

5-HT₆ receptor affinitással rendelkező arilszulfonil-származékok, eljárás előállításukra és KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY
 a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények

~~F. HOFFMANN-LA ROCHE AG~~ 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, CH

K I V O N A T

A találmány általában HT₆ receptor affinitással rendelkező (I) általános képletű vegyületekre, gyógyászatilag alkalmas sóikra vagy szolvátjaikra, továbbá a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, e vegyületeknek gyógyászati hatóanyagként történő felhasználására és előállítási eljárására vonatkozik.

A képletben

Ar jelentése adott esetben halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített naftil- vagy fenil-csoport;

R¹ jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport.

jellemző a-bra: (1)

jellemző a-bra: (1)

P 04 01235

7384

A2

Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd

Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1309

5-HT₆ receptor affinitással rendelkező arilszulfonil-származékok

eljárás előállításukra és a vegyületek és tartalmazó gyógyászati készítmények

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124, CH

Feltalálók:

BERGER Jacob 12135 Dawn Lane, Los Altos Hills, CA 94022

CLARK Robin Douglas 4894 Kua Road, Lawai, Hawaii 96765

ZHAO Shu Hai 426 Ositos Avenue, Sunnyvale, CA 94086

Amerikai Egyesült Államok

Bejelentés napja: 2002. 08. 05.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP02/08696

A nemzetközi közzététel száma: WO 03/014097

Elsőbbségei: 2001. 08. 10. 60/311,504 USA

2002. 05. 31. 60/384,711 USA

Találmányunk (I) általános képletű (arilszulfonil-fenil)-piperazin-származékokra vagy gyógyászatilag alkalmas sóikra vagy szolvátjaikra vonatkozik.

A képletben

Ar jelentése adott esetben halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített naftil- vagy fenil-csoport;

R¹ jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek az 5-HT₆ receptorhoz nagyon jó affinitást mutatnak. Ezért a találmány szerinti vegyületek a fenti receptorral kapcsolatos betegségek kezelésére alkalmasak.

Az agyban fő moduláló neurotranszmitter szerepét betöltő 5-hidroxi-triptamin (5-HT) neurotranszmitter hatásait számos receptor-család közvetíti, amelyek elnevezése: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ és 5-HT₇. Az 5-HT₆ receptor mRNS szintje az agyban nagyon magas és ennek alapján megállapították, hogy az 5-HT₆ receptor feltehetően központi idegrendszeri rendellenességek patológiájában és kezelésében szerepet játszik. Így az 5-HT₆ szelektív ligandokat mint a bizonyos központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére potenciálisan felhasználható gyógyászati hatóanyagokat azonosították; ezek közül az indikációk közül tartoznak az alábbiak: Parkinson-betegség, Huntington-betegség, szorongás, depresszió, mániás depresszió, pszichózisok, epilepszia, rögeszmés kényszer-rendellenesség (OCD), migrén, Alzheimer-betegség, a kognitív memória javítása, alvási rendellenességek, táplálkozási rendellenességek pl. anorexia és bulímia, pánikrohamok, figyelemhiányos hiperaktivitás rendellenesség (ADHD), figyelemhiányos rendellenesség (ADD), kábítószer-visszaéléssel (pl. kokain, etanol, nikotin és benzodiazepinek) kapcsolatos elvonási tünetek, skizofrénia és traumával és/vagy

fejsérülésekkel (pl. hidrocephalus) társult rendellenességek. Az ilyen vegyületek várhatóan bizonyos gasztrointesztinális (GI) rendellenességek [pl. funkcionális bélrendellenesség] kezelésére alkalmazhatók [lásd pl. B.L. Roth et al., J.Pharmacol.Exp. Ther. 268 1403-14120 (1994); D. R. Sibley et al., Mol. Pharmacol. 43, 320-327 (1993); A.J. Sleight et al., Neurotransmission 11, 1-5, (1995) és A.J. Sleight et al., Serotonin ID Research Alert, 2(3) 115-8 (1997)]. Leírták továbbá patkányon az 5-HT₆ antagonisták és 5-HT₆ „antisense” alignonukleotidok táplálékfelvételcsökkentő hatását [Br.J.Pharmac.Suppl 126, 66. oldal (1999) és Psychopharmacol Suppl A64 255. oldal (1997)].

Így 5-HT₆ affinitással rendelkező számos arilszulfonil-vegyületet pl. az EP 0 930 302 sz. európai szabadalmi leírásban és a WO 01/98279 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban ismertettek. Meglepő módon azonban azt találtuk, hogy az (I) általános képletű új vegyületek nagyobb affinitással rendelkeznek és ezért a fent említett központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére kitűnően alkalmazhatók várhatóan.

Találmányunk tárgya

- (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik vagy szolvátjaik önmagukban;
- (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas sóik és szolvátjaik mint gyógyászati hatóanyagok;
- eljárás a fenti vegyület előállítására;
- a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerek és eljárás ezek előállítására;
- (I) általános képletű vegyületek felhasználása az 5-HT₆ rendszer modulálásán alapuló betegségek kezelésére vagy megelőzésére, többek között az alábbi indikációkban: Alzheimer-betegség, központi idegrendszeri rendellenesség-

Az "alkoxi-csoport" kifejezésen $-O-R$ általános képletű csoportok értendők (ahol R jelentése a fentiekben meghatározott kis szénatomszámú alkil-csoport). Az alkoxi-csoportok közül példálódzó nem korlátozó jelleggel a metoxi-, etoxi-, izopropoxi-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

Az "arilszulfonil-csoport" kifejezés $-SO_2R$ általános képletű csoportokra vonatkozik (ahol R jelentése az alábbiakban meghatározásra kerülő aril-csoport). Az aril-szulfonil-csoportok közül példálódzó nem korlátozó jelleggel a benzolszulfonil-, 3-klór-benzolszulfonil-, naftalin-2-szulfonil-, naftalin-1-szulfonil-csoport és más hasonló csoportokat említjük meg.

Az "aril-csoport" jelentése fenil-, naft-2-il-, naft-1-il-, fluor-fenil-, diklór-fenil-csoport és más hasonló csoportok.

Az "védőcsoport" kifejezésen a szintetikus kémiában meghonosodott elnevezés értelmében olyan csoportot értünk, amely valamely többfunkciós vegyület egyik reakcióképes helyét szelektíven blokkolja és ezáltal egy kémiai reakció a vegyület másik védtelen reakcióképes helyén szelektíven lejátszódhat. Bizonyos találmány szerinti eljárások esetében a reaktánsokban jelenlevő reakcióképes nitrogénatomokat védőcsoportokkal meg kell védeni.

Az "amino-védőcsoport" kifejezés a nitrogénatomot nemkívánatos reakciókban való részvételtől megvédő szerves csoportokra vonatkozik. Az amino-védőcsoportok definíciója a szintetikus kémiában elfogadott definíciónak felel meg. Az amino-védőcsoportok közül példálódzó nem-korlátozó jelleggel a trifluor-acetil-, acetamido-, benzil- (Bn), benziloxikarbonil- (karbobenziloxi, CBZ), p-metoxi-benziloxikarbonil-, p-nitro-benziloxikarbonil-, tercier butoxikarbonil- (BOC)-csoportot és más hasonló csoportokat említünk meg. A védőcsoportok megfelelő megválasztása a könnyű eltávolíthatóság és az adott reakcióban

mutatott ellen-állóképesség szempontjából a szakember tudásához tartozik.

Az "adott esetben" kifejezés azt jelenti, hogy a megjelölt esemény vagy körülmény vagy fellep vagy nem lép fel. A jelen szabadalmi leírás ez esetben minden olyan eseményre és körülményre kiterjed, amely vagy fellep vagy nem lép fel, illetve bekövetkezik vagy nem következik be.

Az "inert szerves oldószer" vagy "inert oldószer" kifejezésen az alkalmazott reakciókörülmények között inert oldószernek értendők, pl. benzol, toluol, acetonitril, tetrahidrofuran, N,N-dimetil-formamid, kloroform, metilén-klorid (diklór-metán), diklór-etán, dietil-éter, etil-acetát, acetón, metil-etil-ke-ton, metanol, etanol, propanol, izopropanol, tercier butanol, dioxán, piridin és más hasonló oldószer-ek. A jelen találmány szerinti reakcióknál inert oldószer-ek alkalmazandók, feltéve, hogy más-t nem közlünk.

A "gyógyászati-lag alkalmas" kifejezés azt jelenti, hogy a megjelölt komponens gyógyászati készítmények előállításánál általában biztonságosan felhasználható, nem-toxikus, nem-kívánatos biológiai vagy egyéb tulajdonságokat nem mutat; a "gyógyászati-lag alkalmas" kifejezés humán- és állatgyógyászati felhasználás-ra egyaránt vonatkozik.

A "gyógyászati-lag alkalmas sók" kifejezés az alapvegyület kívánatos farmakológiai aktivitását megtartó gyógyászati-lag al-kalmas sókra vonatkozik. A sók az alábbi csoportokba sorolhatók:

- szervetlen savakkal (pl. sósav, hidrogén-bromid, kénsav, sa-létromsav, foszforsav és más hasonló savak) vagy szerves sa-vakkal (pl. ecetsav, benzolszulfonsav, benzo-esav, kámforszul-fonsav, citromsav, etánszulfonsav, fumársav, glukohéptonsav, glukonsav, glutaminsav, glikolsav, hidroxí-naftoesav, 2-hid-

roxi-etánszulfonsav, fólsav, maleinsav, almasav, malonsav, mandulasav, metánszulfonsav, mukonsav, 2-naftalinszulfonsav, propionsav, szalicilsav, borostyánkősav, borkősav, p-toluolszulfonsav, trimetil-ecetsav és más hasonló savak) képezett addíciós sók;

- a savas protont tartalmazó (I) általános képletű vegyületek fém-ionnal (pl. alkálifém-ionok, alkáliföldfém-ionok, vagy alumínium-ion) vagy szerves vagy szervetlen bázisokkal képezett sói. Szerves bázisként pl. dietanolamin, etanolamin, N-metil-glukamin, trietanolamin, tromethamin és más hasonló aminok alkalmazhatók. Szervetlen bázisként pl. alumínium-hidroxid, kalcium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát és nátrium-hidroxid alkalmazható.

Megjegyezzük, hogy a gyógyászatilag alkalmas sókra történő valamennyi hivatkozás az oldószer-addíciós formákat (szolvátok) vagy kristályformákat (polimorfok) is magában foglalja. Ez valamennyi savaddíciós sóra vonatkozik.

A "szolvátok" kifejezésen sztöchiometrikus vagy nem-sztöchiometrikus mennyiségű oldószert tartalmazó oldószer-addíciós formák értendők. Bizonyos vegyületek rögzített molarányú oldószer-molekulát képesek kristályos szilárd formában bezárni és így módon szolvátokat képeznek. Ha az oldószer víz, úgy hidrátokról, míg ha az oldószer alkohol, úgy alkoholátokról beszélünk. Hidrátok esetében valamely találmány szerinti vegyület egy vagy több molekula vizet molekuláris (H_2O) állapotban köt meg; tehát az ilyen kombinációk egy vagy több hidrát képzésére képesek.

Az "előgyógyszer" (prodrug) kifejezés valamely vegyület farmakológiai inaktív formájára vonatkozik, amely a szervezetbe bejuttatva in vivo (pl. biológiai folyadékok vagy enzimek által)

metabolizálódik, ily módon a vegyület farmakológiai aktív formájává alakul és a kívánt farmakológiai hatást kifejti. Az előgyógyszerek a felszívódás előtt, felszívódás alatt vagy a felszívódás után vagy egy specifikus helyen metabolizálódhatnak. Bár sok vegyület metabolizálása elsősorban a májban játszódik le, a metabolizmus elvégzésére bizonyos mértékben csaknem valamennyi szövet és szerv (különösen a tüdő) képes. A találmány szerinti vegyületek előgyógyszer formái pl. a biológiai értékesülést javítják, a betegek által történő elfogadhatóságot növelik, így kellemetlen jellemzőket (pl. keserű íz, vagy gasztrointesztinális ingerlékenység) elfedik vagy csökkentik, az oldhatóságot megváltoztatják (pl. intravénás alkalmazáskor), elnyújtott vagy késleltetett hatóanyagfelszabadítást vagy leadást tesztnek lehetővé, a gyógyszerkészítményekké történő átalakítást (formulálás) javítják vagy a hatóanyagok hely-specifikus leadását és eljuttatását teszik lehetővé. A valamely találmány szerinti vegyületre történő hivatkozás e vegyület előgyógyszer (prodrug) formáit is magában foglalja.

A "beteg" vagy "kezelt egyén" kifejezés emlősökre és nem-emplősökre egyaránt vonatkozik. Az emlősök az emlős-osztályok bármely csoportjára vonatkoznak, így nincsenek emberre korlátozva. A nem-humán fajok közül a csimpánzokat, más majomfajokat; a farmon élő állatok közül pl. a szarvasmarhákat, lovakat, birkákat, kecskéket és sertést; a háziállatok közül pl. a nyulat, kutyát és macskát; a laboratóriumi állatok közül pl. a rágcsálót, mint pl. a patkányt, egeret és tengerimalacot stb. említjük meg. A nem-emplős állatok közül példálódzó nem-korlátozó jelleggel a madarakat és más hasonló fajokat említjük meg. Az "beteg" vagy "kezelt egyén" kifejezés nincs meghatározott életkorra vagy nemre korlátozva.

A találmány szerinti vegyület "gyógyászatiilag hatékony mennyisége" kifejezés azt jelenti, hogy a vegyület a betegnek vagy kezelendő egyénnek beadva a kezelendő betegség-állapot kezelésére alkalmas. A "gyógyászatiilag hatékony mennyiség" a hatóanyag aktivitásától, a kezelt betegségállapottól, a kezelt betegség súlyosságától, a kezelt egyén korától és viszonylagos egészségi állapotától, az adagolás módjától és formájától függ és mindenkor a kezelő orvos vagy állatorvos állapítja meg.

A "betegség állapot" kifejezés bármely betegséget, állapotot, tünetet vagy indikációt jelent.

A jelen szabadalmi leírásban használt rövidítések értelmezése a következő:

DMF	N,N-dimetil-formamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
Hal	halogén vagy halogenid
opt.	adott esetben
P	védőcsoport
TFA	trifluor-ecetsav
TFAA	trifluor-ecetsavanhidrid
THF	tetrahidrofurán.

A jelen szabadalmi leírásban használt nomenklatura az IUPAC szisztematikus nomenklatura kifejlesztésére felhasznált, AUTONOM™ v. 4.0, komputerizált rendszeren (Beilstein Intézet) alapul.

Így pl. az Ar helyén 3-klór-fenil-csoportot, R¹ helyén metil-csoportot és R² helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyület kémiai neve: 1-[5-(3-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin.

A (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatiilag alkalmas sóik vagy szolvátjaik bizonyos képviselői előnyösek.

Különösen előnyösek az R^1 helyén metil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek vagy az egyedi izomerek, az izomerek racém vagy nem-racém keverékei, vagy gyógyászatilag alkalmas sói vagy szolvátjai. Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben az aril-csoport helyettesítetlen metil-csoport, így pl. az alábbi vegyületek:

1-[2-metoxi-5-(naftalin-1-szulfonil)-fenil]-piperazin; vagy
1-[2-metoxi-5-(naftalin-2-szulfonil)-fenil]-piperazin.

Előnyösek továbbá az aril-csoport helyén fluoratómmal vagy metoxi-csoporttal helyettesített naftil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, pl. az alábbiak:

1-[5-(4-fluor-naftalin-1-szulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin; vagy

1-[2-metoxi-5-(4-metoxi-naftalin-1-szulfonil)-fenil]-piperazin.

Előnyösek továbbá az aril-csoport helyén helyettesítetlen fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, pl. az alábbi:

1-(5-benzolszulfonil-2-metoxi-fenil)-piperazin.

Előnyösek továbbá az aril-csoport helyén klóráttal, metoxi-csoporttal, fluoratómmal vagy két klóráttal helyettesített fenil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek pl. az alábbiak:

1-[5-(4-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin;

1-[2-metoxi-5-(4-metoxi-benzolszulfonil)-fenil]-piperazin;

1-[5-(3-fluor-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin;

1-[5-(3-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin;

1-[5-(4-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-4-metil-piperazin;

1-[5-(3,4-diklór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin;
1-[5-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin; és
4-[5-(4-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-4-metil-piperidin.

A találmány szerinti vegyületeket az alábbi módszerekkel állíthatjuk elő:

ai) valamely (b) általános képletű vegyületet (ahol P jelentése védőcsoport és R^1 jelentése a fent megadott) valamely $Ar-S(O)_2-Cl$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol aril jelentése a fentiekben meghatározott);

a ii) a jelenlevő védőcsoportot eltávolítjuk; és

a iii) a kapott terméket adott esetben alkilezzük; vagy

bi) valamely (b) általános képletű vegyületet (ahol P jelentése védőcsoport és R^1 jelentése a fent megadott) valamely $S(O)_2-Cl$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk; majd

b ii) a kapott terméket valamely $ArMgHal$ általános képletű Grignard vegyülettel reagáltatjuk, (ahol Ar jelentése a fent megadott és Hal jelentése halogenid);

b iii) a védőcsoportot eltávolítjuk; és

b iv) a kapott terméket kívánt esetben alkilezzük; majd kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászati lág alkalmas savaddíciós sóvá alakítjuk

(ahol a képletekben Ar, R^1 és R^2 jelentése a fent megadott).

A találmány szerinti vegyületek előállításánál felhasznált kiindulási anyagok és reagensek kereskedelmi szállítóktól (pl. Aldrich Chemical Co.) beszerezhetők vagy az irodalomból ismert módszerekkel állíthatók elő [lásd pl. Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1-15. kötet (1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1-5. kötet kiegészítő kötetek (1989) és Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1-40. kötet (1991)].

Az alábbi szintetikus reakciósémákon a találmány szerinti vegyületek előállítására felhasználható néhány módszert csupán példálódzó jelleggel mutatunk be és ezek számos módosítása a szakember tudásához tartozik.

A szintézis során felhasznált kiindulási anyagok és közbelső termékek izolálhatók és kívánt esetben szokásos módszerekkel tisztíthatók. Ezek közül a példálódzó nem korlátozó jelleggel a szűrést, desztillációt, kristályosítást, kromatografálást stb. említjük meg. A vegyületeket szokásos módszerekkel (pl. fizikai állandók vagy spektrumadatok segítségével) jellemezhetjük.

A találmány szerinti eljárásnál szereplő reakciókat előnyösen atmoszférikus nyomáson, kb. $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és kb. $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen kb. $0\text{--}125\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, különösen előnyösen szobahőmérséklet körüli hőfokon (pl. $20\text{ }^{\circ}\text{C}$) végezhetjük el.

Az 1. reakcióséma szerint kiindulási anyagként felhasznált (a) általános képletű 1-(2-metoxi-fenil)-piperazint saválló védőcsoportokkal (pl. trifluor-acetil-csoport) védhetjük meg, és így módon (b) általános képletű védett piperazin- vagy piperidin-származékot kapunk. R^2 helyén alkil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén a nitrogénatom alkilezését ennél a pontnál vagy az 1. reakcióséma 5. lépése során végezhetjük el. A 2. lépésnél a (b) általános képletű vegyület klórszulfonálásával (c) általános képletű klórszulfonokat állítunk elő. A 3. lépés során valamely ArMgHal általános képletű Grignard-reagenssel (ahol Hal jelentése előnyösen bromid) történő reagáltatással (d) általános képletű védett vegyületeket állítunk elő. A 4. lépés szerint a védőcsoportot erős bázissal (pl. nátrium-hidroxid) lehasítjuk és így módon R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű piperazin-származékot kapunk. A 3. és 4. lépést szekvenciálisan a (d) általános képletű védett vegyület izolálása nélkül végezhetjük el. Az 5. lépés-

nél alkilezett piperazin-származékok előállítása esetén az alkilezést ezen a ponton az irodalomból ismert önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el, pl. Eschweiler-Clarke eljárással, azaz a szekunder amin, formaldehid és hangyasav reakciója útján, vagy a megfelelő alkil-halogeniddel bázis jelenlétében végzett reagáltatással.

Alternatív módon a (b) általános képletű vegyületet az irodalomból jól ismert módon valamely ArSO_2Cl általános képletű vegyülettel történő reagáltatással (d) általános képletű védett vegyületté alakítjuk, amelyből a védőcsoport eltávolításával R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő. Alkilezett vegyületek előállítása esetén az alkilezést a fentiekben leírt módon végezhetjük el.

A találmány szerinti vegyületek szelektív 5-HT₆ receptor affinitással rendelkeznek és ezért várhatóan bizonyos központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére alkalmazhatók pl. az alábbi indikációkban: Parkinson betegség, Huntington betegség, szorongás, depresszió, mániás depresszió, pszichózis, epilepszia, rögeszmés kényszer rendellenességek (OCD), migrén, Alzheimer betegség (a kognitív memória javítása), alvási rendellenességek, táplálkozási rendellenességek (pl. anorexia vagy bulímia), pánikbetegség, figyelemhiányos hiperaktivitás rendellenesség (ADHD), figyelemhiányos rendellenesség (ADD), kábítószerek és gyógyszer (kokain, etanol, nikotin és benzodiazepinek) visszaélésből eredő elvonási tünetek, skizofrénia, valamint agyi traumával és/vagy fejsérülésekkel társult rendellenességek (pl. hidrocephalus). A találmány szerinti vegyületek várhatóan bizonyos gyomorbélrendszeri rendellenességek (pl. funkcionális bélrendellenesség vagy a táplálékfelvétel csökkenése) kezelésére is alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai hatását az irodalomból ismert módszerekkel igazolhatjuk. A találmány szerinti vegyületek 5-HT₆ receptorhoz mutatott affinitását a 12. példában radioligand kötődési és funkcionális tesztekkel bizonyítjuk.

Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely legalább egy találmány szerinti vegyületet vagy egyedi izomerjét, az izomerek racém vagy nem-racém keverékét vagy vegyületek gyógyászatilag alkalmas sóját vagy szolvátját és legalább egy gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot és adott esetben valamely további gyógyászati és/vagy profilaktikus hatóanyagot tartalmaz.

A találmány szerinti vegyületeket általában gyógyászatilag hatékony mennyiségben bármely szokásos adagolási módon juttathatjuk a szervezetbe. A dózis általában napi 1-500 mg, előnyösen napi 1-100 mg, különösen előnyösen napi 1-30 mg. A dózis több tényezőtől (pl. a kezelendő betegség súlyosságától, a kezelt egyén korától és viszonylagos egészségi állapotától, a felhasznált hatóanyag aktivitásától, az adagolás módjától és formájától, a kezelendő indikációtól stb. függ és mindenkor a kezelő orvos állapítja meg. Az alkalmazandó hatóanyag dózist az adott betegségtől függően a szakember túlzott kísérletezés nélkül szakismeretei alapján meg tudja állapítani.

A találmány szerinti vegyületek, illetve gyógyászati készítmények orálisan (beleértve a bukkális és szublingvális adagolást), rektálisan, nazálisan, helyileg, pulmonárisan, vaginálisan vagy parenterálisan (beleértve a intramuszkuláris, intraartériás, intratekális, szubkutánst és intravénás adagolást) vagy belélegeztetés után alkalmazhatók. Előnyös az orális adagolás, amelynek a segítségével az előnyös napi dózis-tartomány a betegség súlyosságától függően könnyen beállítható.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények egy vagy több találmány szerinti vegyületet és hagyományos adjuvánsokat, hordozóanyagokat vagy hígítóanyagokat tartalmazhatnak. A gyógyászati készítmények, illetve a dózis-egységek előállításánál a szokásos hordozóanyagokat, segédanyagokat a megfelelő mennyiségben alkalmazhatjuk. A készítmények hatóanyagtartalma az alkalmazandó napi dózistól függ. A találmány szerinti gyógyászati készítmények szilárdak (pl. tabletták, töltött kapszulák), félszilárdak, porok, porok, késleltetett hatóanyagleadású készítmények, vagy folyékonyak (pl. oldatok, szuszpenziók, elixírek) vagy töltött kapszulák lehetnek orális adagolás esetén. Rektális vagy vaginális adagoláshoz kúpokat, míg parenterális adagoláshoz steril injekciós oldatokat alkalmazhatunk. A találmány szerinti gyógyászati készítmények általában kb. 0,01 mg és kb. 100 mg közötti mennyiségű hatóanyagot, előnyösen kb. 1 mg hatóanyagot tartalmazhatnak.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket orális adagoláshoz különböző formákban alkalmazhatjuk. A gyógyászati készítmények és adagolási egységek egy vagy több találmány szerinti vegyületet, vagy gyógyászatiilag alkalmas sóját tartalmazhatják hatóanyagként. A készítmények szilárd vagy folyékony gyógyászatiilag alkalmas hordozóanyagokat tartalmazhatnak. Szilárd gyógyszerformaként pl. porok, tabletták, pilulák, kapszulák, osztyák, kúpok és diszpergálhatók granulák alkalmazhatók. Szilárd hordozóanyagként hígítóanyagok, ízesítőanyagok, szolubilizálószerek, lubrikánsok, szuszpendálószerke, kötőanyagok, tartósítószerke, tablettaszétesést elősegítő anyagok vagy kapszulázóanyagok alkalmazhatók. Porok esetében a hordozót általában finomeloszlású szilárd anyag formájában keverjük össze a finomeloszlású hatóanyaggal. Tabletták előállítása esetén a hatóanyagot általában megfelelő kötőkapacitású hordozóval a kívánt arányban

összekeverjük, majd a kívánt alakú és nagyságú tablettákká préseljük. A porok és tabletták hatóanyagtartalma előnyösen kb. 1-70 %. Hordozóként előnyösen nem-korlátozó jelleggel pl. az alábbi anyagok alkalmazhatók: magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragakant, metil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz, alacsonyan olvadó viasz, kakaóvaj és más hasonló anyagok. A "készítmény" kifejezésen a hordozóanyagot tartalmazó vagy hordozóanyagmentes kapszulák is értendők, amikor is a kapszula fala zárja be a hatóanyagot. Ide tartoznak továbbá az ostyák és a szopogató cukorkák is. Orális adagoláshoz előnyösen tablettákat, porokat, pilulákat, ostyákat és szopogató cukorkákat alkalmazhatunk.

Orális adagoláshoz továbbá folyékony gyógyszerformákat is felhasználhatunk, pl. emulziókat, szirupokat, elxíreket, vizes oldatokat vagy vizes szuszpenziókat, továbbá a felhasználás előtt közvetlenül folyékony készítménnyé alakítható szilárd gyógyszerformákat. Az emulziókat oldat formában állíthatjuk elő (pl. vizes propilénglikolos oldatok), amelyek emulgeálószeret (pl. lecitin, szorbitán-monooleát vagy akácia) tartalmazhatnak. A vizes oldatokat oly módon állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot vízben oldjuk, majd megfelelő színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, stabilizálószereket és sűrítőanyagokat adunk hozzá. A vizes szuszpenziók oly módon állíthatók elő, hogy a finomeloszlású hatóanyagot valamely viszkózus anyag (pl. természetes vagy szintetikus gumik, gyanták, metil-cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz vagy más jól ismert szuszpendálószer) jelenlétében vízben diszpergáljuk. A folyékony gyógyszerformák közé tartoznak az oldatok, szuszpenziók és emulziók, amelyek a hatóanyag mellett színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, stabilizálószereket, puffereket, természetes és mesterséges édesítőszereket, diszpergáló-

szereket, sűrítőanyagokat, szolubilizálószereket és más hasonló adalékokat tartalmazhatnak.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények továbbá parenterális adagolás formájában is előállíthatók (pl. injekciók, mint pl. bolus injekciók vagy folyamatos infúziók) és ampullák, előretöltött fecskendők, kis térfogatú infúziók vagy több dózist tartalmazó tartányok alakjában hozhatók forgalomba; ezek tartósítószereket tartalmazhatnak. Ezen kívül szuszpenziókat, oldatokat, vagy olajos vagy vizes hordozóval készült emulziókat (pl. vizes polietilén-glikolos oldatokat) állíthatunk elő. Olajos vagy nem-vizes hordozóanyagként, hígítóanyagként, oldószerként pl. propilén-glikolt, polietilén-glikolt, növényi olajokat (pl. olívaolaj) és befecskendezhető szerves oldószereket (pl. etil-oleát) alkalmazhatunk. Ezek a készítmények formulázási segédanyagokat (pl. tartósító-, nedvesítő-, emulgeáló-, szuszpendáló-, stabilizáló- és/vagy diszpergálószer) tartalmazhatnak. Alternatív módon a hatóanyagokat por alakjában alkalmazhatjuk, amelyet oly módon készíthetünk el, hogy steril szilárd állapotból aszeptikusan izoláljuk, vagy oldatból liofilizáljuk és felhasználás előtt megfelelő hordozóval (pl. steril pirogénanyagoktól mentes víz) alakítjuk a végső gyógyszerformává.

A találmány szerinti vegyületeket továbbá helyi úton juttathatjuk az epidermisre pl. kenőcsök, krémek, oldatok vagy transzdermális tapaszok formájában. A kenőcsöket és krémeket pl. vizes vagy olajos alappal megfelelő sűrítőanyagok és/vagy gélképzők felhasználásával állíthatjuk elő. Az öblítő folyadékokat vizes vagy olajos alakban készíthetjük el és ezek általában egy vagy több emulgeáló-, stabilizáló-, diszpergáló-, szuszpendáló-, sűrítőszer vagy színezőanyagot tartalmazhatnak. A helyi úton a szájba juttatott készítmények pl. az alábbiak lehetnek: a hatóanyagot ízesített alakban (általában szacharóz és akácia vagy

A találmány szerinti vegyületek aeroszol formájában is adagolhatók, különösen a légzőrendszerbe; ide tartozik az intranazális adagolás is. Az ilyen készítmények előállításánál a hatóanyagot általában kis részecskenagyság formájában alkalmazhatjuk, pl. 5 mikron vagy ennél kisebb részecskék formájában. A megfelelő kis részecskenagyságot ismert módszerekkel (pl. mikro-

nizálás) alakíthatjuk ki. A hatóanyagot megfelelő hajtógáz jelenlétében nyomás alatt levő tartány tartalmazza. Hajtógázként pl. klórozott-fluorozott szénhidrogéneket (CFC) pl. diklór-difluor-metánt, triklór-fluor-metánt vagy diklór-tetrafluor-etánt, továbbá széndioxidot vagy más hasonló gázokat alkalmazhatunk. Az aeroszolok előnyösen valamely felületaktív anyagot (pl. lecitin) tartalmazhatnak. A gyógyszer adagolását beosztásos szelep szabályozza. Alternatív módon száraz porokat állíthatunk elő, amelyek a hatóanyagot megfelelő hordozókkal (pl. laktóz, keményítő, keményítőszármazékok mint pl. hidroxipropil-metil-cellulóz, vagy polivinilpirrolidon (PVP) együtt tartalmazzák. A poralakú hordozó az orrüregben gél képez. A porkészítményeket dózisegység formában hozhatjuk forgalomba pl. kapszulák vagy hüvelyek, pl. zselatin vagy bliszter csomagolás, amelyből a por inhaler segítségével juttatható a szervezetbe.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a hatóanyag késleltetett vagy szabályozott leadása, illetve felszabadítása céljából bélben oldódó enteroszolvens bevonatokkal lehetnek ellátva. Így pl. a találmány szerinti vegyületeket transzdermális vagy szubkutáns gyógyszerleadó rendszer formájában alkalmazhatjuk. Az ilyen gyógyszerleadó rendszerek a hatóanyag késleltetett felszabadulása esetén előnyösek, amikoris a beteg-compliance az adott dózis-tartomány szempontjából döntő jelentőségű. A transzdermális gyógyszerleadó rendszerek gyakran a bőrhez tapadó szilárd réteghez kapcsolódnak. Az ilyen rendszerek a hatóanyagot gyakran a bőrben történő behatolást elősegítő adalék jelenlétében tartalmazzák; e célra pl. Azone (1-dodecil-azacikloheptán-2-on) alkalmazható. A késleltetett hatóanyagleadású rendszereket a szubdermális rétegbe sebészeti beavatkozás vagy injekció segítségével szubkutánsan illesztjük be. A szubdermális implantátumok a hatóanyagot lipidoldható membránba (pl. szilikongumi

vagy biológiailag lebontható polimerek, mint pl. politejsav) beágyazva tartalmazzák.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyösen dózis-egységek formájában hozhatók forgalomba. A készítményt a hatóanyag megfelelő mennyiségét tartalmazó dózis-egységekre osztjuk. A dózis-egységeket becsomagolva tartalmazó gyógyszerforma becsomagolt tablettákat vagy kapszulákat, illetve ampullákba vagy üvegcsékbe zárt port tartalmazhat. A dózis-egység forma továbbá maga a kapszula, tablettá, ostya vagy szopogató cukorka lehet, vagy meghatározott számú fenti készítményt becsomagolt formában tartalmazhat.

További megfelelő gyógyászati hordozóanyagok és készítményformák az alábbi irodalmi helyen kerültek ismertetésre: Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19. kiadás, Easton, Pennsylvania. A találmány szerinti gyógyászati készítmények előnyös képviselőinek előállítását a 6-11. példában tüntetjük fel.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy az oltalmi kört a példákra korlátoznánk.

Példák

1. példa

**Az (1) képletű 1-[2-metoxi-4-(naftalin-1-szulfonil)-fenil]-
-piperazin**

1. lépés

2,2,2-trifluor-1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanon

Az eljárást a 2. reakciósémán tüntetjük fel.

23,07 g (0,11 mól) trifluor-ecetsavanhidridet nitrogén-atmoszférában 19,2 g (0,1 mól) 1-(2-metoxi-fenil)-piperazin és 8,85 g (0,11 mól) piridin 300 ml diklór-metánnal képezett jéggel hűtött oldatához csepegtetünk. A reakcióelegyhez szobahőmérsékleten 1 óra múlva 10 %-os vizes sósavat adunk. A fázisokat szétválasztjuk. A szerves fázist 2x100 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Világossárga olaj alakjában 28 g 2,2,2-trifluor-1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanont kapunk, amelyet a 2. lépésnél tisztítás nélkül használunk fel.

2. lépés

4-metoxi-3-[4-(2,2,2-trifluor-acetil)-piperazin-1-il]-benzol-szulfonil-klorid

Az eljárást a 3. reakciósémán tüntetjük fel.

14 g (0,48 mól) 2,2,2-trifluor-1-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanon 20 ml diklór-metánnal képezett oldatát 75 ml klór-szulfonsavhoz adjuk, olyan ütemben, hogy a belső hőmérséklet -5°C fölé ne emelkedjék. A reakcióelegyet 10 percen át ezen a hőmérsékleten keverjük, majd az oldatot lassan 500 g jeges vízbe öntjük. A kiváló csapadékot szűrjük, 2x200 ml hideg vízzel és 200 ml hideg dietil-éterrel mossuk. A kapott szilárd anyagot dietil-éterből átkristályosítjuk. Fehér por alakjában 7,7 g

4-metoxi-3-[4-(2,2,2-trifluor-acetil)-piperazin-1-il]-benzolszulfonil-kloridot kapunk. Kitermelés 41 %. MS, MH^+ 387, op.: 125-127,3 °C.

3. lépés

2,2,2-trifluor-1-{4-[2-metoxi-5-(naftalin-1-szulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-etanon

Az eljárást a 4. reakciósémán tüntetjük fel.

0,12 g (0,5 millimól) 4-metoxi-3-[4-(2,2,2-trifluor-acetil)-piperazin-1-il]-benzolszulfonil-kloridot 0,5 ml tetrahydrofuránnal képezett oldatához argon-atmoszférában 0 °C-on 2 ml (1 millimól) 0,5 mólos tetrahydrofurános 1-naftil-magnézium-bromid-oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd telített ammónium-klorid oldatot adunk hozzá és az elegyet 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatografálással és 7:3 térfogatarányú hexán/etil-acetát eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 0,110 g 2,2,2-trifluor-1-{4-[2-metoxi-5-(naftalin-1-szulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-etanont (1) kapunk. Kitermelés 47 %. MS, MH^+ 479.

A 3. lépésnél ismerttetett eljárással analóg módon járunk el, azzal a változtatással, hogy naftil-magnézium-bromid helyett a megfelelő aril-magnézium-bromidokat alkalmazzuk. Az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

2,2,2-trifluor-1-{4-[2-metoxi-5-(naftalin-2-szulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-etanon (2), fehér szilárd anyag, MS, MH^+ 479;

1-{4-[5-(4-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluor-etanon (3), fehér szilárd anyag, MS, MH^+ 463;

1-{4-[5-(4-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-4-metil-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluor-etanon (3a);

1-{4-[5-(3-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluor-etanon (4), fehér szilárd anyag, MS, MH^+ 463;

1-{4-[5-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluor-etanon (5), fehér szilárd anyag, MS, MH^+ 497, 498;

1-{4-[5-(4-metoxi-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluor-etanon (6), fehér szilárd anyag, MS, MH^+ 459; vagy

1-{4-[5-(3-fluor-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluor-etanon (7), fehér szilárd anyag, MS, MH^+ 447;

1-{4-[5-(3-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-4-metil-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluor-etanon (8).

4. lépés

1-[2-metoxi-5-(naftalin-1-szulfonil)-fenil]-piperazin

Az eljárást az 5. reakciósémán tüntetjük fel.

0,5 ml 6N nátrium-hidroxid oldatot 0,110 g (0,23 millimól) 2,2,2-trifluor-1-{4-[2-metoxi-5-(naftalin-1-szulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-etanon (1) metanolos oldatához adunk. A reakcióelegyet 80 °C-on 10 percen át keverjük, 10 ml vizet adunk hozzá, majd az elegyet 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 0,060 g 1-[2-metoxi-5-(naftalin-1-szulfonil)-fenil]-piperazint kapunk. Kitermelés 68 %. MS, MH^+ 383. A hidrokloridot etanolos hidrogén-kloriddal állítjuk elő. Op.: 154-158 °C.

A fenti eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy 2,2,2-trifluor-1-{4-[2-metoxi-5-(naftalin-1-szulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-etanon (1) helyett a 3. lépés szerinti megfelelő trifluor-etanon-vegyületeket alkalmazzuk. Az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

2,2,2-trifluor-1-{4-[2-metoxi-5-(naftalin-2-szulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-etanon (2) felhasználásával 1-[2-metoxi-5-(naftalin-2-szulfonil)-fenil]-piperazint (102) állítunk elő; MS, MH^+ 383, op.: 279,9-283,3 °C.

1-{4-[5-(4-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-4-metil-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluor-etanon (3a) felhasználásával 1-[5-(4-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-4-metil-piperazint (103a) állítunk elő; MS, MH^+ 367, op.: 263,4-272,1 °C.

1-{4-[5-(4-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluor-etanon (3) felhasználásával 1-[5-(4-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazint (103) állítunk elő; MS, MH^+ 367, op.: 263,4-272,1 °C.

1-{4-[5-(3-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluor-etanon (4) felhasználásával 1-[5-(3-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazint (104) állítunk elő; MS, MH^+ 367, op.: 265-266,3 °C.

1-{4-[5-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluor-etanon (5) felhasználásával 1-[5-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazint (105) állítunk elő; MS, MH^+ 402, op.: 245,9-246,2 °C.

1-{4-[5-(4-metoxi-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluor-etanon (6) felhasználásával 1-[5-(4-metoxi-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazint (106) állítunk elő; MS, MH^+ 363, op.: 260,1-260,6 °C.

1-{4-[5-(3-fluor-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluor-etanon (7) felhasználásával 1-[5-(3-fluor-

-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazint (107) állítunk elő; MS, MH^+ 351, op.: 246,0-250,1 °C.

1-{4-[5-(3-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-4-metil-piperazin-1-il}-2,2,2-trifluor-etanon (8) felhasználásával 1-[5-(3-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-4-metil-piperazint (108) állítunk elő.

2. példa

A (2) képletű 1-[5-(4-metoxi-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin

Alternatív előállítás a közbenső termék izolálása nélkül.

0,19 g, az 1. példa 2. lépése szerint előállított 4-metoxi-3-[4-(2,2,2-trifluor-acetil)-piperazin-1-il]-benzolszulfonil-klorid 0,5 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatához 0 °C-on argon-atmoszférában 2 ml (1 millimól) 0,5 mólos tetrahidrofurános 4-metoxi-fenil-magnézium-bromid oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 1 órán keresztül keverjük, majd 0,5 ml 6N nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, 10 ml vizet adunk hozzá és 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 0,65 g 1-[5-(4-metoxi-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazint kapunk. Kitermelés 36 %. MS, MH^+ 363.

A fenti eljárással analóg módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-metoxi-fenil-magnézium-bromid helyett fenil-magnézium-bromidot alkalmazunk. A kapott 1-(5-benzolszulfonil-2-metoxi-fenil)-piperazin (201) 270,0-273,0 °C-on olvad. MS, MH^+ 333.

3. példa

A (3) képletű 1-[5-(4-fluor-naftalin-1-szulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin

0,19 g (0,5 millimól) az 1. példa 2. lépése szerint előállított 4-metoxi-3-[4-(2,2,2-trifluor-acetil)-piperazin-1-il]-benzolszulfonil-klorid 0,5 ml tetrahidrofuránnal képezett oldatához szobahőmérsékleten argon-atmoszférában 4 ml (1 millimól) 0,25 mólos tetrahidrofurános 4-fluor-1-naftil-magnézium-bromid oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 1 órán át keverjük, telített ammónium-klorid oldatot adunk hozzá és az elegyet 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 2 ml dioxánban oldjuk és 0,5 ml 6N nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, 10 ml vizet adunk hozzá és 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 2N sósavval extraháljuk. A vizes réteg pH-ját 6N nátrium-hidroxid oldattal 14-re állítjuk be és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 0,070 g 1-[5-(4-fluor-naftalin-1-szulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazint (301) kapunk. Kitermelés 30 %. A hidroklorid sót etanolos hidrogén-kloriddal képezzük. Op.: 155,0-159,0 °C.

A fenti eljárással analóg módon járunk el, azzal a változtatással, hogy 4-fluor-1-naftil-magnézium-bromid helyett 3,4-1-fenil-magnézium-bromidot alkalmazunk. A kapott 1-[5-(3,4-diklór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin (302) 260,0-263,0 °C-on olvad. MS, MH⁺ 401.

4. példa

**A (4) képletű 1-[2-metoxi-5-(4-metoxi-naftalin-1-szulfonil)-
-fenil]-piperazin**

0,050 g (0,12 millimól) a 4. példa szerint előállított 1-[5-(4-fluor-naftalin-1-szulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin 2 ml metanollal képezett oldatához 0,5 ml 6N nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 80 °C-on 30 percen át keverjük, 10 ml vizet adunk hozzá és az elegyet 20 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 2N sósavval extraháljuk. A vizes réteg pH-ját 6N nátrium-hidroxid-oldattal 14-re állítjuk be és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Fehér szilárd anyag alakjában 0,043 g 1-[2-metoxi-5-(4-metoxi-naftalin-1-szulfonil)-fenil]-piperazint (401) kapunk. Kitermelés 88 %. A hidroklorid sőt etanolos hidrogén-kloriddal képezzük. Op.: 240-243,0 °C.

5. példa

Orális adagolásra alkalmas készítmény előállítása

Komponens	Mennyiség, tömeg %
Hatóanyag	20,0 %
Laktóz	79,5 %
Magnézium-sztearát	0,5 %

A komponenseket összekeverjük és kb. 100 mg-os mennyiségben kapszulákba töltjük; egy kapszula hozzávetőlegesen a teljes napi dózist tartalmazza.

6. példa

Orális adagolásra alkalmas készítmény

Komponens	Mennyiség, tömeg %
Hatóanyag	20,0 %
Magnézium-sztearát	0,5 %
Kroszkarmellóz-nátrium	2,0 %
Laktóz	76,5 %
PVP (polivinil-pirrolidon)	1,0 %

A komponenseket összekeverjük, és oldószer (pl. metanol) felhasználásával granuláljuk. A kapott granulátumot szárítjuk, majd megfelelő tablettázógépen tablettákká préseljük. Minden tablettá kb. 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

7. példa

Orális adagolásra alkalmas készítmény

Komponens	Mennyiség
Hatóanyag	1,0 g
Fumársav	0,5 g
Nátrium-klorid	2,0 g
Metil-parabén	0,15 g
Propil-parabén	0,05 g
Granulált cukor	25,5 g
Szorbit 70 %-os oldat	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Ízesítőanyag	0,035 ml
Színezőanyag	0,5 mg
Desztillált víz	q.s. 100 ml

A komponensek összekeverésével orális adagolásra alkalmas szuszpenziót készítünk.

8. példa

Parenterális készítmény (i.v.)

Komponens	Mennyiség, tömeg %
Hatóanyag	0,25 g
Nátrium-klorid	izotónia kialakulásáig
Injekciós célokra alkalmas víz	100 ml

A hatóanyagot az injekciós célokra alkalmas víz egy részében oldjuk. Megfelelő mennyiségű nátrium-kloridot keverés közben hozzáadunk és ily módon izotóniás oldatot készítünk. Az oldatot az injekciós célokra alkalmas víz maradék részével feltöltjük, 0,2 mikronos membrán szűrőn átszűrjük és steril körülmények között csomagoljuk.

9. példa

Kúp készítése

Komponens	Mennyiség, tömeg %
Hatóanyag	1,0 %
Polietilénlikol 1000	74,5 %
Polietilénlikol 4000	24,5 %

A komponenseket gőzfürdőn összeolvasztjuk és összekeverjük, majd a megolvasztott keveréket formákba öntjük. Minden kúp össztömege 2,5 g.

10. példa

Helyi alkalmazásra szolgáló készítmény

Komponens	Mennyiség, g
Hatóanyag	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Ásványolaj	5
Vazelin	10
Metil-parabén	0,15
Propil-parabén	0,05
BHA (butilezett hidroxianizol)	0,01
Víz	q.s. 100

A víz kivételével valamennyi komponenst összekeverjük és keverés közben kb. 60 °C-ra melegítjük. Erőteljes keverés közben a komponensek emulgeálódásához elegendő mennyiségű, kb. 60 °C hőmérsékletű vizet adunk hozzá, majd vízzel q.s. kb. 100 g-ra egészítjük ki.

11. példa

Orrspray készítése

Orrspray formájában felhasználható, kb. 0,025-0,5 % hatóanyagot tartalmazó több vizes szuszpenziót készítünk. A készítmények adott esetben inaktív komponenseket (pl. mikrokristályos cellulóz, nátrium-karboximetil-cellulóz, dextróz stb.) tartalmazhatnak. A pH beállítása céljából sósavat adhatunk hozzá. Az orrsprayt beosztásos orrspray-szivattyú segítségével juttathatjuk az orrüregbe; löketenként kb. 500-100 mikroliter orrspray

kibocsátásával. Az adagolási előírás általában a következő: 4-12 óránként 2-4 spray.

12. példa

Radioligand kötődési vizsgálatok

A találmány szerinti vegyületek kötődési aktivitását in vitro a következőképpen határozzuk meg.

A ligand aktivitást kétszeresen elvégzett vizsgálatokkal határozzuk meg. Mérjük a [3H]LSD kompetíciót rekombináns humán 5-HT₆ receptort stabilan kifejező HEK293 sejtekből leszármaztatható sejtmembránokban.

Minden meghatározást 37 °C-on 250 mikroliter reakciótérfogatban 50 mM Trisz-HCl-t, 10 mM magnézium-szulfátot, 0,5 mM EDTA-t és 1 mM aszkorbinsavat tartalmazó teszt-pufferben végzünk el. A [3H]LSD-t, kompetitív ligandot és membránt tartalmazó kémcsöveket vízfürdön 60 percen át 37 °C-on rázatjuk, 0,3 % PEI-vel előáztatott Packard GF-B lemezekre átszűrjük (Packard 96 mélyedékes sejtösszegyűjtő felhasználásával), majd 50 mM jéghideg Trisz-HCl-el háromszor mossuk. A megkötött [3H]LSD-t radioaktív számlálással (1 percre vonatkoztatva) Packard TopCount felhasználásával határozzuk meg.

A [3H]LSD-nek a kötődési helyekről való leszorítását a koncentráció-kötődési adatoknak egy 4-paraméteres alábbi logisztikai egyenletbe történő beillesztésével határozzuk meg mennyiségileg:

$$\text{kötődés} = \text{alap} + \frac{B_{\text{max}} - \text{alap}}{1 + 10^{-\text{Hill}(\log[\text{ligand}] - \log IC_{50})}}$$

ahol

Hill jelentése a Hill lejtő;

[ligand] a kompatitív radioligand koncentrációja; és IC_{50} jelentése a radioligand fél-maximális specifikus kötődését előidéző radioligand koncentráció.

A specifikus kötődési ablak a B_{max} és az alap paraméterek közötti különbség.

A 12. példában ismertetett eljárás szerint a (I) általános képletű vegyületek aktív 5-HT₆ antagonistának bizonyultak. Az 5-HT₆ receptorhoz mutatott affinitás (pK_i formájában) az előnyös vegyületek esetében 8,1 és 9,9 közötti érték.

A legelőnyösebb találmány szerinti vegyületek adatait az alábbi táblázatban foglaljuk össze:

Teszt-vegyület száma	Kémiai név	pK_i
101	1-[2-metoxi-5-(naftalin-1-szulfonil)-fenil]-piperazin	9,90
105	1-[5-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin	9,19
108	1-[5-(3-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-4-metil-piperazin	9,14
301	1-[5-(4-fluor-naftalin-1-szulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin	9,30
401	1-[2-metoxi-5-(4-metoxi-naftalin-1-szulfonil)-fenil]-piperazin	9,40

A fentiekben a találmány specifikus kiviteli alakjait és foganatosítási módjait ismertettük. A szakember azonban különböző változtatásokat végezhet el és a megadottakban foglalt megoldásokat egyenértékű (ekvivalens) műszaki megoldásokkal helyettesítheti anélkül, hogy a találmány szellemétől és oltalmi körétől eltérne. Ezen kívül az adott helyzetnek, anyagoknak, készítményeknek, eljárásoknak, illetve eljárási lépéseknek megfelelően különböző módosítások foganatosíthatók. A fenti módosítások ugyancsak találmányunk oltalmi körébe tartoznak.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek

[mely képletben

Ar jelentése adott esetben halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített naftil- vagy fenil-csoport;

R¹ jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport]

vagy gyógyászatilag alkalmas sóik vagy szolvátjaik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyben Ar jelentése helyettesítetlen naftil-csoport.

3. A 2. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

1-[2-metoxi-5-(naftalin-1-szulfonil)-fenil]-piperazin; vagy

1-[2-metoxi-5-(naftalin-2-szulfonil)-fenil]-piperazin.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyben Ar jelentése fluoratommal vagy metoxi-csoporttal helyettesített naftil-csoport.

5. A 2. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

1-[5-(4-fluor-naftalin-1-szulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin; vagy

1-[2-metoxi-5-(4-metoxi-naftalin-1-szulfonil)-fenil]-piperazin.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyben Ar jelentése helyettesítetlen fenil-csoport.

7. A 6. igénypont szerinti alábbi vegyület:

1-(5-benzolszulfonil-2-metoxi-fenil)-piperazin.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyben Ar jelentése metoxi-csoporttal, fluoratommal vagy klóratommal helyettesített fenil-csoport.

9. A 8. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

1-[5-(4-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin;

1-[2-metoxi-5-(4-metoxi-benzolszulfonil)-fenil]-piperazin;
 1-[5-(3-fluor-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin;
 1-[5-(3-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin;
 1-[5-(4-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-4-metil-piperazin;
 1-[5-(3,4-diklór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin;
 1-[5-(3,5-diklór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-piperazin; és
 4-[5-(4-klór-benzolszulfonil)-2-metoxi-fenil]-4-metil-piperidin.

10. Gyógyszer, amely gyógyászatilag hatékony mennyiségben legalább egy az 1. igénypont szerinti vegyületet és legalább egy gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot tartalmaz.

11. A 10. igénypont szerinti gyógyszer, 5-HT₆ receptorral összefüggő betegségek kezelésére.

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

ai) valamely (b) általános képletű vegyületet (ahol P jelentése védőcsoport és R¹ jelentése a fent megadott) valamely Ar-S(O)₂-Cl általános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol Ar jelentése az 1. igénypontban meghatározott aril-csoport);

a ii) a jelenlevő védőcsoportot eltávolítjuk; és

a iii) a kapott terméket adott esetben alkilezzük; vagy

bi) valamely (b) általános képletű vegyületet (ahol P jelentése védőcsoport és R¹ jelentése a fent megadott) valamely S(O)₂-Cl képletű vegyülettel reagáltatunk; majd

bii) a kapott terméket valamely ArMgHal általános képletű Grignard vegyülettel reagáltatjuk, (ahol Ar jelentése az 1. igénypontban megadott és Hal jelentése halogenid);

biii) a védőcsoportot eltávolítjuk; és

biv) a kapott terméket kívánt esetben alkilezzük; majd kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítjuk

(ahol a képletekben Ar, R¹ és R² jelentése a fent megadott).

13. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyeket a 12. igénypont szerinti vagy ezzel egyenértékű eljárással állítunk elő.

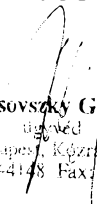
14. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása betegségek kezelésére.

15. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek felhasználása 5-HT₆ receptorral kapcsolatos betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására.

16. A találmány, ahogy a jelen szabadalmi leírásban ismertetésre került.

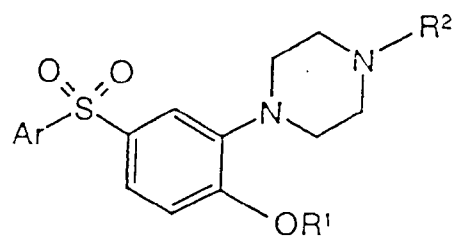
A bejelentő helyett a

Meghatalmazott:

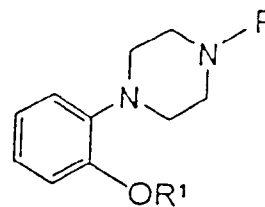

Dr. Jalsovszky Györgyné

1093 Budapest, Központ u. 24.
Tel.: 218-4448 Fax: 218-4506

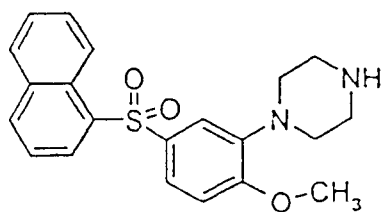
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



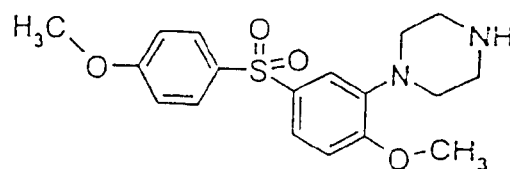
(I)



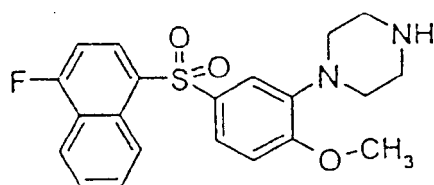
(b)



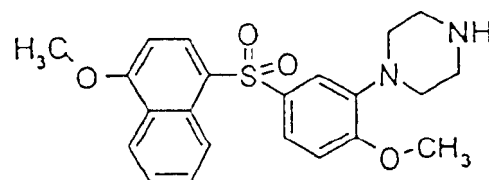
(1)



(2)



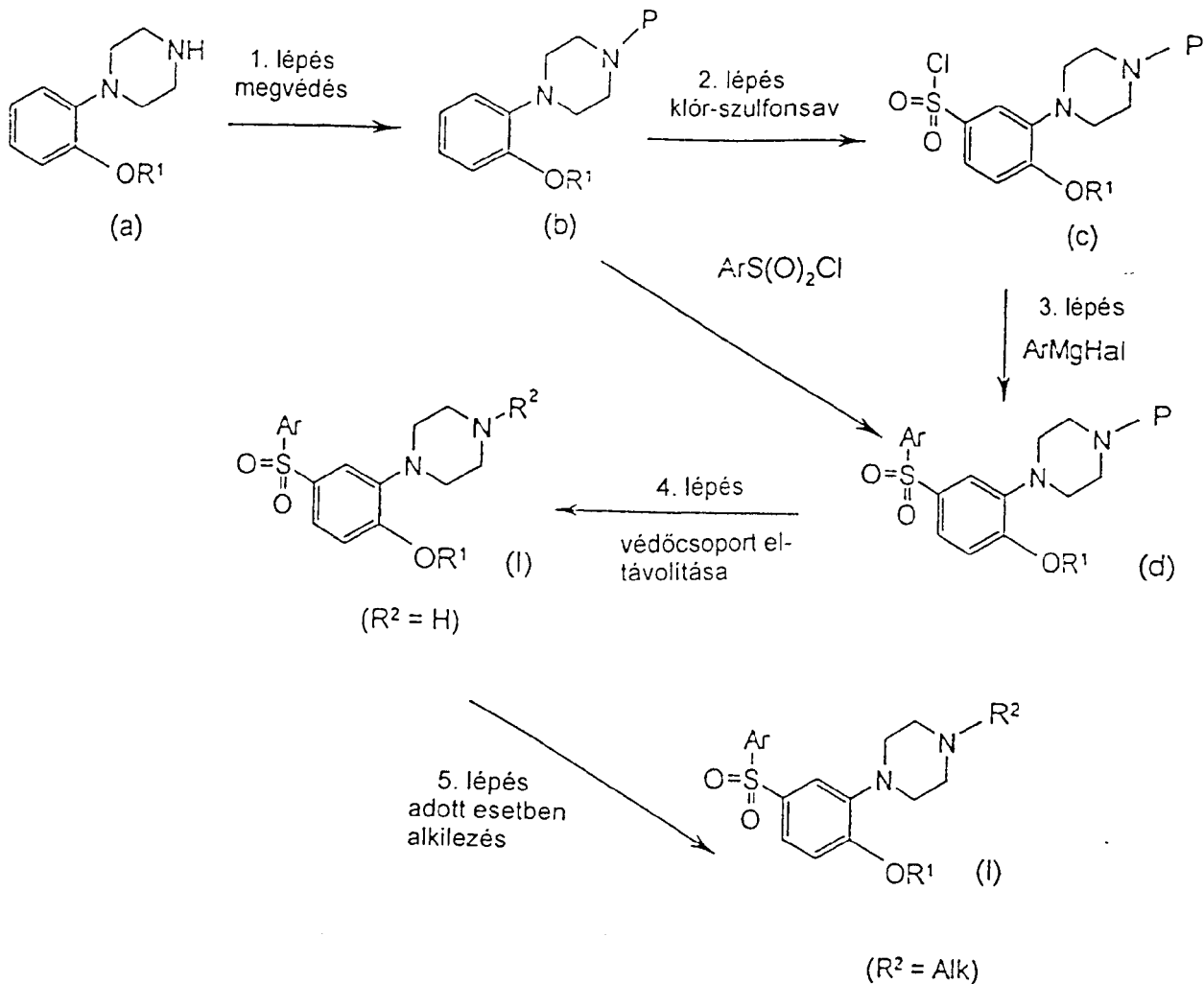
(3)



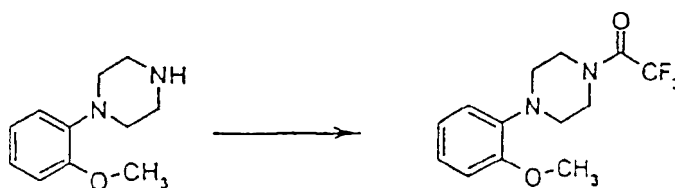
(4)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1. reakcióséma

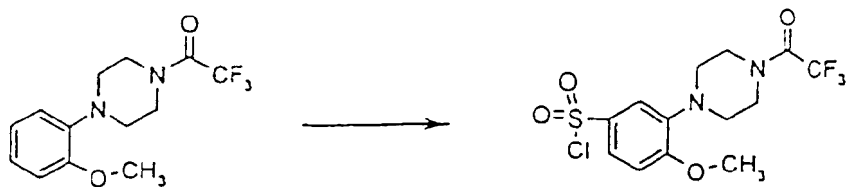
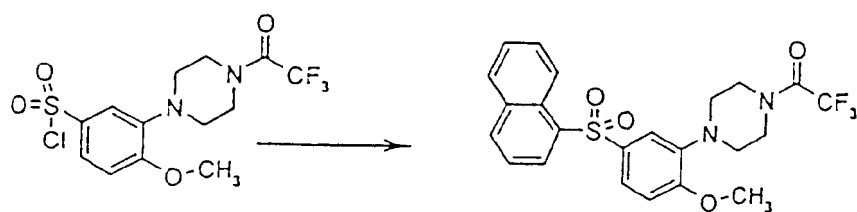


2. reakcióséma



3. reakcióséma

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4. reakcióséma5. reakcióséma