

GLICIN TRANSZPORTGÁTLÓ HATÁSÚ

4,4-bisz [(4-fluorfenil)butil]-1-(piperazinil és piperidinil)-származékok és gyógyászati alkalmazásuk
KIVONAT

Az (I) általános képletű glicin transzport gátló vegyület, N-oxidja, sztereokémiai izomer formái vagy gyógyászati szempontból elfogadható addíciós sói alkalmazása a központi és a perifériás idegrendszer rendellenességeinek kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására – a képletben

X jelentése =CH- vagy =N-;

L jelentése (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű csoport, ahol

n értéke 0 vagy 1;

m értéke 0 vagy 1;

Alk jelentése alkáncsoport;

A jelentése =N- vagy =CH-;

B¹ jelentése -CH₂- vagy -NH-;

-a¹=a²-a³=a⁴- jelentése

-CH=CH-CH=CH- (a-1) vagy

-N=CH-CH=CH- (a-2)

képletű bivalens csoport;

R¹ jelentése adott esetben helyettesített alkilcsoport, a helyettesítők alkiloxi-, piridinil-, aril-, arilkarbonil-, tienil-, furanil-, imidazo[1,2-a]piridinil- és tiazolilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy arilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom, alkil- vagy cikloalkilcsoport;

R⁴ jelentése tienil-, furanil- vagy arilamino-csoport vagy (d-1) általános képletű csoport, ahol

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy arilcsoport.

A fenti vegyületek újak azzal a megkötéssel, hogy ha az (I) általános képletben

- =X- jelentése =CH-; L jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben B¹ jelentése -CH₂- és R¹ jelentése piridin-2-ilmetil-, tien-2-ilmetil-, furan-2-ilmetil-, benzil- vagy 4-fluorbenzilcsoport, akkor -a¹=a²-a³=a⁴- jelentése -N=CH-CH=CH-csoporttól eltérő; és ha

- =X- jelentése =CH-; L jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben B¹ jelentése -CH₂- és R¹ jelentése 4-metoxifenilmetil- vagy tiazol-4-ilmetil-csoport, akkor -a¹=a²-a³=a⁴- jelentése -CH=CH-CH=CH-csoporttól eltérő; és ha

- =X- jelentése =N-; L jelentése olyan (d) általános képletű csoport, amelyben Alk jelentése 1,3-propándiil-csoport, akkor R⁴ jelentése fenilaminocsoporttól eltérő.

A találmány tárgyát képezik a fenti új vegyületek, ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint ezen vegyületek előállításai is. A találmány szerinti vegyületek és gyógyászati készítmények a központi és perifériás idegrendszer megbetegedéseinek kezelésére, különösen pszichózisok, fájdalom, epilepszia, neurodegeneratív megbetegedések (Alzheimer kór), stroke, feji trauma, valamint szklerózis multiplex és hasonlóak kezelésére alkalmasak.

PK



GLICIN TRANSZPORT GÁTLÓ HATÁSÚ
 4,4-bisz[(4-fluorfenil)butil]-1-(piperazinil és piperidinil) származékok
 és gyógyászati alkalmazásuk

A2

A találmány tárgyát glicin transzport gátló hatású 4,4-bisz[(4-fluorfenil)butil]-1-(piperazinil- és piperidinil)-származékok alkalmazása képezi a központi és a perifériás idegrendszer rendellenességeinek kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására, különösen pszichózisok, fájdalom, epilepszia, neurodegeneratív megbetegedések (Alzheimer kór), stroke, feji trauma, szklerózis multiplex és hasonló kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására. A találmány tárgyát képezik továbbá az e vegyületek körébe tartozó új vegyületek, előállításuk és az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények.

A 4,4-bisz[(4-fluorfenil)butil]-1-(piperazinil- és piperidinil)-származékok jól ismert hisztamin és szerotonin antagonisták. Ezeket a vegyületeket, aktivitásukat és előállításukat az EP-A-0 151 826 és GB 1 055 100 számú szabadalmi leírásokban ismertetik.

A találmány tárgyát a glicin transzport gátló hatású (I) általános képletű vegyületek, N-oxidjaik, sztereokémiai izomer formáik és gyógyászati szempontból elfogadható addíciós sóik alkalmazása képezi a központi idegrendszer és a perifériás idegrendszer kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására – a képletben

X jelentése =CH- vagy =N-;

L jelentése (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű csoport,
 ahol

n értéke 0 vagy 1;

m értéke 0 vagy 1;

Alk jelentése 1-6 szénatomos alkáncsoport;

A jelentése =N- vagy =CH-;

B¹ jelentése -CH₂- vagy -NH-;



$-a^1=a^2-a^3=a^4-$ jelentése

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-1) vagy

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-2)

képletű bivalens csoport;

R¹ jelentése adott esetben helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, a helyettesítők 1-4 szénatomos alkiloxi-, piri-dinil-, aril-, arilkarbonil-, tienil-, furanil-, imidazo[1,2-a]piri-dinil- és tiazolilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy arilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport;

R⁴ jelentése tienil-, furanil- vagy arilamino-csoport vagy (d-1) általános képletű csoport, ahol

R⁵ jelentése hidrogénatom vagy arilcsoport;

az arilcsoport jelentése adott esetben egy vagy két helyettesítőt hordozó fenilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, hidroxilcsoport és 1-4 szénatomos alkiloxi-csoport.

A találmány tárgyát képezi továbbá eljárás a központi és perifériás idegrendszer rendellenességeiben szenvedő, különösen pszichózisban, fájdalomban, epilepsziában, neurodegeneratív megbetegedésekben (Alzheimer kór), stroke-ban, feji traumában, szklerózis multiplexben és hasonló betegségekben szenvedő melegvérű állatok kezelésére. Az eljárás abban áll, hogy az (I) általános képletű vegyület, N-oxid formája, gyógyászati szempontból elfogadható sav- vagy bázisaddíciós sója vagy sztereokémiai izomer formája terápiásan hatásos mennyiségét gyógyászati hordozóanyaggal elegyítve adagoljuk.



Az előzőekben alkalmazott és a továbbiakban alkalmazandó definíciók jelentése: a „halogénatom” megjelölés a fluor-, klór-, bróm- és jódatom általános megjelölése; a 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport megjelölésen ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és cikloheptilcsoport értünk; az 1-4 szénatomos alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú telített szénhidrogéncsoportot jelent, amely 1-4 szénatomot tartalmaz, például metil-, etil-, propil-, butil-, 1-metiletil-, 2-metilpropil-, 2,2-dimetiletil-csoportot és hasonlókat; az 1-6 szénatomos alkilcsoport magában foglalja az 1-4 szénatomos alkilcsoportokat és magasabb, 5 vagy 6 szénatomos homológjaikat, például a pentil-, 2-metilbutil-, hexil-, 2-metilpentil-csoportot és hasonló csoportokat; az 1-6 szénatomos alkándiil-csoport megjelölés bivalens, egyenes vagy elágazó láncú telített szénhidrogénláncot jelent, amelyben a szénatomok száma 1-6, például 1,1-metándiil-, 1,2-etándiil-, 1,3-propándiil-, 1,4-butándiil-, 1,5-pentándiil-, 1,6-hexándiil-, 1,2-propándiil- és 2,3-butándiil-csoportot és hasonlókat.

Az előzőekben említett gyógyászati szempontból elfogadható addíciós só megjelölésen terápiásan hatásos, nem-toxikus bázis- vagy savaddíciós só formát értünk, amelynek képzésére az (I) általános képletű vegyület képes. A szabad bázis formájú (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói előállíthatók a bázisnak megfelelő savval való reagáltatásával, ilyen savak például szervetlen savak, például a hidrogén-halogén-savak, például a hidrogén-klorid vagy hidrogén-bromid, a kénsav, a salétromsav, a foszforsav és hasonló savak; valamint szerves savak, például ecetsav, hidroxiecetsav, propánsav, tejsav, piruvinsav, oxálsav, malonsav, borostyánkősav, maleinsav, fumársav, almasav, borkősav, citromsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav,



ciklaminsav, szalicilsav, p-aminoszalicilsav, pamoosav és hasonló savak.

A savas protonokat tartalmazó (I) általános képletű vegyületek terápiásan aktív nem-toxikus bázisokkal alakíthatók sókká, azaz fém-vagy amin addíciós formákká, a megfelelő szerves vagy szervetlen bázissal való reagáltatással. A megfelelő bázikus só formák közé tartoznak például az ammóniumsók, az alkáli- és alkáliföldfém-sók, például lítium-, nátrium-, kálium-, magnézium- és kalciumsók és hasonló, szerves bázisokkal alkotott sók, például benzatin-, N-metil-D-glükamin- és hidrabaminsók, valamint aminosavakkal, például argininnel, lizinnel és hasonlókkal alkotott sók.

Fordított módon, a só formák szabad formára hozhatók a megfelelő bázissal vagy savval való reagáltatással.

Az addíciós só megjelölésén azokat a szolvátokat is értjük, amelyeket az (I) általános képletű vegyület és sói képesek képezni. Ilyen szolvátok például a hidrátok, alkoholátok és hasonlóak.

Az (I) általános képletű vegyületek N-oxid formái felölelik az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben egy vagy néhány nitrogénatom úgynevezett N-oxid formára oxidált.

A „sztereokémiai izomer formák” megjelölésén az (I) általános képletű vegyület minden lehetséges sztereoizomer formáját értjük. Ha más megjelölés nem szerepel, egy vegyület kémiai megjelölése a vegyület elegyét jelöli, különösen minden lehetséges sztereokémiai izomer formájának racém elegyét, az említett elegyek az alap molekulaszervezet minden diasztereomerjét és enantiomerjét tartalmazzák. Az (I) általános képletű vegyület sztereokémiai izomer formái és az ilyen formák elegyei ugyancsak az (I) általános képlet körébe tartoznak.



Az (I) általános képletű vegyületek, és a következőkben ismertetésre kerülő köztitermékek némelyike szerkezetében legalább egy sztereogén centrummal bír. Ez a sztereogén centrum lehet R- és S-konfigurációjú, az R- és S- megjelölést a Pure Appl. Chem., 45, 11-30 (1976) szakirodalmi helyen ismertetett módon értjük.

Az (I) általános képletű vegyületek némelyike tautomer formákban is előfordulhat. Az ilyen formákat – bár nem jelöljük konkrétan a képletben – a találmány oltalmi körén belül értjük.

Ha az (I) általános képletű vegyületeket említjük, e megjelölésen minden esetben N-oxidjaikat, gyógyászati szempontból elfogadható addíciós sóikat és minden sztereoizomer formájukat is értjük.

Az (I) általános képletű vegyületek újak, azzal a megkötéssel, hogy

- ha =X- jelentése =CH-; L jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben B¹ jelentése -CH₂- és R¹ jelentése piridin-2-ilmetil-, tien-2-ilmetil-, furan-2-ilmetil-, benzil- vagy 4-fluorbenzilcsoport, akkor az -a¹=a²-a³=a⁴- csoport jelentése -N=CH-CH=CH-csoporttól eltérő; és

- ha =X- jelentése =CH-; L jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben B¹ jelentése -CH₂- és R¹ jelentése 4-metoxifenilmetil- vagy tiazol-4-ilmetil-csoport, akkor -a¹=a²-a³=a⁴- jelentése -CH=CH-CH=CH-csoporttól eltérő; és

- ha =X- jelentése =N-; L jelentése olyan (d) általános képletű csoport, amelyben Alk jelentése 1,3-propándiil-csoport, akkor R⁴ jelentése fenilaminocsoporttól eltérő.

A találmány tárgyát képezi továbbá a fent meghatározott új (I) általános képletű vegyületek gyógyszerként való alkalmazása is.



Az (I) általános képletű vegyületek érdeklődésre számot tartó körét képezik azok a vegyületek, amelyben n értéke 0, m értéke 1; R^1 jelentése adott esetben 1-4 szénatomos alkiloxi-, arilkarbonil- vagy imidazo[1,2-a]piridinil-csoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport és R^4 jelentése tienil- vagy furanilcsoport vagy (d-1) általános képletű csoport.

Előnyösek az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben L jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport.

Általában az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók az EP-A-0 151 826 és a GB 1 055 100 számú szabadalmi leírásokban ismertetett eljárásokkal, közelebbről, a (II) általános képletű vegyületek - a képletben W^1 jelentése kilépőcsoport, például halogénatom - (III) általános képletű köztitermékkel való reagáltatásával. Ezt a reakciót az 1. reakcióvázlatban mutatjuk be.

A reagáltatást a reakció szempontjából inert oldószerben, például metilizobutil-keetonban, N,N-dimetilacetamidban vagy N,N-dimetilformamidban hajtjuk végre megfelelő bázis, például nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát vagy trietilamin és adott esetben kálium-jodid jelenlétében.

Ennél az eljárásnál és a következő eljárásoknál a reakciótermék a reakcióközegből izolálható, és kívánt esetben szakember számára jól ismert eljárásokkal, például extrahálással, kristályosítással, desztillálással, eldörzsöléssel és kromatografálással tisztítható.

Más módon, az (I) általános képletű vegyületek redukív alkilezéssel állíthatók elő. Egy (IV) általános képletű köztiterméket egy (III) általános képletű köztitermékkel a reakció szempontjából inert oldószerben, például metanolban reagáltatunk redukálószer, például hidrogén és megfelelő katalizátor, például szénhordozós palládium-



katalizátor jelenlétében. Célszerűen tiofént adunk a reakcióelegybe. Ezt a reakciót a 2. reakcióvázlatban mutatjuk be.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben X jelentése =N-, azaz az (I-a) általános képletű vegyületek, egy (V) általános képletű köztitermék és egy olyan (VI) általános képletű köztitermék reagáltatásával állíthatók elő, amelyben W^1 jelentése kilépőcsoport, például halogénatom. Ezt a reakciót a 3. reakcióvázlatban mutatjuk be.

A reagáltatást a reakció szempontjából inert oldószerben, például metilizobutil-etonban, N,N-dimetilacetamidban vagy N,N-dimetilformamidban megfelelő bázis, például nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát vagy trietilamin és adott esetben kálium-jodid jelenlétében végezzük.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben L jelentése (b) általános képletű csoport, azaz az (I-b) általános képletű vegyületek a (VII) általános képletű köztitermék és a (VIII) általános képletű izocianát-származék reagáltatásával állíthatók elő. Ezt a reakciót a 4. reakcióvázlatban mutatjuk be.

A reakciót a reakció szempontjából inert oldószerben, például diizopropil-éterben valósítjuk meg.

Az (I) általános képletű vegyületek szakember számára ismert funkciós csoport átalakítási reakciókkal egymásba átalakíthatók.

Az (I) általános képletű vegyületek a trivalens nitrogén N-oxid formára való alakításával szakember számára ismert eljárásokkal a megfelelő N-oxiddá alakíthatók. Az említett N-oxidálási reakciókat általában az (I) általános képletű kiindulási anyag 3-fenil-2-(fenil-szulfonil)oxaziridinnel vagy megfelelő szerves vagy szervetlen peroxiddal való reagáltatásával valósítjuk meg. Megfelelő szervetlen



peroxidok például a hidrogén-peroxid, alkálifém- vagy alkáliföldfém-peroxidok, például a nátrium-peroxid és a kálium-peroxid; a megfelelő szerves peroxidok közé tartoznak peroxisavak, például a benzolkarboperoxisav vagy halogénnel helyettesített benzolkarboperoxisavak, például a 3-klórbenzolkarboperoxisav, peroxoalkánsavak, például a peroxoecetsav, alkilhidrogénperoxidok, például a terc-butilhidrogénperoxid. Megfelelő oldószerek például a víz, a rövid szénláncú alkanolok, például etanol és hasonló, szénhidrogének, például toluol, ketonok, például 2-butanon, halogénezett szénhidrogének, például diklórmétán és az ilyen oldószerek elegyei.

Az (I) általános képletű vegyületek némelyike és köztitermékeik némelyike aszimmetriás szénatomot tartalmazhat. Ezen vegyületek és köztitermékek tiszta sztereokémiai izomer formái szakember számára ismert eljárásokkal nyerhetők. Például, a diasztereoizomerek fizikai eljárásokkal, például szelektív kristályosítással vagy kromatográfiás eljárással, például ellenáramú megosztással, folyadékkromatográfiás eljárással és hasonló módokon választhatók el. Az enantiomerek racém elegyekből nyerhetők oly módon, hogy először a racém elegyet megfelelő rezolválószerrel, például királis savval reagáltatva diasztereomer sók vagy vegyületek elegyév alakítjuk, majd az ilyen sztereomer sók vagy vegyületek elegyét fizikai elválasztási eljárásokkal, például szelektív kristályosítással vagy kromatográfiás eljárással, például folyadékkromatográfiás eljárással vagy hasonló módszerekkel választjuk el, végül a kapott elválasztott diasztereomer sókat vagy vegyületeket a megfelelő enantiomerekké alakítjuk. Tiszta sztereokémiai izomer formákat nyerhetünk úgy is, hogy a megfelelő köztiterméket és kiindulási anyagok tiszta sztereokémiai izomer for-



máit alkalmazzuk, azzal a megkötéssel, hogy a végrehajtott reakciók sztereospecifikusak.

Az (I) általános képletű vegyületek és köztitermékek enantiomer formáinak elválasztására más lehetőség a folyadékkromatográfiás, különösen királis stationer fázissal bíró folyadékkromatográfiás elválasztás.

Egyes köztitermékek és kiindulási anyagok ismert vegyületek, kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy ismert eljárásokkal előállíthatók.

A glicin a központi és a perifériás idegrendszerben mind a szinapszis gátlásban, mind a szinapszis ingerület közvetítésben résztvevő neurotranszmitter aminosav. A glicin ezen különböző funkcióit két receptor típus közvetíti, ezek mindegyike a glicin transzporterek különböző osztályaival kapcsolatos. A glicin gátló hatását olyan glicin receptorok közvetítik, amelyek a görcskeltő sztrichnin alkaloidra érzékenyek, ezért ezeket „sztrichnin-érzékeny” megjelöléssel illettük. Sztrichnin-érzékeny glicin receptorok döntően a gerincvelőben és az agytörzsben találhatóak.

A glicin ingerületátvivő funkciójában a glutamát, az idegrendszer legnagyobb ingerületátvivő neurotranszmittere hatásának modulálásával működik [Johnson and Ascher, *Nature*, 325, 529-531 (1987); Fletcher és munkatársai, *Glycine Transmission*, (Otterson and Storm-Mathisen szerkesztők, 193-219. old. (1990)]. Sajátosan, a glicin a glutamát receptorok N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor elnevezésű osztályának kötelező koagonistája. Az NMDA receptorok az agyban széleskörűen elterjedtek, különösen nagy sűrűségben találhatóak az agykéregben és a hippokampuszban.



A transzporterek a neurotranszmittereket felveszik a szinapszisból, ezzel szabályozzák a szinapszisban a neurotranszmitterek koncentrációját és ott töltött idejét, amelyek együttesen meghatározzák a szinaptikus transzmisszió magnitudoját. A neurotranszmitterek szomszédos szinapszisokba való átterjedésének megakadályozásával a transzporterek fenntartják a szinaptikus transzmisszió megbízhatóságát. Végül, a szabaddá váló transzmitterek preszinaptikus terminálisba való újrafelvétele révén a transzporterek lehetővé teszik a transzmitterek újrahasznosítását. A neurotranszmitter transzport az extracelluláris nátrium koncentrációtól és a membrán két oldala közötti feszültségkülönbségétől függő. Sajátos körülmények mellett, például rohamok esetén a transzporterek fordítottan működhetnek, kalciumtól független nem-excitotikus módon neurotranszmittereket szabadon bocsátva [Attwell és munkatársai, *Neuron*, 11, 401-407 (1993)]. A neurotranszmitter transzporterek modulálása így eszközt nyújt a szinaptikus aktivitás módosítására, ami hasznos terápiás eszköz a központi és perifériás idegrendszer zavarainak kezelésére.

Molekuláris klónozás a glicin transzporterek két osztályának létezését fedte fel, ezek a GlyT-1 és GlyT-2 transzporterek. A GlyT-1 döntően az előagyban található, eloszlása megfelel a glutamáterg utakénak és az NMDA receptorokénak [Smith és munkatársai, *Neuron*, 8, 927-935 (1992)]. A GlyT-1-nek legalább három összekötő variánsa ismeretes, nevezetesen a GlyT-1a, GlyT-1b és a GlyT-1c [Kim és munkatársai, *Molecular Pharmacology*, 45, 608-617 (1994)], amelyek mindegyike egyedi eloszlást mutat az agyban és a perifériás szövetekben. Ettől eltérően a GlyT-2 döntően az agytörzsben és a gerincvelőben található, eloszlása szorosan megfelelő a sztrichnin-érzékeny glicin receptorokénak [Liu és munkatársai, *J. Biological*



Chemistry, 268, 22802-22808 (1993); Jursky and Nelson, Neurochemistry, 64, 10261033 (1995)]. Így várható, hogy a glicin szinaptikus szintjének szabályozásával a GlyT-1 és GlyT-2 szelektíven modulálják az NMDA receptorok és a sztrichnin-érzékeny glicin receptorok aktivitását.

Így a receptor funkciók megváltoztatására és különféle kóros állapotokban jótékony terápiás hatás biztosítására olyan vegyületek lennének kívánatosak, amelyek a glicin transzportereket gátolják vagy aktiválják. Így a GlyT-2 gátlása alkalmas lehetne a sztrichnin-érzékeny glicin receptorokkal bíró neuronok aktivitásának csökkentésére azáltal, hogy növelné a glicin szinaptikus szintjét, és így csökkentené a gerincvelőben a fájdalommal kapcsolatos (azaz nociceptív) információ transzmisszióját, amiről bebizonyosodott, hogy ezen receptorok közvetítik [Yaksh, Pain, 37, 111-123 (1989)]. Továbbá, a gerincvelő sztrichnin-érzékeny glicin receptorai révén megvalósuló glicinerg transzmisszió gátlás fokozása használható lehetne az izom-hiperaktivitás csökkentésére, ami hasznos olyan betegségek és állapotok kezelésében, amelyek megnövekedett izomösszehúzódással járnak együtt, például görcskészség, mioklonusz és epilepszia esetén [Truong és munkatársai, Movement Disorders, 3, 77-87 (1988); Becker, FASEB J., 4, 2767-2774 (1990)]. A glicin receptorok modulálása révén kezelhető görcskészség az epilepsziával, stroke-kal, feji traumával, szklerózis multiplex-szel, gerincvelő sérülésekkel, disztóniával és más olyan állapotokkal kapcsolatos, amelyek az idegrendszer betegségével és sérülésével kapcsolatosak.

Az NMDA receptorok érintettek a memóriában és a tanulásban [Rison és Stanton, Neurosci, Biobehav. Rev., 19, 533-552 (1995);

Dansz és munkatársai, *Behavioral Pharmacol.*, 6, 455-474 (1995)]; és az NMDA által közvetített neurotranszmisszió csökkent működése feltehetően hozzájárul a skizofrénia tüneteinek [Olney és Farber, *Archives General Psychiatry*, 52, 998-1007 (1996)]. Így az olyan szerek, amelyek gátolják a GlyT-1-t, és ezáltal növelik az NMDA receptorok glicin-aktiválását, új antipszichotikumokként és demencia ellenes szereként alkalmazhatók, és használhatók más, olyan betegségek kezelésére, amelyekben a kognitív folyamatok megromlottak, például a figyelemhiánnyal járó rendellenességek és az organikus agy tünetegyüttes esetén. Fordított módon, az NMDA receptorok túlaktiváltsága számos kóros állapot részese, különösen nagy szerepet játszik a stroke-kal kapcsolatos neuronális sejtpusztulással, a feji traumával és esetleg neurodegeneratív megbetegedésekkel kapcsolatos neuronális sejtpusztulással járó állapotoknál, mint például az Alzheimer kór, a multi-infarktusos demencia, az AIDS demencia, a Huntington kór, Parkinson kór, az amiotróp laterális szklerózis vagy más neuronális sejtpusztulással járó állapotok [Coyle & Puttfarcken, *Science*, 262, 689-695 (1993); Lipton és Rosenberg, *New Engl. J. of Medicine*, 330, 613-622 (1993); Choi, *Neuron*, 1, 623-634 (1988)]. Így az olyan farmakológiai szerek, amelyek a GlyT-1 aktivitását növelik, NMDA receptorok csökkent glicin-aktiválását eredményezik, ez az aktivitás a fenti és ezzel rokon kóros állapotok kezelésére alkalmas. Hasonló módon, az olyan hatóanyagok, amelyek az NMDA receptorokon a glicin helyet közvetlenül blokkolják, használhatók az ilyen és hasonló kóros állapotok kezelésére.

Az adagolás céljára a találmány körében említett vegyületek különféle gyógyászati készítményekké formálhatók, ezek gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot és hatóanyagként az (I)



általános képletű új vegyületek vagy előzőekben megjelölt származékaik terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák. A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállítására az adott vegyület addíciós só vagy szabad sav vagy bázis formájának hatásos mennyiségét gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyaggal bensőségesen elegyítjük, a hordozóanyag tág körből választható a kívánt adagolásnak megfelelő készítmény-formától függően. A gyógyászati készítmények célszerűen egységdózis formájúak, előnyösen orális vagy percután adagolásra vagy parenterális injekció formájában való beadásra szolgálnak. Például, orális dózisformájú készítmény előállításakor bármely szokásos gyógyászati közeg alkalmazható, például víz, glikolok, olajok, alkoholok és hasonlók folyékony orális készítmények például szuszpenziók, szirupok, elixírek és oldatok esetén; illetve szilárd hordozóanyagok használhatók, például keményítők, cukrok, kaolin, csúszást elősegítő szerek, kötőanyagok, szétesést elősegítő szerek és hasonlók porok, pirulák, kapszulák és tabletták esetén. Adagolásuk egyszerűsége folytán a legelőnyösebb orális dózis egységformát a tabletták és kapszulák képviselik, amelyekben gyógyászati célra alkalmas hordozóanyagként nyilvánvalóan szilárd anyagot alkalmazunk. A parenterális készítmények esetén a vivőanyag szokásosan legnagyobb részben steril vizet tartalmaz, bár egyéb összetevők, például oldódást elősegítő anyagok is lehetnek benne. Injektálható oldatokként előállíthatók például olyan készítmények, amelyek hordozóanyagként sóoldatot, glükózoldatot vagy sóoldat és glükózoldat elegyét tartalmazzák. Az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó injektálható oldatok formálhatók olajos készítménnyé nyújtott hatás elérésére. E célra megfelelő olajok például a földimogyoróolaj, szezámolaj, gyapotmagolaj, kukoricaolaj, szója-

babolaj, hosszúláncú zsírsavak szintetikus glicerín-észterei és ezek és más olajok elegyei. Injektálható szuszpenziókat is készíthetünk, ebben az esetben megfelelő folyékony hordozóanyagokat, szuszpendálószerket és hasonlókat alkalmazunk. A perkután adagolásra szolgáló készítményekben a hordozóanyag adott esetben az áthatást fokozó szert és/vagy megfelelő nedvesítőszer tartalmaz, adott esetben kisebb arányban bármely természetű megfelelő adalékot tartalmazhat, amely adalék nem okoz jelentős káros hatást a bőrön. Az ilyen adalékok megkönnyíthetik a bőrre való adagolást és/vagy elősegíthetik a kívánt készítmény előállítását. Az ilyen készítmények különféle utakon adagolhatók, például transzdermális tapaszok formájában vagy az adott helyre alkalmazott készítményként vagy kenőcsként. Vizes készítmények előállítására nyilvánvalóan alkalmasabbak az (I) általános képletű vegyületek addíciós sói, mivel ezek vízben való oldhatósága nagyobb, mint a megfelelő szabad bázisé vagy szabad savé.

Különösen előnyös, ha az előzőekben említett gyógyászati készítményeket dózisegység formákra hozzuk, ez az adagolást könnyíti meg és egységessé teszi a dózist. A dózisegység forma megjelölésén a leírásban és az igénypontokban fizikailag elkülönült egységeket értünk, amelyek egységdózisokként alkalmasak, és minden egység előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz, amely a kívánt terápiás hatás elérésére számított mennyiségű, és emellett a kívánt gyógyászati célra alkalmas hordozóanyagot tartalmazza. Az ilyen dózisegység formák például tabletták (beleértve a rovátkával ellátott vagy bevonattal ellátott tablettákat), kapszulák, pirulák, portasakok, ostyatokos készítmények, injektálható oldatok vagy szusz-

penziók, teáskánállyi, evőkanállyi és hasonló adagok, valamint ezek elkülönített többszörösei.

A következőkben a találmányt példákban mutatjuk be.

A.1 Példa

5,6 g 1-klór-4,4-bisz(4-fluorfenil)bután, 3,5 g 4-(1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-3-kinazolinil)piperidin, 6,36 g nátrium-karbonát, néhány KI kristály és 160 ml metilizobutil-ke-ton elegyét visszafolyató hűtő alatt forralva 2 napon át keverjük. Ezután az elegyet lehűtjük, és 250 ml vizet adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük, majd lepároljuk róla az oldószert. A visszamaradó anyagot 80 ml metilizobutil-ke-tonból kristályosítjuk, 3 g 3-[1-[4,4-bisz(4-fluor-metil)butil]-4-piperidinil]-3,4-dihidro-2(1H)-kinazolint (1. vegyület) nyerünk, amelynek olvadáspontja 199-205 °C.

Analóg módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

4-[2-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]acetil]-3,4-dihid-ro-3-fenil-2(1H)-kinoxalinon-etándioát (1:1); olvadáspontja 190,8 °C (2. vegyület);

N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1-(imidazol[1,2-a]-piridin-2-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-amin; olvadáspontja 160,1 °C (3. vegyület);

[2-[[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-1-piperazinil]metil]-3-(2-etoxietil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-etándioát (1:2); olvadáspontja 173,2 °C (4. vegyület) és

3-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-3,4-dihidro-pirido-[2,3-d]-2(1H)-pirimidinon-di(hidrogén-klorid); olvadáspontja 220-222 °C (5. vegyület).

A.2 Példa

2,6 g 4-fluor- γ -(4-fluorfenil)benzolbutanal, 5,5 g 1-(4-fluorfenil)-3-[2-(4-piperidinilmetil)-1H-benzimidazol-1-il]-1-propanon-di(hidrogén-bromid)-monohidrát, 1 g tiofén 3 %-os etanolos oldata, 3 g kálium-acetát és 200 ml metanol elegyét légköri nyomáson 50 °C hőmérsékleten 2 g 10 %-os szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizátort szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó olajos anyaghoz vizet adunk, az elegyet ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk, majd a terméket 4-metil-2-pentanonnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. A visszamaradó olajos anyagot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, eluensként triklórmetán és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk. Az olajos maradékot etándioát-sóvvá alakítjuk acetonitrilben és 4-metil-2-pentanonban. A sót hagyjuk kristályosodni. A terméket szűrjük, majd szárítjuk. 63,3 %-os hozammal 5 g 3-[2-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-1H-benzimidazol-1-il]-1-(4-fluorfenil)-1-propanon-etándioát (1:2) terméket nyerünk, amelynek olvadáspontja 156,4 °C (6. vegyület).

A.3 Példa

6,9 g 1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]piperazin, 4,1 g 4-klór-1-(2-tienil)butanon, 3,18 g nátrium-karbonát és néhány kálium-jodid kristály 200 ml 4-metil-2-pentanonban készült elegyét 24 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután egy második, 4,1 g mennyiségű 4-klór-1-(2-tienil)butanon adagot adunk az elegyhez, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt végzett forralás mellett további 36 órán át keverjük. Ezután az elegyet lehűtjük, 100 ml vizet adunk hozzá, a szerves fázist elkülönítjük, kálium-karbonáton szárítjuk, szűr-

jük, és bepároljuk. A visszamaradó olajos anyagot 480 ml vízmentes éterben oldjuk. Az oldatot szűrjük, és a szűrletbe hidrogén-klorid-gázt vezetünk be. A kicsapódott sót szűrjük, és 320 ml 2-propanolból kristályosítjuk, így 4-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-1-piperazinil]-1-(2-tienil)butanont nyerünk, amelynek olvadáspontja 227,5-230 °C (7. vegyület).

A.4 Példa

6,75 g 1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-N-(4-metoxifenil)-4-piperidinamin 105 ml 2,2'-oxibiszpropánban és 45 ml tetrahidrofuránban készült oldatához keverés mellett cseppenként hozzáadjuk 1,36 g 2-izocianátopropán 35 ml 2,2'-oxibiszpropánban készült oldatát. Az adagolás befejezése után az elegyet először 1 napig szobahőmérsékleten, majd újabb 1 napig mintegy 50 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet bepároljuk, a visszamaradó anyagot 2,2'-oxibiszpropán és 2-propanol elegyéből kristályosítjuk, így 59 %-os hozammal 4,8 g N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N-(4-metoxifenil)-N'-(1-metiletil)karbamidot nyerünk, amelynek olvadáspontja 170,9 °C (8. vegyület).

Analóg módon állítjuk elő az alábbi vegyületeket:

N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-butil-N-(4-metoxifenil)karbamid; olvadáspontja 101,9 °C (9. vegyület);

N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N-(4-metoxifenil)-N'-propilkarbamid; olvadáspontja 124,1 °C (10. vegyület);

N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-ciklohexil-N-(4-metoxifenil)karbamid; olvadáspontja 128,2 °C (11. vegyület);

N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-etil-N-(4-metilfenil)karbamid; olvadáspontja 129,1 °C (12. vegyület);



N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-(1-metiletil)-N-(4-metilfenil)karbamid; olvadáspontja 167,2 °C (13. vegyület) és

N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-(4-klórfenil)-N'-(1-metiletil)karbamid; olvadáspontja 157,4 °C (14. vegyület).

Farmakológiai példa

B.1 Példa: GlyT-1 transzporterek révén megvalósuló transzport vizsgálata

Az összenövött állapotot el nem ért HEK 293 -GlyT-1 sejteket (azaz humán glicin 1 transzportert stabilan kifejező sejtvonalat) Cytostar-T lemezekre oltunk 50 000 sejt/lyuk koncentrációban 100 µl DMEM tápközegben (10 % magzati borjúsérummal, 1 mmól/l Na-piruváttal, 2 mmól/l glutaminnal, 100 E/ml penicillinnel és 0,1 mg/ml sztreptomocinnel kiegészített Dulbecco által módosított Eagle tápközeg). A sejteket 48 órán át 37 °C hőmérsékleten, 5 % CO₂ tartalmú légtérben, 95 % nedvességtartalom mellett inkubáljuk.

A 3. napon a sejteket mossuk, ezt Tecan PW96 mikroprocesszorral szabályozott mosóberendezéssel végezzük, amely oly módon tervezett, hogy a mikrolemez mind a 96 lyukját egyidejűleg mossa a felvevő pufferrel (25 mmól/l Hepes, 5,4 mmól/l K-glükonát, 1,8 mmól/l Ca-glükonát, 0,8 mmól/l MgSO₄, 140 mmól/l NaCl, 5 mmól/l glükóz, 5 mmól/l alanin, pH=7,5-re állítva 2 mól/l-es trisszel). A Tecan PW96 oly módon programozott, hogy a sejteket 5-ször mossa minden egyes lyukban 75 µl anyagot hagyva. A vizsgálandó vegyületeket különböző koncentrációkban, µmól-os tartományban DMSO-ban oldjuk. 1 µl vizsgálandó oldatot adunk minden egyes lyukba, és a sejteket 5 perc és 10 perc közötti időtartamon át szobahőmérsékleten inkubáljuk. Ezután 25 µl 30 µmól/l [U¹⁴C]glicint adunk hozzá felvevő pufferben hígítva. A sejteket 1 órán át szoba-



hőmérsékleten inkubáljuk, majd a lemezeket lezárjuk és az [U¹⁴C]glicin felvételt Packard mikrolemez szcintillációs számlálóval (TopCount) meghatározzuk. Az egyes vizsgált hatóanyagok különböző koncentrációira kapott eredményekből meghatározzuk a glicin-felvétel 50 %-os gátlásához tartozó koncentrációt (IC₅₀). A találmány szerinti vizsgált vegyületekre vonatkozó számított adatokat a 1. táblázatban mutatjuk be, mint pIC₅₀ értékeket (az IC₅₀ értékek negatív logaritmusai).

Az alábbiakban a táblázatban bemutatott, az előzőekben még nem szerepelt hatóanyagokat soroljuk fel.

15. vegyület: 2-[[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-3-(2-piridinilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-etándioát (1:2);

16. vegyület: 2-[[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-3-[(4-fluorfenil)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-etándioát (1:2);

17. vegyület: 2-[[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-3-(fenilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-etándioát (1:2);

18. vegyület: 2-[[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-3-(2-tienilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-etándioát (1:1);

19. vegyület: 2-[[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-3-(2-furanilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-etándioát (1:2);

20. vegyület: 2-[[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-3-[(4-metoxi-fenil)metil]-1H-benzimidazol-etándioát (1:2);

21. vegyület: 2-[[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-3-(4-tiazolil-metil)-1H-benzimidazol-etándioát (1:2); (leírása az EP-A-0 151 826 számú szabadalmi leírásban található) és

22. vegyület: 1-[4,4-di(4-fluorfenil)butil]-4-[3-(anilinkarbonil)-propil]piperazin-di(hidrogén-klorid) (leírása a GB-1 055 100 számú szabadalmi leírásban található).



1. Táblázat

Vegy. száma	pIC ₅₀
1.	6,61
2.	6,34
3.	6,14
4.	6,81
5.	6,26
6.	6,44
7.	6,29
8.	6,51

Vegy. száma	pIC ₅₀
9.	6,15
10.	6,12
11.	6,28
12.	6,02
13.	6,18
14.	6,18
15.	6,65
16.	6,55

Vegy. száma	pIC ₅₀
17.	6,42
18.	6,26
19.	6,15
20.	6,09
21.	6,07
22.	6,33

C. Formálási példa

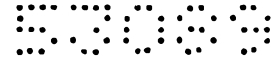
Az alábbi készítmények az állatoknak és embernek a találmánnyal összhangban szisztémásan adagolható gyógyászati készítmények jellemző példái.

A „hatóanyag” megjelölésen a példában az (I) általános képletű vegyületet, N-oxidjait vagy gyógyászati szempontból elfogadható addíciós sóját értjük.

C.1 Filmbevonatú tabletták

A tabletták előállítása:

100 g hatóanyag, 570 g laktóz és 200 g keményítő elegyét alaposan összekeverjük, majd 5 g nátrium-dodecil-szulfát és 10 g polivinilpirrolidon mintegy 200 ml vízben készült oldatával megnedvesítjük. A nedves porelegyet szítaljuk, szárítjuk, majd ismét szítaljuk. Ezután a szítált elegyhez 100 g mikrokristályos cellulózt és 15 g hidrogénezett növényi olajat adunk. Az egész elegyét alaposan elegyítjük, és tablettákká préseljük, 10 000 db tablettát nyerünk, amelyek mindegyike 10 mg hatóanyagot tartalmaz.



Bevonás

10 g metil-cellulóz 75 ml denaturált etanolban készült oldatához 5 g etil-cellulóz 150 ml diklórometánban készült oldatát adjuk. Ezután az elegyhez 75 ml diklórometánt és 2,5 ml 1,2,3-propántriolt adunk. 10 g Polietilénlikolt megolvasztunk, és 75 ml diklórometánban oldjuk. Az utóbbi oldatot az előbbihez hozzáadjuk, majd az elegyhez 2,5 g magnézium-oktadekanoátot, 5 g polivinilpirrolidont és 30 ml tömény szín-szuszpenziót adunk, majd a teljes elegyet homogenizáljuk. A tablettá magokat az így kapott eleggyel bevonóberendezésben vonjuk be.



Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű glicin transzport gátló vegyület, N-oxidja, sztereokémiai izomer formái vagy gyógyászati szempontból elfogadható addíciós sói alkalmazása a központi és a perifériás idegrendszer rendellenességeinek kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására – a képletben

X jelentése =CH- vagy =N-;

L jelentése (a), (b), (c) vagy (d) általános képletű csoport, ahol

n értéke 0 vagy 1;

m értéke 0 vagy 1;

Alk jelentése 1-6 szénatomos alkandiilcsoport;

A jelentése =N- vagy =CH-;

B¹ jelentése -CH₂- vagy -NH-;

-a¹=a²-a³=a⁴- jelentése

-CH=CH-CH=CH- (a-1) vagy

-N=CH-CH=CH- (a-2)

képletű bivalens csoport;

R¹ jelentése adott esetben helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, a helyettesítők 1-4 szénatomos alkiloxi-, piri-dinil-, aril-, arilkarbonil-, tienil-, furanil-, imidazo[1,2-a]piri-dinil- és tiazolilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy arilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport;

R⁴ jelentése tienil-, furanil- vagy arilamino-csoport vagy (d-1) általános képletű csoport, ahol



R^5 jelentése hidrogénatom vagy arilcsoport;

az arilcsoport jelentése adott esetben egy vagy két helyettesítőt hordozó fenilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, hidroxilcsoport és 1-4 szénatomos alkiloxi-csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, amelynél a hatóanyag (I) általános képletében L jelentése (a) vagy (b) általános képletű csoport, a többi helyettesítő jelentése az 1. igénypontban megadott.

3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás pszichózis, fájdalom, epilepszia, neurodegeneratív megbetegedések, stroke, feji trauma vagy szklerózis multiplex kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, azzal a megkötéssel, hogy ha (I) általános képletükben

- =X- jelentése =CH-; L jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben B^1 jelentése -CH₂- és R^1 jelentése piridin-2-ilmetil-, tien-2-ilmetil-, furan-2-ilmetil-, benzil- vagy 4-fluorbenzil-csoport, akkor -a¹=a²-a³=a⁴- jelentése -N=CH-CH=CH-csoporttól eltérő; és ha

- =X- jelentése =CH-; L jelentése olyan (a) általános képletű csoport, amelyben B^1 jelentése -CH₂- és R^1 jelentése 4-metoxifenilmetil- vagy tiazol-4-ilmetil-csoport, akkor -a¹=a²-a³=a⁴- jelentése -CH=CH-CH=CH-csoporttól eltérő; és ha

- =X- jelentése =N-; L jelentése olyan (d) általános képletű csoport, amelyben Alk jelentése 1,3-propándiil-csoport, akkor R^4 jelentése fenilaminocsoporttól eltérő.

5. A 4. igénypont szerinti vegyület, amelyben n értéke 0, m értéke 1; R^1 jelentése adott esetben 1-4 szénatomos alkiloxi-, aril-



karbonil- vagy imidazo[1,2-a]piridinil-csoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport és R⁴ jelentése tienil- vagy furanilcsoport vagy (d-1) általános képletű csoport.

6. A 4. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó alábbi vegyületek:

3-[1-[4,4-bisz(4-fluormetil)butil]-4-piperidinil]-3,4-dihidro-2(1H)-kinazolinon;

4-[2-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]acetil]-3,4-dihidro-3-fenil-2(1H)-kinazolinon;

N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-amin;

2-[[4-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-1-piperazinil]metil]-3-(2-etoxi-etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin;

3-[1-[4,4-bisz(4-fluormetil)butil]-4-piperidinil]-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]-2(1H)-pirimidinon;

3-[2-[[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil-(1H)-benzimidazol-1-il]-1(4-fluorfenil)-1-propanon;

4-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-1-piperazinil]-1-(2-tienil)butanon;

N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-1-piperidinil]-N-(4-metoxifenil)-N'-(1-metiletil)karbamid;

N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-1-piperidinil]-N'-butil-N-(4-metoxifenil)karbamid;

N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N-(4-metoxifenil)-N'-propilkarbamid;

N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-1-piperidinil]-N'-ciklohexil-N-(4-metoxifenil)karbamid;

N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-etil-N-(4-metilfenil)karbamid;



N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-(1-metiletil)-N-(4-metilfenil)karbamid vagy

N-[1-[4,4-bisz(4-fluorfenil)butil]-1-piperidinil]-N'-(4-klórfenil)-N'-(1-metiletil)karbamid; N-oxidjuk, sztereokémiai izomer formáik vagy gyógyászati szempontból elfogadható addíciós sóik.

7. Gyógyászati készítmények, amelyek gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot és hatóanyagként a 4-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák.

8. Eljárás a 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmények előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a 4-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét - a képletben a helyettesítők jelentése a 4-6. igénypontok bármelyikében megadott - gyógyászati célra alkalmas hordozóanyaggal bensőségesen elegyítjük.

9. A 4-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása gyógyszerként.

10. Eljárás a 4. igénypont szerinti vegyületek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

a) egy (II) általános képletű köztiterméket – a képletben W^1 jelentése megfelelő kilépőcsoport – (III) általános képletű köztitermékkel reagáltatunk a reakció tekintetében inert oldószerben, megfelelő bázis és adott esetben kálium-jodid jelenlétében;

b) (III) általános képletű köztiterméket redukzíven alkilezünk egy (IV) általános képletű köztitermékkel a reakció tekintetében inert oldószerben, redukálószer és adott esetben megfelelő katalizátor jelenlétében;



c) egy (V) képletű köztiterméket egy (VI) általános képletű köztiterméssel reagáltatunk – a képletben W^1 jelentése megfelelő kilépőcsoport – a reagáltatást a reakció tekintetében inert oldószerben, megfelelő bázis és adott esetben kálium-jodid jelenlétében hajtjuk végre, így az (I-a) általános képletű vegyületet nyerjük;

d) egy (VII) általános képletű köztiterméket (VIII) általános képletű izocianáto-származékkal reagáltatunk a reakció tekintetében inert oldószerben, így az (I-b) általános képletű vegyületet nyerjük,

és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sóvá alakítjuk megfelelő savval való reagáltatással, vagy bázisaddíciós sóvá alakítjuk bázissal való reagáltatással vagy fordítottan, egy savaddíciós sót szabad bázissá alakítunk lúggal való reagáltatással vagy egy bázisaddíciós sót szabad savvá alakítunk savval való reagáltatással; és kívánt esetben a vegyületeket N-oxidá alakítjuk és/vagy sztereokémiai izomer formára hozzuk.

2 oldal rajzzal

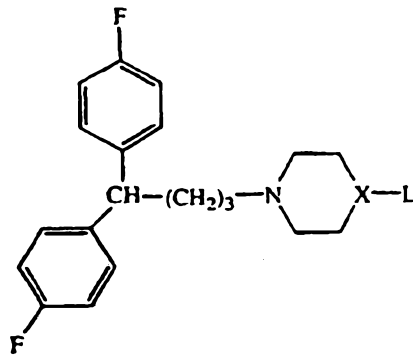
2001. 06. 27

PK.

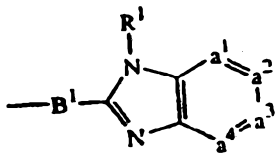
A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
47.

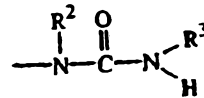
Dr. Fehérvári Flóra
szabadalmi ügyvivő



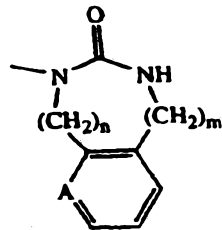
(I)



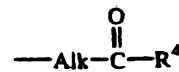
(a)



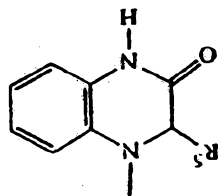
(b)



(c)

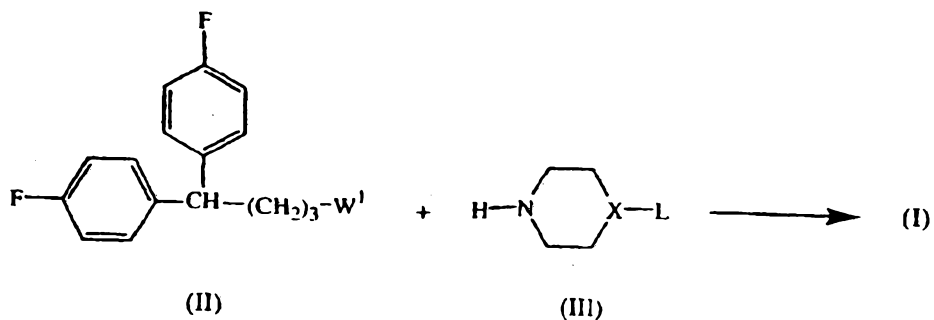


(d)



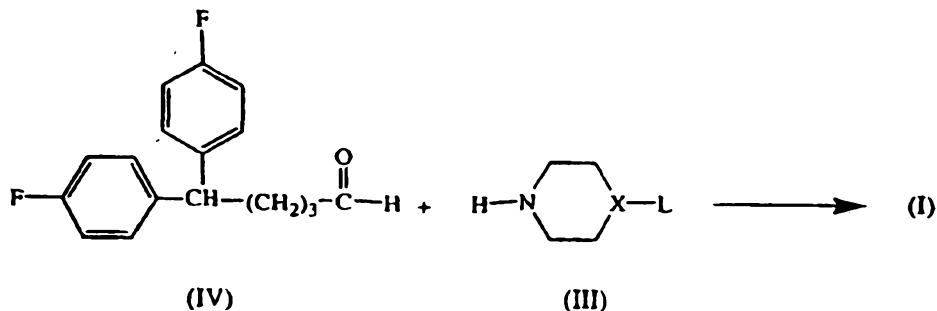
(d-1)

1. Reakcióvázlat

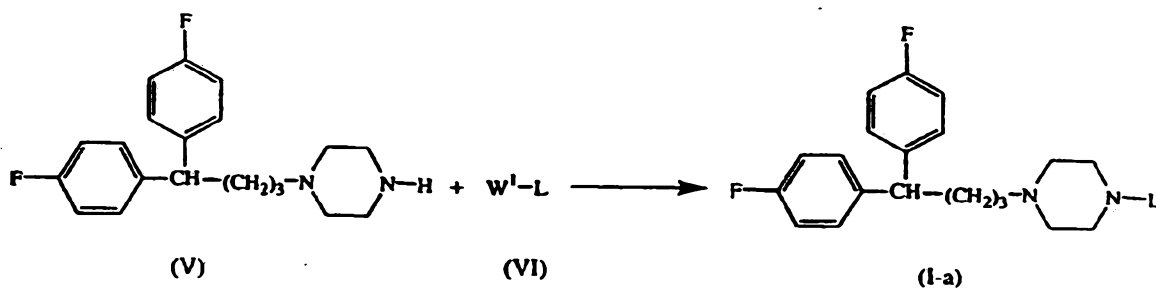




2. Reakcióvázlat



3. Reakcióvázlat



4. Reakcióvázlat

