

K I V O N A T

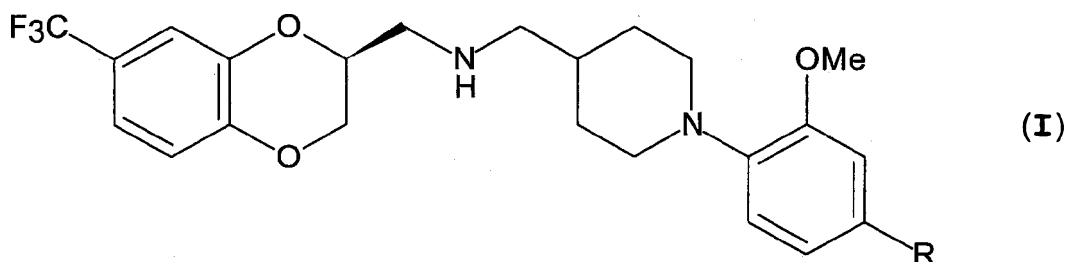
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5-HT-receptorokhoz affinitással rendelkező N-[(benzo-dioxanil)-

-metil]-N-[(4-piperidil)-metil]-amin-származékok

előállítására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazások.

A találmány tárgyát az



általános képletű vegyületek — ahol R hidrogén- vagy fluoratom — és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, előállításuk és depresszió, nyugtalanság, pszichózisok, Parkinson-kór, elhízás, hipertenzió, Tourette szindróma, szexuális rendellenességek, gyógyszerfüggőség, gyógyszer visszavétel, értelmi zavarok, Alzheimer-kór, agykori elbutulás, rögeszmés-kényszeres viselkedés, pánik rohamok, étkezési rendellenességek, anorexia, kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris rendellenességek, migrén, nem inzulin függő diabetes mellitus, hiperglikémia, székrekedés, aritmia, neuroendokrin rendszeri rendellenességek, stressz, prosztata hipertrófia, gyógyszer által kiváltott extrapiramidális tünetek és görcsök kezelésére való alkalmazásuk képezik.

A találmány tárgya továbbá a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is kiterjed.

PK

5-HT-receptorokhoz affinitással rendelkező N-[(benzo-dioxanil)-

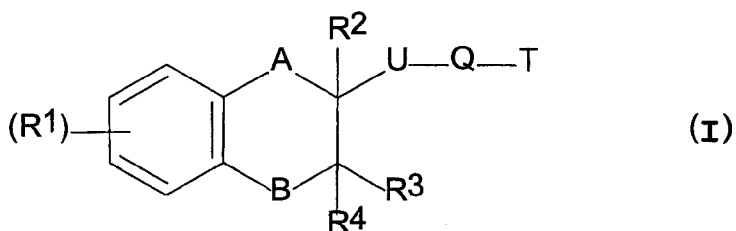
-metil]-N-[(4-piperidil)-metil]-amin-származékok

előállítására és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk

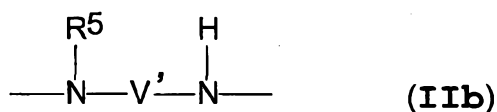
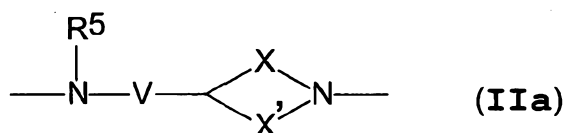
A találmány tárgyát olyan új terápiás ágensek képezik, amelyek affinitással rendelkeznek az 5-HT_{1A} és/vagy α_1 és/vagy D₂ receptorokhoz, ezek előállítására szolgáló eljárások, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és ezek alkalmazása központi idegrendszeri rendellenességek, például depresszió, nyugtalanság, pszichózisok (például skizofrénia), tardiv dyskinesia, Parkinson-kór, elhízás, hipertónia, Tourette szindróma, szexuális működési zavar, gyógyszerfüggőség, gyógyszer visszaélés, értelmi zavarok, Alzheimer-kór, agykori elbutulás, rögeszmés-kényszerképzetes viselkedés, pánik-rohamok, étkezési rendellenességek és anorexia, kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris rendellenességek, migrén, nem inzulin függő diabetes mellitus, hiperglikémia, székrekedés, aritmia, neuroendokrin rendszeri rendellenességek, stressz, prosztatata hipertrófia, gyógyszer által kiváltott extrapiramidális szimptómák és görcsök kezelésére.

A WO93/17017 számú szabadalmi iratban leírtak [(benzodioxanil-, benzofuranil- és benzopiranil)-alkil-amino]-alkil szubsztituált 2-pirimidinil-vegyületeket, amelyeknek érszűkítő hatásuk van. Ezen vegyületek alkalmazását igényelték értágulós esetek kezelésekor.

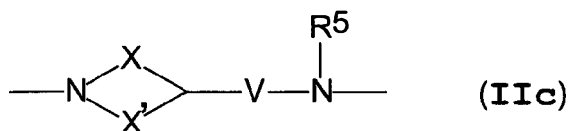
A WO 95/07274 számú szabadalmi iratban az



általános képletű vegyületeket és gyógyszerészetileg elfogadható sóikat — amely képletben A jelentése metiléncsoport vagy oxigénatom; B jelentése metiléncsoport vagy oxigénatom; és g értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4; R^1 jelentése halogénatom, adott esetben szubsztituált alkil-, adott esetben szubsztituált alkoxi- adott esetben szubsztituált alkil-tio-, hidrox-, aciloxi-, hidrox-metil-, ciano-, alkanoil-, alkoxi-karbonil-, adott esetben N-szubsztituált-karbamoil-, karbamoil-metil-, szulfamoil- vagy szulfamoil-metil-csoport, adott esetben egy vagy két alkil-csoporttal szubsztituált amino-csoport, vagy két szomszédos R^1 csoport azokkal a szénatomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, egy kondenzált benzo-gyűrűt képez; R^2 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy alkoxi-csoport; R_3 és R_4 azonosak vagy különbözők, jelentésük hidrogénatom vagy alkil-csoport; U jelentése adott esetben egy vagy több alkil-csoporttal szubsztituált alkilén-lánc; Q jelentése



vagy

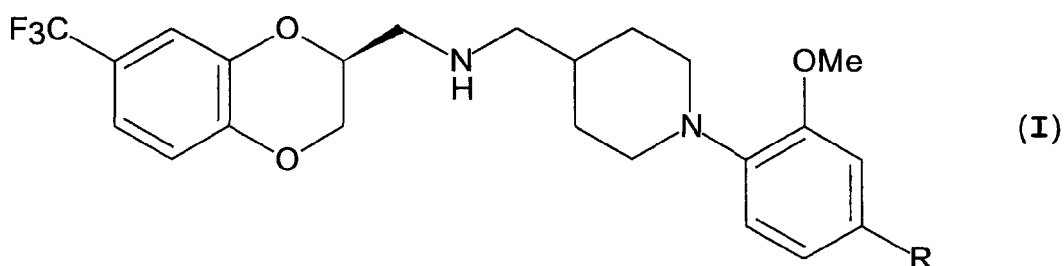


általános képletű kétértékű csoport, amelyben V jelentése kötés vagy adott esetben egy vagy több alkil-csoporttal szubsztituált alkilén-lánc; VN jelentése adott esetben egy vagy több alkil-csoporttal szubsztituált alkilén-lánc; X jelentése kötés vagy alkilén-lánc; és X' jelentése alkilén-lánc, azzal a fenntartás-

sal, hogy a szénatomok összes száma X-ben és X'-ben 3 vagy 4; R₅ jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport; és T jelentése adott esetben szubsztituált olyan aromás csoport, amely egy adott esetben egy vagy több nitrogénatomot tartalmaz, azzal fenntartással, hogy T jelentése 2-pirimidinil-csoporttól eltérő, ha A jelentése oxigénatom — közlik mint központi idegrendszeri rendellenességek, például depresszió, nyugtalanság, pszichózisok (például skizofrénia), tardiv dyskinesia, Parkinson-kór, elhízás, hipertenzió, Tourette szindróma, szexuális működési zavar, gyógyszerfüggőség, gyógyszer visszavétel, értelmi zavarok, Alzheimer-kór, aggkori elbutulás, rögeszmés-kényszerképzetes viselkedés, pánik-rohamok, étkezési rendellenességek és anorexia, kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris rendellenességek, migrén, nem inzulin függő diabetes mellitus, hiperglikémia, székrekedés, aritmia, neuro-endokrin rendszeri rendellenességek, stressz, prosztata hipertrófia, és görcsök kezelésében alkalmazható vegyületeket.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a WO 95/07274 számú szabadalmi irat általános meghatározásba eső, de specifikusan meg nem nevezett vagy példával nem szemléltetett bizonyos vegyületek jobb aktivitást és úgyszintén jobb szelektivitást mutatnak a WO 95/07274 számú szabadalmi iratban példával szemléltetett vegyületekhez képest.

A találmány olyan



általános képletű vegyületeket — beleértve ezek gyógyszerészeti-
leg elfogadható sóit is — bocsát rendelkezésre, amelyek képle-
tekben R jelentése hidrogénatom vagy fluoratom.

A találmány szerinti specifikus vegyületek az

(S)-(-)-N-([1-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-4-piperidil]-metil)-N-
-([7-(trifluor-metil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il]-metil)-
-amin és az

(S)-(-)-N-([1-(2-metoxi-fenil)-4-piperidil]-metil)-N-([7-(trifluor-
-metil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il]-metil)-amin és

gyógyszerészetiileg elfogadható sóik.

A találmány szerinti vegyületek előnyösebbek a szakterületen
ismert vegyületeknél receptor-kötési vizsgálatokban mutatott
szelektivitásuk és kiváló orális hatásuk miatt.

Az (I) általános képletű vegyületek léteznek gyógyászatilag
elfogadható savakkal képzett sókként. Példák az ilyen sókra
hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, metánszulfonátok, nit-
rátok, maleátok, acetátok, citrátok, fumarátok, tartarátok
[például (+)-tartarátok, (-)-tartarátok vagy ezek elegyeit tar-
talmazó racém keverékek], szukcinátok, benzoátok és aminosavak-
kal, például glutaminsavval képzett sók. Az (I) általános képle-
tű vegyületek és sóik szolvátok (például hidrátok) formájában is
lehetnek.

Bizonyos (I) általános képletű vegyületek és sóik egynél több
kristályformában létezhetnek, és a találmány tárgyát képezi min-
den kristályforma és ezek keverékei. Bizonyos (I) általános kép-
letű vegyületek és sóik szolvátok, például hidrátok formájában
is létezhetnek, és a találmány tárgyát képezi minden szolvát és

ezek keverékei is.

A találmány tárgyát képezik egy (I) általános képletű vegyület vagy sója terápiásan hatásos mennyiségét gyógyszerészetileg elfogadható hígítóval vagy hordozóval együtt tartalmazó gyógyszerkészítmények is.

Az alábbiakban használt aktív vegyület kifejezés az (I) általános képletű vegyületet vagy sóját jelenti. Terápiás alkalmazásban az aktív vegyület orálisan, rektálisan, parenterálisan vagy helyileg, előnyösen orálisan adható be. Tehát a találmány szerinti terápiás készítmények lehetnek orális, rektális, parenterális vagy helyi beadásra szánt bármilyen ismert gyógyszerkészítmény formában. Ilyen készítményekben való alkalmazásra megfelelő gyógyszerészetileg elfogadható hordozók a gyógyszerészet területén jól ismertek. A találmány szerinti készítmények 0,1-99 tömeg % aktív vegyületet tartalmazhatnak. A találmány szerinti készítményeket általában egységdózis formában állítjuk elő. Előnyösen a hatóanyag az egység dózisa 1-500 mg. A készítmények előállításánál használt segédanyagok a gyógyszerészet területén ismert segédanyagok.

A találmány szerinti előnyös készítmények az orális adagolásra szánt készítmények és ezek, az ilyen beadásra szánt ismert gyógyszer formák, például tabletták, kapszulák, szirupok és vizes vagy olajos szuszpenziók. Ezeknek a készítményeknek az előállításnál használt segédanyagok a gyógyszerészet területén ismert segédanyagok. A tabletták az aktív vegyület egy inert hígítószerrel, például kalcium-foszfáttal, szétesést segítő szerek jelenlétében, például kukoricakeményítő és síkosító szerek, pél-

dául magnézium-sztearát jelenlétében való összekeverésével, és a keverék ismert módon végzett tablettázásával állíthatók elő. A tabletták a szakember számára ismert módon formulázhatók, hogy a találmány szerinti vegyületek elnyújtott kibocsátását eredményezze. Az ilyen tabletták kívánt esetben bélben oldódó bevonatokkal láthatók el ismert módszerekkel, például cellulóz-acetát-ftalát alkalmazásával. Hasonlóképpen, az aktív vegyületet hozzáadott segédanyagokkal vagy anélkül tartalmazó kapszulák, például kemény vagy lágy zselatin kapszulák a szokásos módon állíthatók elő, és kívánt esetben bélben oldódó bevonatokkal láthatók el esetben ismert módon. A tabletták és kapszulák mindegyike szerint 1-től 500 mg aktív vegyületet tartalmazhat. Orális adagolásra szánt egyéb készítmények például az aktív vegyületet vízben nem toxikus szuszpendáló szer például nátrium-(karboxi-metil)-cellulóz jelenlétében tartalmazó vizes szuszpenzió, és a találmány szerinti vegyületet alkalmas növényi olajban, például földimogyoró olajban tartalmazó olajos szuszpenziók.

Az aktív vegyület granulákká formálható további segédanyagok hozzáadásával vagy anélkül. A granulákat a paciens közvetlenül beveheti, vagy bevétel előtt egy alkalmas folyékony hordozó (például víz) adható hozzá. A granulák tartalmazhatnak szétesést elősegítő anyagokat (például egy savból és egy karbonát vagy hidrogén-karbonát sóból formált pezsgő keveréket), hogy elősegítsék a folyékony közegben való diszpergálódását.

A találmány szerinti rektális beadásra alkalmas készítmények az ilyen beadásra ismert gyógyszerészeti formák, például kakaóvaj és polietilén-glikol alapokkal készült kúpok.

A találmány szerinti perentális beadásra alkalmas készítmények az ilyen beadásra ismert gyógyszerészeti formák, például steril szuszpenziók vagy steril oldatok alkalmas oldószerben.

A helyi beadásra szánt készítmények olyan mátrixot tartalmazhatnak, amelyben a találmány szerinti farmakológiailag aktív vegyületek úgy vannak diszpergálva, hogy a vegyületek érintkezésben vannak a bőrrel a vegyületek transzdermálisan való beadása érdekében. Alkalmas transzdermális készítmény előállítható a gyógyszerészetileg aktív vegyületnek egy helyi alkalmazású hordozóval, például egy ásványi olajjal, petrolátummal és/vagy egy viasszal, például paraffinviasszal vagy méhviasszal egy potenciális transzdermális gyorsítóval, például dimetil-szulfoxiddal vagy propilén-glikollal együtt való összekeverésével. Más módszer szerint az aktív vegyületek egy gyógyszerészetileg elfogadható krémekben vagy kenőcs-alapban diszpergálhatók. A helyi alkalmazású formában lévő aktív vegyület mennyiségének olyannak kell lennie, hogy a vegyület terápiásan hatékony mennyiségét leadja az alatt az idő alatt, amíg a helyi alkalmazású formájú készítmény a bőrön van.

A találmány szerinti vegyületek beadhatók még folyamatos infúzióval vagy külső forrásból, például intravénás infúzióval vagy a testbe helyezett vegyület-forrásból. Belső források lehetnek beültetett tárolók, amelyek tartalmazzák az infundálandó vegyületet, amely folyamatosan adódik le például ozmózissal, vagy implantátumok, amelyek lehetnek (a) folyadékok, például például egy nagyon gyengén vízzoldható formájában, például dodekanoát só vagy észter formájában lévő infundálandó vegyület-

nek egy gyógyszerészetileg elfogadott olajjal készített szuszpenziója vagy oldata vagy (b) szilárd anyagként implantált hordozó, például az infundálandó vegyület részére alkalmas szintetikus gyanta vagy viaszos anyag formájában. A hordozó lehet egyetlen darab, amely a vegyület egészét tartalmazza, vagy lehet több darabból álló sorozat, amelyek mindegyike a leadandó vegyület egy részét tartalmazza. A belső forrásban lévő aktív vegyület mennyiségének olyannak kell lennie, hogy a terápiásan hatá-
sos mennyiség hosszú időszak alatt beadásra kerüljön.

Egyes formázások esetén előnyös lehet a találmány szerinti vegyületeket nagyon kis méretű részecskék formájában alkalmazni, amilyeneket például fluid energiás őrléssel kaphatunk.

A találmány szerinti készítményekben az aktív vegyület kívánt esetben más kompatibilis farmakológiailag aktív alkotórészekkel is lehet társítva.

Egy (I) általános képletű vegyület vagy sója terápiásan hatá-
sos mennyiségét tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmazhatók emberben depresszió, nyugtalanság, pszichózisok (például skizofrénia), tardiv dyskinesia, Parkinson-kór, elhízás, hipertenzió, Tourette szindróma, szexuális rendellenesség, gyógyszerfüggőség, gyógyszer visszavétel, értelmi zavarok, Alzheimer-kór, aggkori elbutulás, rögeszmés-kényszerképzetes viselkedés, pánikrohamok, étkezési rendellenességek, anorexia, kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris rendellenességek, migrén, nem inzulin függő diabetes mellitus, hiperglikémia, székrekedés, aritmia, neuroendokrin rendszeri rendellenességek, stressz, prosztata hipertrófia, gyógyszer által kiváltott extrapiramidális szimptómák és

görcsök kezelésére. Bár a beadott aktív vegyület mennyisége ilyen kezelésben számos tényezőtől, például a beteg korától, az állapot súlyosságától és orvosi múltjától, és mindig a kezelő orvos megítélésétől is függ, a naponta beadott aktív vegyület mennyisége 1-től 1000 mg-ig, előnyösen 5-től 500 mg-ig terjedő tartományban van egyszeri dózisban vagy megosztott dózisokban adva egyszer vagy többször a nap folyamán.

Az (I) általános képletű vegyület azon képességét, hogy 5-hidroxi-triptamin (5-HT) receptorokkal kölcsönhatásba lép, a következő vizsgálattal szemléltettük, amely meghatározza a vegyület azon képességét, hogy in vitro gátolja a triciált ligandum kötődését 5-HT receptorokhoz és különösen 5-HT_{1A} receptorokhoz.

150-250 g közötti testtömegű hím Charles River CD patkányok agyából származó hippokampális szövetet homogenizáltunk jéghideg 50 mM Tris-HCl pufferben (pH 7,7; 25 °C-on mérve; 1:40 tömeg/térfogat) és 30,000 g-nál 4 °C-on 10 percig centrifugáltuk. Az üledéket újra homogenizáltuk ugyanebben a pufferben, majd 37 °C-on 10 percig inkubáltuk, és 30,000 g-nél 4 °C-on 10 percig centrifugáltuk. A végső üledéket újra szuszpendáltuk 4 mM kalcium-kloridot 0,1 % L-aszkorbinsavat és 10 µM pargilin-hidrokloridot tartalmazó 50 mM Tris-HCl pufferben (pH 7,7) (6,25 mg, nedvesen mért szövet/ml), és azonnal felhasználtuk a kötési vizsgálatnál. A szuszpenzió alikvot részeit (400 µl; 2,5 mg nedves szövet/cső) adagoltuk a ligandot (50 µl; 2 nM) és desztillált vizet (50 µl; teljes kötés) vagy 5-HT-t (50 µl; 10µM; nem specifikus teljes kötés) vagy vizsgálati anyagot (50 µl; egyszeri 10⁻⁶ M koncentrációnál vagy tízszer 10⁻¹¹-10⁻³ M koncentráció tartományban)

tartalmazó csövekbe. A ligandum [^3H] 8-hidroxi-2-(dipropil-amino)-tetralin ([^3H] 8-OH-DPAT) volt, és az elegyet 25 °C-on 30 percig inkubáltuk mielőtt az inkubálást gyors szűréssel befejeztük.

A szűrleteket jéghideg Tris-HCl pufferral mostuk és megszáritottuk. A szűrleteket ampullákba töltöttük, szcintillációs folyadékot adtunk hozzá, és a radioaktivitást folyadékszcintillációs számlálással határoztuk meg. A triciált ligandum specifikus kötésének százalékos változását a vizsgált vegyület egyszeri koncentrációjára (10^{-6}) számoltuk. Utána változási görbéket készítettünk a vegyületek koncentrációtartományában azokra a vegyületekre, amelyek ≥ 50 %-ban változtatták a triciált ligandum specifikus kötését 10^{-6} M-nál. Azt a koncentrációt, amely a specifikus kötés 50 %-os gátlását eredményezte (IC_{50}), ezekből a görbékéből kaptuk meg. A K_i gátlási együtthatót a következő képlet alkalmazásával számítottuk ki:

$$K_i = \frac{\text{IC}_{50}}{1 + [\text{ligandum}] / K_D}$$

amely képletben [ligandum] az alkalmazott triciált ligandum koncentrációja, és K_D a ligandum disszociációs egyensúlyi állandója.

Az (I) általános képletű vegyületeknek az a képességét, hogy kölcsönhatásba lépnek adrenoceptor kötőhelyekkel, a következő vizsgálattal szemléltettük, amely meghatározza a vegyületeknek azt a képességét, hogy in vitro gátolják triciált ligandum kötődését adrenoceptorokhoz és különösen α_1 -adrenoceptorokhoz.

150-250 g közötti testtömegű hím Charles River CD patkányok agyából származó teljes kortikális szövetet jéghideg 50 mM Tris-HCl-ben, pH 7,6-en, homogenizáltunk (25 °C-on 1:40 tömeg/térfogat) és 1 000 g-nél 4 °C-on 10 percig centrifugáltuk. A felül úszót

30 000 g-nél 4 °C-on 10 percig centrifugáltuk. Az üledéket újra homogenizáltuk 50mM Tris-HCl-ben pH 7,6-nál (1:40 tömeg/térfor-
gat), és 30 000 g-nél 4 °C-on 10 percig centrifugáltuk. A végső
üledéket újra szuszpendáltuk 50 mM Tris-HCl-ben pH 7,6-nál (12,5
mg nedvesen mért szövet/ml), és azonnal felhasználtuk a kötési
vizsgálatban. A szuszpenzió alikvot részeit (400 µl; 5 mg tömegű
nedves szövet/cső) adagoltuk a ligandumot (50 µl; 0,1 nM) és
desztillált vizet (50 µl; teljes kötés) vagy fentolamint (50 µl;
5µM; nem specifikus kötés) vagy a vizsgált anyagot (50 µl; egy-
szeri koncentráción 10^{-6} M vagy tízszer 10^{-11} – 10^{-3} M koncentráció
tartományban) tartalmazó csövekbe. A ligandum [7-metoxi³H]-
-prazosin volt, és az elegyet 30 °C-on inkubáltuk 30 percen ke-
resztül, mielőtt az inkubálást gyors szűréssel befejeztük.

A szűrleteket jéghideg Tris-HCl pufferrel mostuk, és megszá-
rítottuk. A szűrleteket ampullákba töltöttük, szcintillációs fo-
lyadékot adtunk hozzá, és a radioaktivitást folyadékszcintillá-
ciós méréssel határoztuk meg. A triciált ligandum specifikus kö-
tődésének százalékos változását a vizsgált vegyület egyszeri
koncentrációjára számoltuk ki. Utána elkészítettük a változási
görbéket a vegyületek koncentrációtartományában azokra a vegyü-
letekre, amelyek ≥ 50 %-ban változtatták a triciált ligandum spe-
cifikus kötését 10^{-6} M-nál. Azt a koncentrációt, amely a specifi-
kus kötés 50 %-os gátlását eredményezi (IC_{50}), a görbéből kaptuk
meg. A K_i gátlási együtthatót azután a következő képlet alkalma-
zásával számoltuk ki:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [\text{ligandum}] / K_o}$$

amely képletben [ligandum] a használt triciált ligandum koncentrációja, és K_D a ligandum disszociációs egyensúlyi állandója.

Az (I) általános képletű vegyületek azon képességét, hogy kölcsönhatásba lépnek dopamin-receptorokkal, a következő vizsgálattal szemléltettük, ami meghatározza a vegyületek azon képességét, hogy *in vitro* gátolják a triciált ligandum kötődését dopamin-receptorokhoz és különösen D_2 -dopamin-receptorokhoz.

140-250 g közötti testtömegű hím Charles River CD patkányok agyából származó striális szövetet jéghideg 50 mM Tris-HCl pufferben homogenizáltuk (pH 7,7, 25 °C-on mérve), és 40 000 g-nél 10 percig centrifugáltuk. Az üledéket újra homogenizáltuk Tris sós pufferban (50 mM Tris-HCl puffer, amely 120 mM nátrium-kloridot, 5 mM kálium-kloridot, 2 mM kalcium-kloridot és 1 mM magnézium-kloridot tartalmaz 6 mM aszkorbinsav hozzáadásával; pH 7,7, 25 °C-on mérve), és ismét centrifugáltuk 40 000 g-nél 10 percig. A végső üledéket -80 °C-on tároltuk. Mindegyik vizsgálat előtt az üledéket újra szuszpendáltuk Tris sós pufferban (2 mg nedvesen mért szövet/ml). A szuszpenzió egyenlő részeit (720 μ l; 1,44 mg nedves szövet/cső) adtuk a ligandumot (40 μ l; 1 nM) és Tris sós puffert (40 μ l; teljes kötés) vagy spiroperidolt (40 μ l; 10 μ M; nem specifikus teljes kötés) vagy a vizsgált vegyületet (40 μ l; egyszeri 10^{-6} M koncentráción vagy hat koncentráció a 10^{-11} - 10^{-4} M koncentrációtartományban) tartalmazó csövekhez. A ligandum triciált (S)-sulpirid volt, és az elegyet 4 °C-on inkubáltuk 40 percen keresztül, mielőtt az inkubálást gyors szűréssel befejeztük.

A szűrleteket jéghideg Tris-HCl pufferral mostuk, és megszáritottuk. A szűrleteket ampullákba töltöttük, szcintillációs fo-

lyadékot adtunk hozzá, és a radioaktivitást folyadékszintillációs méréssel határoztuk meg. A triciált ligandum specifikus kötésének százalékos változását a vizsgált vegyület egyszeri 10^{-6} M koncentrációjára számoltuk ki. Utána változási görbéket készítettünk a vegyületek koncentrációtartományában azokra a vegyületekre, amelyek ≥ 50 %-ban változtatták a triciált ligandum specifikus kötését. Azt a koncentrációt, amely a specifikus kötés 50 %-os gátlását eredményezte (IC_{50}), ezekből a görbékéből kaptuk meg. Utána kiszámoltuk a K_i gátlási együtthatót, a következő képlet alkalmazásával:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [\text{ligandum}] / K_D}$$

amely képletben [ligandum] az alkalmazott triciált ligandum koncentrációja, és K_D a ligandum disszociációs egyensúlyi állandója.

A fenti vizsgálatokban, az 5-HT_{1A}, α_1 és D₂ kötésekre nézve az 1. és 2. példák végtermékeinél és az A. összehasonlító példa esetén kapott K_i értékeket az alábbi 1. táblázatban adjuk meg. Az adatokból jól látható, hogy a találmány szerinti vegyületeknek lényegesen kisebb az affinitásuk az α_1 adrenoceptorhoz, mint az előbbieken leírt vegyületeknek. Ez fontos, mivel a szakterületen ismert, hogy az α_1 receptor antagonizmusa súlyos mellékhatásokat, például hipotenziót, nyugtatást és szexuális rendellenességet vált ki. Ezért előnyösek azok a vegyületek, amelyek előnyösen D₂ és 5-HT_{1A} receptorokkal lépnek kölcsönhatásba, viszont α_1 receptorokkal kevésbé lépnek kölcsönhatásba.

1. táblázat

Példa száma	A receptorok K_i (nM) értékei		
	5-HT _{1A}	D ₂	α_1
1	23	65	183
2	31	54	404
A	22	44	53

Apomorfin által kiváltott mászási inger antagonizálása egereken

Egyenként 18-35 g testtömegű 10 hím egérből álló csoportokat, (maximum 10 g tartományban) kezeltük a vizsgált vegyülettel vagy a kontroll hordozóval perorális beadással. 30 perccel később az egerekbe bőr alá 0,88 mg/kg apomorfint injektáltunk. Az apomorfin injekció után az egereket azonnal a vizsgáló ketrecbe tettük, és 10 és 20 percnél értékeltük minden egyes egér mászási viselkedését egy egyszerű 0-2 osztású skálán.

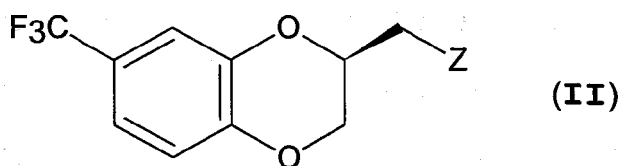
Kiszámítottuk a vizsgált vegyületek ED₅₀ értékét (a kontroll 50 %-át okozó dózis) és a 95 %-os konfidencia határokat. Az ED₅₀ értékeket szabad bázis ekvivalensként számoltuk, és a 2. táblázatban az A. összehasonlító példákkal együtt megadjuk. A találmány szerinti vegyületek orálisan hatásosabbak, mint a korábban leírt vegyületek. A hatásosabb vegyületek előnyösek, mivel kevésbé valószínű, hogy szisztémikus toxikológiai hatást váltanak ki olyan szerveken, amelyek nem terápiás célpontok.

2. táblázat

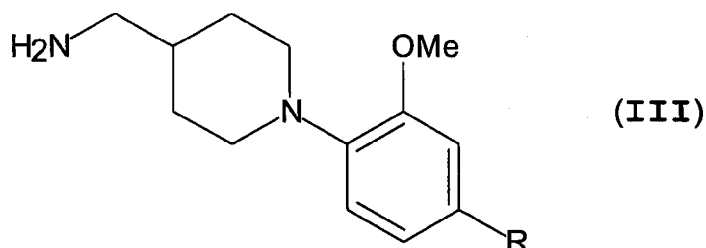
Példa	ED ₅₀ (mg/kg)
1	1
2	1,8
A	5

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárásokat az alábbiakban írjuk le. Ezek az eljárások a találmány új tárgyát képezik. Az eljárásokat előnyösen atmoszférikus nyomáson, 0-200 °C hőmérséklettartományban, előnyösen 20-150 °C tartományban hajtjuk végre. A szubsztituensek az (I) általános képletnél meghatározottak, hacsak másképp nem adjuk meg.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók egy



általános képletű vegyületnek — amely képletben Z jelentése ki-lépő csoport, például 4-toluolszulfonil-oxi-csoport — egy



általános képletű vegyülettel — amely képletben R jelentése a korábban megadott — adott esetben egy alkalmas oldószer, például egy szénhidrogén, így toluol vagy egy poláris oldószer, például dimetil-formamid vagy ezek elegyei és adott esetben egy bázis, például kálium-karbonát jelenlétében 0-250 °C hőmérséklet-tartományban végzett reakciójával.

A találmányt a következő példákkal szemléltetjük, amelyek azonban csak példaként tekinthetők. A példák végtermékeit a következők közül egy vagy több eljárással jellemezzük: gáz-folyadék kromatográfia; nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia; elem-analízis; mágneses magrezonancia spektroszkópia és infravörös spektroszkópia.

1. példa

A rész

a) 25,0 g 5-fluor-2-nitro-fenol vízmentes dimetil-formamiddal készült oldatát cseppenként hozzáadagoljuk keverés közben 1 óra alatt 7,0 g nátrium-hidrid (60%-os ásványolajos diszperzió) 250 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához nitrogén alatt. Az elegyet 1 órán keresztül kevertetjük, aztán 10,0 ml metil-jodidot adunk cseppenként az elegyhez. Ezután az elegyet kevertetjük, és gőzfürdőn 3,5 órán keresztül melegítjük. További 2,5 ml metil-jodidot adunk hozzá, és az elegyet 95-100 °C-on kevertetjük 1 órán keresztül, majd éjszakán át hűlni hagyjuk. 15,0 ml (0,880 g/ml sűrűségű) koncentrált ammónia-oldatot adagolunk hozzá cseppenként, és 15 percig kevertetjük az elegyet. Az elegyet 5 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal lúgosított 1,5 l vízbe öntjük, és 4×400 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel, nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük, és bepárolva folyadékot kapunk, amelyet feloldunk 500 ml dietil-éterben, mossuk vízzel, nátrium-klorid-oldattal, szárítjuk szűrjük, és bepárolva olajat kapunk, amelyet ismét feloldunk dietil-éterben, és az

előző mosási és szárítási műveletet megismételve olajat kapunk, amelyet petrolé-terrel (f.p. 60-80 °C) eldörzsölünk, és éjszaka állni hagyjuk. A szilárd terméket kiszűrjük, és vákuumban szárítva kapjuk a 4-fluor-2-metoxi-nitro-benzolt. A szerkezetet $^1\text{H-NMR}$ analízissel igazoltuk.

b) A 23,7 g 4-fluor-2-metoxi-nitro-benzolt 400 ml metilezett ipari alkoholban szobahőmérsékleten, 10 % palládiumos csontszén hordozós katalizátor alkalmazásával hidrogénezünk. Az elméleti hidrogén-fogyasztás után az elegyből kiszűrjük a katalizátort, és a szűrletet bepárolva olajként a 4-fluor-2-metoxi-anailint kapjuk.

c) 5,7 g 4-fluor-2-metoxi-anilin és 22,4 g 4-karbamoil-1-(2,4-dinitro-fenil)-piridínium-klorid (előállítva a WO95/07274 számú szabadalmi irat szerint) és 350 ml metanol elegyét kevertetjük, és 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet jeges-vizes fürdőben lehűtjük, és szűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson bepárolva szilárd anyagot kapunk, amit 900 ml forró acetonnal eldörzsölünk. Az elegyet hagyjuk lehűlni, kiszűrjük a terméket, és acetonnal mosva 4-karbamoil-1-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-piridínium-kloridot kapunk.

d) 13,2 g c) pontban kapott terméket, 26,6 g ammónium-formiátot és 6,6 g 10 % palládiumos szén katalizátort nitrogén alatt kevertetünk 250 ml ipari metilezett alkohol hozzáadása után. Az elegyet élénken keverjük, és visszafolyató hűtő alatt forraljuk nitrogén áram alatt 3,5 órán keresztül az elszublimálódott ammónium-formiátot vízzel visszamosva a reakcióelegybe. Az elegyet hagyjuk lehűlni, azután átszűrjük egy szűrőágyon, ame-

lyet ipari metilezett alkohollal, etil-acetáttal és vízzel mosunk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot megosztjuk 1 l víz és 500 ml etil-acetát között. Az elegyet 5 M nátrium-hidroxid-oldattal erősen meglúgosítjuk. A vizes fázist elválasztjuk, és 3×500 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos extraktumokat szárítjuk, szűrjük, és bepárolva 1-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-piridínium-4-karboxamidot kapunk.

e) 10,4 g d) pontban kapott terméket 300 ml tetrahidrofuranban szuszpendálunk, és keverés közben részletekben hozzáadjuk 3,4 g lítium-[tetrahidrido-aluminát(-1)] 100 ml tetrahidrofuranal készített szuszpenziójához nitrogén alatt, jéges-vizes fürdőben. Az elegyet jéges-vizes fürdőn kevertetjük 1,5 óráig, majd szobahőmérsékleten 19 óráig. Óvatosan 20 ml vizet adagolunk a reakció elegyhez, majd ezt követően 20 ml 5 M nátrium-hidroxid-oldatot és 40 ml vizet. Az elegyet 1 órán keresztül kevertetjük, majd szűrjük szűrőágyon keresztül, és az ágyat 700 ml dietil-éterrel mossuk. A szűrletet elválasztjuk, és a szerves fázist szárítjuk, szűrjük, és bepárolva gumyszerű anyagot kapunk, amelyet 100 ml metilén-dikloriddal eldörzsölünk, és szűrjük, hogy a némi szilárd anyagot eltávolítsuk. A szűrletet bepárolva olajat kapunk, amelyet szilikagélen flash-oszlopkromatográfiával, metanol, majd 10:1 metanol/trietil-amin mozgó fázissal tisztítunk. A megfelelő frakciókat gyűjtjük, egyesítjük és bepárolva [1-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-4-piperidil]-metil-amint kapunk.

B rész

47,5 g hexametilén-tetramint adagolunk apránként 50 g 4-

-(trifluor-metil)-fenol 680 ml trifluor-ecetsavval készült kevertetett oldatához, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk 24 órán keresztül. Lehűtés után 355 ml vizet adunk hozzá, majd ezt követően 190 ml (50 % térfogat/térfogat) vizes kénsav-oldatot, és 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A savas vizes fázist 3 x 500 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 3 x 500 ml 5 M sósavval, majd 500 ml vízzel mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer csökkentett nyomáson lepároljuk, és a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk, petroléter (f. p. 40-60 °C) és etil-acetát 4:1 arányú elegyével eluálva. A megfelelő frakciókat egyesítjük, és az oldószer csökkentett nyomáson lepárolva 20 g 5-(trifluor-metil)-2-hidroxi-benzaldehidet kapunk, világos rózsaszín szilárd anyagként.

b) 24 g (R)-glicidil-4-toluolszulfonát, 20 g 5-(trifluor-metil)-2-hidroxi-benzaldehid és 16 g kálium-karbonát 550 ml dimetil-formamiddal készült elegyét kevertetjük, és 72 órán keresztül 60 °C-on melegítjük. Lehűtés után 1,5 l telített nátrium-klorid-oldatot adagolunk hozzá, és a kapott elegyet 4 x 500 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat 2 x 500 ml telített nátrium-klorid-oldattal, majd 500 ml vízzel mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. A maradékot szilikagélen flash oszlopkromatográfiával tisztítjuk, petroléter (f.p. 40-60 °C) és etil-acetát 3:1 arányú elegyével eluálva, így 18,7 g (R)-5-(trifluor-metil)-2-(2,3-epoxi-propoxi)-benzaldehydet kapunk sárga olajként.

c) Az előző reakció 18,7 g terméke és 48,7 g (57-86 %) 3-

-klór-peroxi-benzoésav 1 l metilén-dikloriddal készült elegyét 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni. Az elegyet 3 x 700 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 2 x 700 ml vízzel és 700 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Az elegyet bepárolva 16,7 g tiszta (R)-5-(trifluor-metil)-2-(2,3-epoxi-propoxi)-fenil-formiátot kapunk.

d) Az előző reakció 16,7 g terméke, 220 ml tetrahidrofurán és 175 ml telített vizes kálium-karbonát-oldat elegyét élénken kevertetjük 24 órán keresztül. 500 ml vizet adunk hozzá, és a szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist 3 x 300 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, és a maradékot szilikagélen flash oszlopkromatográfiával tisztítjuk petroléter (f.p. 40-60 °C) és etil-acetát 4:1-től fokozatosan 1:1 arányig változó gradiens elegyével eluálva. A megfelelő frakciókat egyesítjük, és az oldószert csökkentett nyomáson lepárolva 12 g (S)-[5-(trifluor-metil)-2,3-dihidro-1,4-benzodixan-2-il]-metanolt kapunk sárga olaj formájában.

e) 9,6 g 4-toluolszulfonil-klorid 60 ml metilén-kloriddal készült oldatát cseppenként hozzáadagoljuk az előző reakcióban kapott 10,7 g termék és 6,7 g 4-(dimetil-amino)-piridin 90 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0-5 °C között. Az elegyet 4 órán keresztül kevertetjük szobahőmérsékleten, majd állni hagyjuk 18 órán keresztül. Az oldatot 2 x 300 ml 5 M sósavval mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyo-

máson lepárolva 15,5 g (R)-{[7-(trifluor-metil)-2,3-dihidro-1,4-benzodixan-2-il] -metil} -4-toluolszulfonátot kapunk fehér szilárd anyag formájában.

C rész

A B rész (e) pontjában kapott 4,3 g 4-toluolszulfonátot, az A rész (e) pontjában kapott 2,4 g metil-amint, 2,4 g kálium-karbonátot és 30 ml dimetil-formamidot kevertetünk és forralunk 24 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt. Az elegyet hagyjuk lehűlni, 1,5 l vízbe öntjük, és 3 x 350 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 3 x 250 ml 5 M sósavval extraháljuk. Az egyesített savas extraktumokat 5 M nátrium-hidroxid-oldattal lúgosítjuk, és 3 x 250 ml etil-acetáttal extraháljuk, és ezeket a szerves extraktumokat szárítjuk, szűrjük, és bepárolva olajat kapunk. Ezt az olajat 100 ml dietil-éterben feloldjuk, és kálium-karbonáton szárítjuk. Az elegyet szűrjük, és bepárolva olajat kapunk, amit szilikagélen flash oszlopkromatográfiával tisztítunk etil-acetát/petroléter (f.p. 40-60 °C) 9:1 arányú elegyével mint mozgó fázissal. A megfelelő frakciókat gyűjtjük, egyesítjük, és bepárolva narancssárga olajat kapunk, amit 100 ml dietil-éterben oldunk, és sósavgázt buborékoltatunk az oldatba 15 percen keresztül. A képződött csapadékot kiszűrjük, és vákuumban szárítjuk 80 °C-on 23 órán keresztül, így (S)-(-)-N-{[1-(4-fluor-2-metoxi-fenil)-4-piperidil] -metil} -N-{[7-(trifluor-metil)-2,3-dihidro-1,4-benzodixan-2-il] -metil} -amin-dihidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 230-231 °C.

2. példa

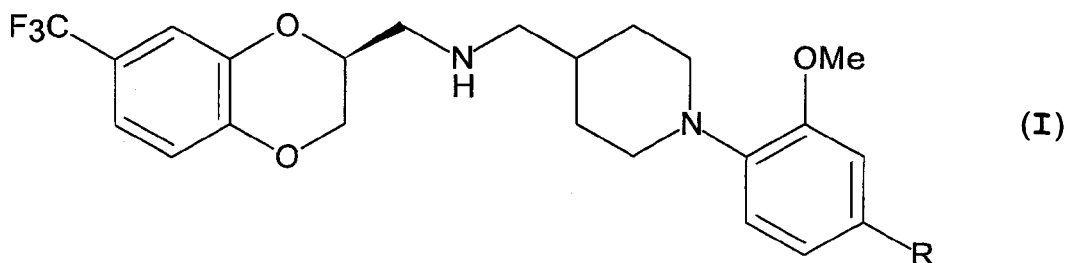
3,3 g (a WO95/07274 számú szabadalmi iratban leírtak szerint előállított) {[1-(2-metoxi-fenil)-4-piperidil]-metil}-amin és 3,0 g (R)-{[7-(trifluor-metil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il]-metil}-4-toluolszulfonát, 2,5 g kálium-karbonát, 22 ml toluol és 10 ml dimetil-formamid elegyét visszafolyató hűtő alatt 18 órán keresztül forraljuk keverés közben. Az elegyet lehűtjük, 100 ml vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 2 × 200 ml hígított sósavval extraháljuk, és a savas extraktumokat tömény nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat szárítjuk, szűrjük, és bepárolva olajat kapunk, amelyet szilikagélen flash oszlop kromatográfiával tisztítunk etil-acetát/metanol 95:5 arányú elegyét használva mozgó fázisként. A kapott olajat sósavgázzal reagáltatjuk az 1. példában leírt módon, így (S)-(-)-N-([1-(2-metoxi-fenil)-4-piperidil]-metil)-N-([7-(trifluor-metil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il]-metil)-amin-dihidrokloridot kapunk amely 243-245 °C-on olvad bomlás közben.

"A" összehasonlító példa

(S)-(-)-N-[(7-klór-1,4-benzodioxan-2-il)-metil]-N-([1-(2-metoxi-fenil)-4-piperidil]-metil)-amint, amely (S)-(-)-N-[(7-klór-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il)-metil]-N-([1-(2-metoxi-fenil)-4-piperidil]-metil)-aminként is ismert, a WO 95/07274 számú szabadalmi iratban leírtak alapján állítottunk elő.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek képletében R jelentése hidrogén- vagy fluoratom.

2. Az 1. igénypont szerinti (S)-(-)-N-([1-(4-fluor-2-metoxifenil)-4-piperidil]-metil)-N-([7-(trifluor-metil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il]-metil)-amin és gyógyszerészetileg elfogadható sói.

3. Az 1. igénypont szerinti (S)-(-)-N-([1-(2-metoxi-fenil)-4-piperidil]-metil)-N-([7-(trifluor-metil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il]-metil)-amin és gyógyszerészetileg elfogadható sói.

4. Gyógyszerkészítmények, amelyek egy 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák egy gyógyászatilag elfogadható hígítóval vagy hordozóval együtt.

5. Eljárás depresszió, nyugtalanság, pszichózisok, tardiv dyskinesia, Parkinson-kór, elhízás, hipertenzió, Tourette szindróma, szexuális rendellenességek, gyógyszerfüggőség, gyógyszer visszavétel, értelmi zavarok, Alzheimer-kór, agykori elbutulás, rögeszmés-kényszerképzetes viselkedés, pánikrohamok, étkezési rendellenességek, anorexia, kardiovaszkuláris és cerebro-

vaszkuláris rendellenességek, migrén, nem inzulin függő diabetes mellitus, hiperglikémia, székrekedés, aritmia, neuroendokrin rendszeri rendellenességek, stressz, prosztata hipertrófia, gyógyszer által kiváltott extrapiramidális szimptómák és görcsök kezelésére, azzal jellemezve, hogy az erre szoruló páciensek egy 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás skizofrénia kezelésére.

7. Az 5. igénypont szerinti eljárás nyugtalanság kezelésére.

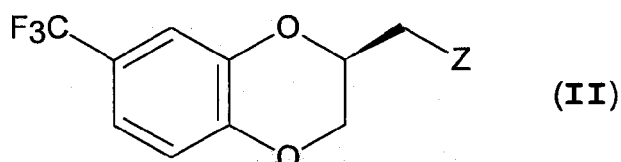
8. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek gyógyszerként való alkalmazásra.

9. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása gyógyszerként depresszió, nyugtalanság, pszichózisok, tardiv dyskinesia, Parkinson-kór, elhízás, hipertenzió, Tourette szindróma, szexuális rendellenességek, gyógyszerfüggőség, gyógyszer visszavétel, értelmi zavarok, Alzheimer-kór, agykori elbutulás, rögeszmés-kényszerképzetes viselkedés, pánik-rohamok, étkezési rendellenességek, anorexia, kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris rendellenességek, migrén, nem inzulin függő diabetes mellitus, hiperglikémia, székrekedés, aritmia, neuroendokrin rendszeri rendellenességek, stressz, prosztata hipertrófia, gyógyszer által kiváltott extrapiramidális szimptómák és görcsök kezelésére.

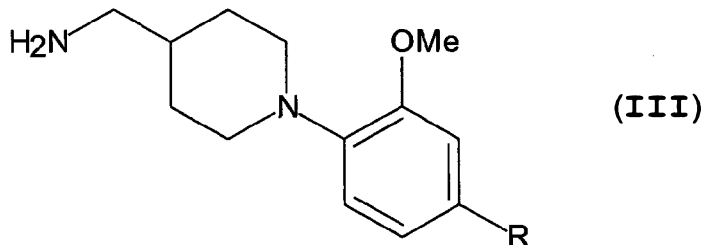
10. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása depresszió, nyugtalanság, pszichózisok, tardiv dyskinesia, Parkinson-kór, elhízás, hipertenzió, Tourette szindróma, szexuális rendellenességek, gyógyszerfüggőség, gyógyszer visszavétel, értelmi zavarok, Alzheimer-

-kór, agykori elbutulás, rögeszmés-kényszerképzetes viselkedés, pánik rohamok, étkezési rendellenességek, anorexia, kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris rendellenességek, migrén, nem inzulin függő diabetes mellitus, hiperglikémia, székrekedés, aritmia, neuroendokrin rendszeri rendellenességek, stressz, prosztata hipertrófia, gyógyszer által kiváltott extrapiramidális szimptómák és görcsök kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

11. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy



általános képletű vegyületet — amely képletben Z jelentése valamilyen kilépő csoport — egy



általános képletű vegyülettel — amely képletben R jelentése az előbbiekben megadott — reagáltatunk adott esetben alkalmas oldószer vagy oldószerek elegye és adott egy bázis jelenlétében 0 - 250°C tartományba eső hőmérsékleten.

nyz nélkül

2002. 01. 23

TK

A meghatalmazott:

Belgiumi Királyság
Kereskedelmi Regisztráció
Királyi Kereskedelmi Regisztrációs
Szolgálat
10-1002 Brüsszel, Belgium
Telefon: 34 41 10 00 Fax: 34 41 10 22