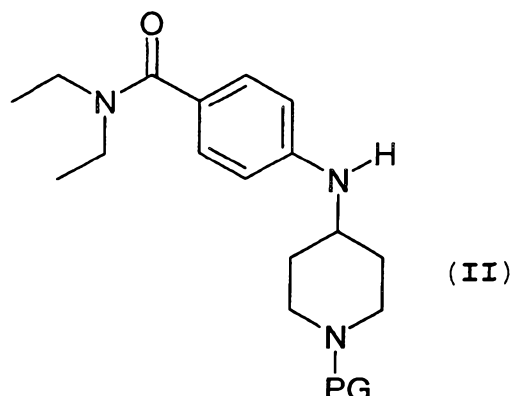
3-{N-[4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil]-N-[1-(4-fluor-benzil)-piperidin-4-il]-amino}-benzamid;

3-[N-{4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(1H-pirrol-2-il)-metil]}-piperidin-4-il}-amino]-benzamid; és

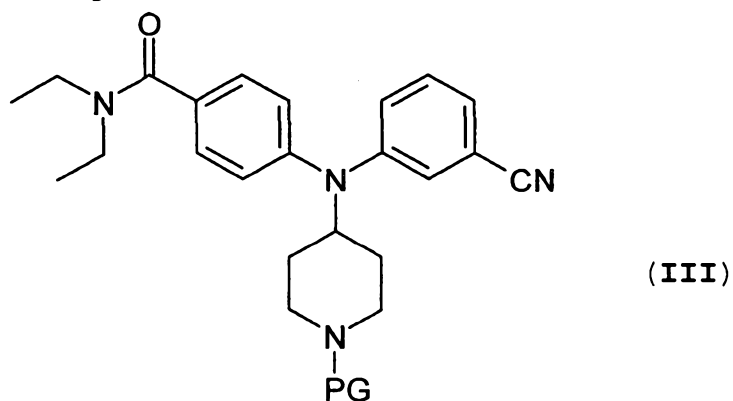
3-[N-{4-(N,N-dietil-karbamoil)-fenil}-N-{1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)-metil]}-piperidin-4-il}-amino]-benzamid.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek hidroklorid-, dihidroklorid-, szulfát-, tartarát-, bisz(trifluor-acetát)- vagy citrátsó formájában.

7. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy

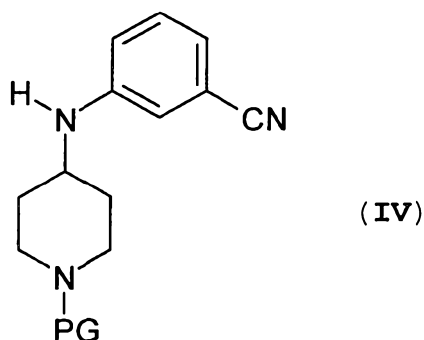


általános képletű vegyületet — amely képletben PG jelentése egy uretánt képező védőcsoport, például (terc-butoxi)-karbonil- vagy (benzil-oxi)-karbonil-csoport (Boc vagy CBZ) vagy benzil- vagy szubsztituált benzilcsoport, például 2,4-dimetoxi-benzil-csoport — valamilyen palládiumkatalizátort, például [trisz-(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)] $[Pd_2(dba)_3]$ komplexet alkalmazva, bázis, például nátrium-(terc-butylát) jelenlétében 3-bróm-benzonitrillel egy

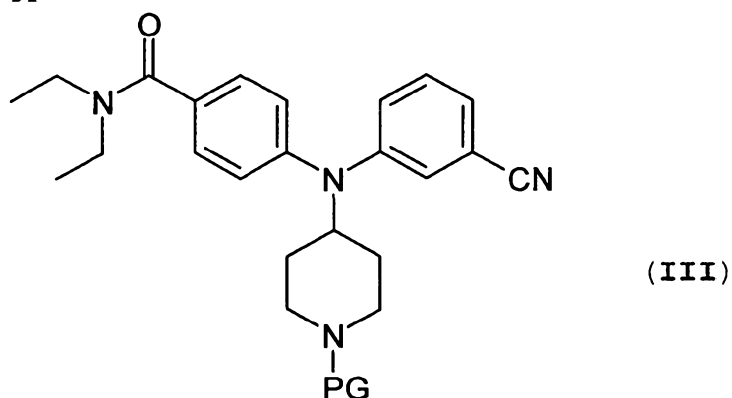


általános képletű vegyületté reagáltatunk, majd a szokásos módon eltávolítjuk a védőcsoportot, és az így kapott köztiterméket egy R^1 -CHO általános képletű vegyülettel redukatív körülmények között a megfelelő (I) általános képletű vegyületté alkilezzük.

8. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy



általános képletű vegyületet — amely képletben PG jelentése egy uretánt képező védőcsoport, például (terc-butoxi)-karbonil- vagy (benzil-oxi)-karbonil-csoport (Boc vagy CBZ) vagy benzil- vagy szubsztituált benzilcsoport, például 2,4-dimetoxi-benzil-csoport — valamilyen palládiumkatalizátort, például [trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)] $[Pd_2(dba)_3]$ komplexet alkalmazva, bázis, például nátrium-(terc-butylát) jelenlétében 4-bróm-N,N-diethyl-benzamiddal egy



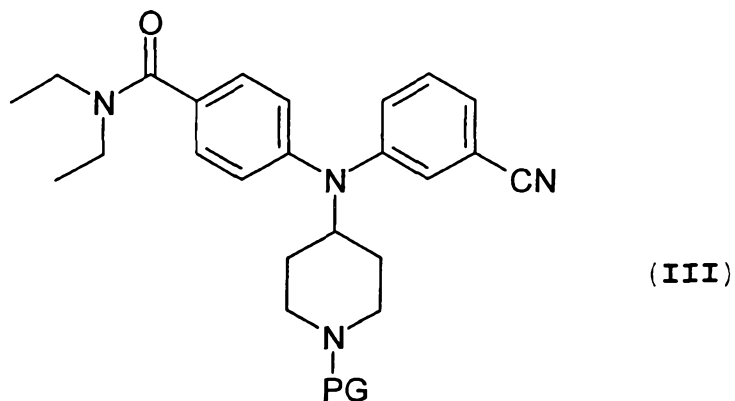
általános képletű vegyületté reagáltatunk, majd a szokásos módon eltávolítjuk a védőcsoportot, és az így kapott köztiterméket egy R^1 -CHO általános képletű vegyülettel redukzív körülmények között a megfelelő (I) általános képletű vegyületté alkilezzük.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek gyógyászatban való alkalmazásra.

10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása fájdalom, szorongás vagy funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek kezelésére használható gyógyszerkészítmények előállítására.

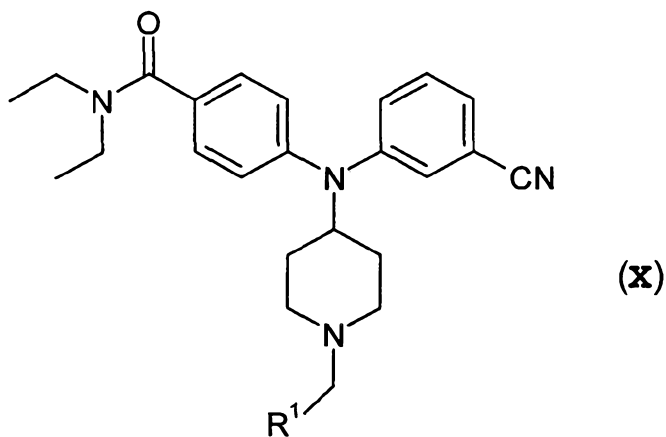
11. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy 1. igény-pont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva.

12. A



általános képletű vegyületek, amelyek képletében PG jelentése egy uretánt képező védőcsoport, például (terc-butoxi)-karbonil- vagy (benzil-oxi)-karbonil-csoport (Boc vagy CBZ) vagy benzil- vagy szubsztituált benzilcsoport, például 2,4-dimetoxi-benzil-csoport.

13. A



általános képletű vegyületek, amelyek képletében R¹ jelentése fenil-, piridil-, tienil-, furil-, imidazolil-, triazolil-, pirrolil-, tiazolil- vagy N-oxido-piridinil-csoport.

A meghatalmazott:


Ráthonyi Zoltán

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