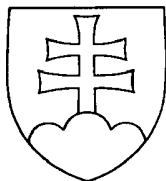


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 26.09.97
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 96/11925
(32) Dátum priority: 01.10.96
(33) Krajina priority: FR
(40) Dátum zverejnenia: 10.12.99
(86) Číslo PCT: PCT/FR97/01692, 26.09.97

(21) Číslo dokumentu:

422-99

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07D 417/12
A 61K 31/425

(71) Prihlasovateľ: Synthelabo, Le Plessis-Robinson, FR;

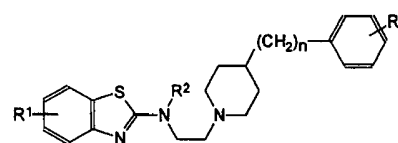
(72) Pôvodca vynálezu: Dargazanli Gihad, L'Hay-les-Roses, FR;
George Pascal, Saint-Arnoult-en-Yvelines, FR;
Lardenois Patrick, Bourg-la-Reine, FR;
Frost Jonathan, Wissous, FR;
Schoemaker Johannes, Gif-sur-Yvette, FR;
Renones Maria-Carmen, Enghien-les-Bains, FR;
Magat Pascale, Chilly-Mazarin, FR;

(74) Zástupca: Inventa Bratislava, Patentová a známková kancelária, Palisády 50, 811 06 Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Deriváty N-(2-benzotiazoly)-1-piperidínétánamínu, spôsob ich výroby a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú**

(57) Anotácia:

Sú opísané deriváty N-(2-benzotiazoly)-1-piperidínétánamínu všeobecného vzorca (I), kde n je číslo 0, 1, 2 alebo 3, R¹ je atóm vodíka, atóm halogénu, metylová skupina alebo metoxyskupina, R² je atóm vodíka alebo metylová skupina a R³ je atóm vodíka alebo dva atómy halogénu, vo forme voľnej bázy alebo vo forme adičnej soli s kyselinou. Ďalej je opísaný spôsob ich prípravy a farmaceutický prostriedok s ich obsahom.



(I)

Deriváty N-(2-benzotiazolyl)-1-piperidínetánamínu, spôsob ich výroby a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú

Oblasť techniky

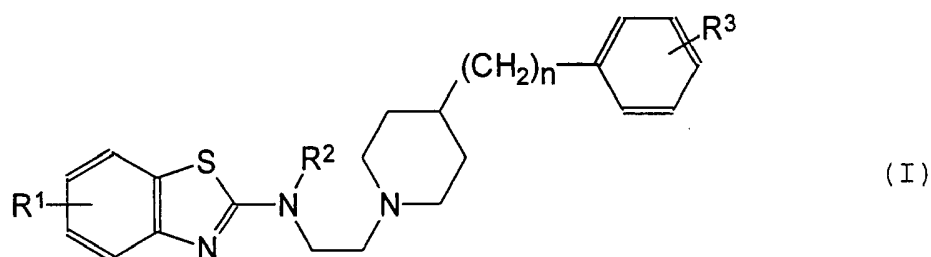
Predkladaný vynález sa týka derivátov N-(2-benzotiazolyl)-1-piperidínetánamínu, spôsobu ich výroby a farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú.

Doterajší stav techniky

Zlúčeniny s podobnou chemickou štruktúrou sú opísané v európskych patentových prihláškach č. 0 184 257 a 0 199 400 a v dokumente Annales Pharmaceutiques Françaises, vol. 35, č. 7, Júl 1977, strany 295-307. Žiadny z týchto dokumentov neopisuje zlúčeniny podľa vynálezu, a taktiež sa netýka zlúčenín majúcich afinitu k D4 dopamínergickým receptorom.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka zlúčenín vzorca I



kde

n je celé číslo 0, 1, 2 alebo 3;

R¹ je atóm vodíka, atóm halogénu, metylová skupina alebo metoxy-skupina;

R² je atóm vodíka alebo metylová skupina a

R³ je atóm vodíka alebo jeden alebo dva atómy halogénu.

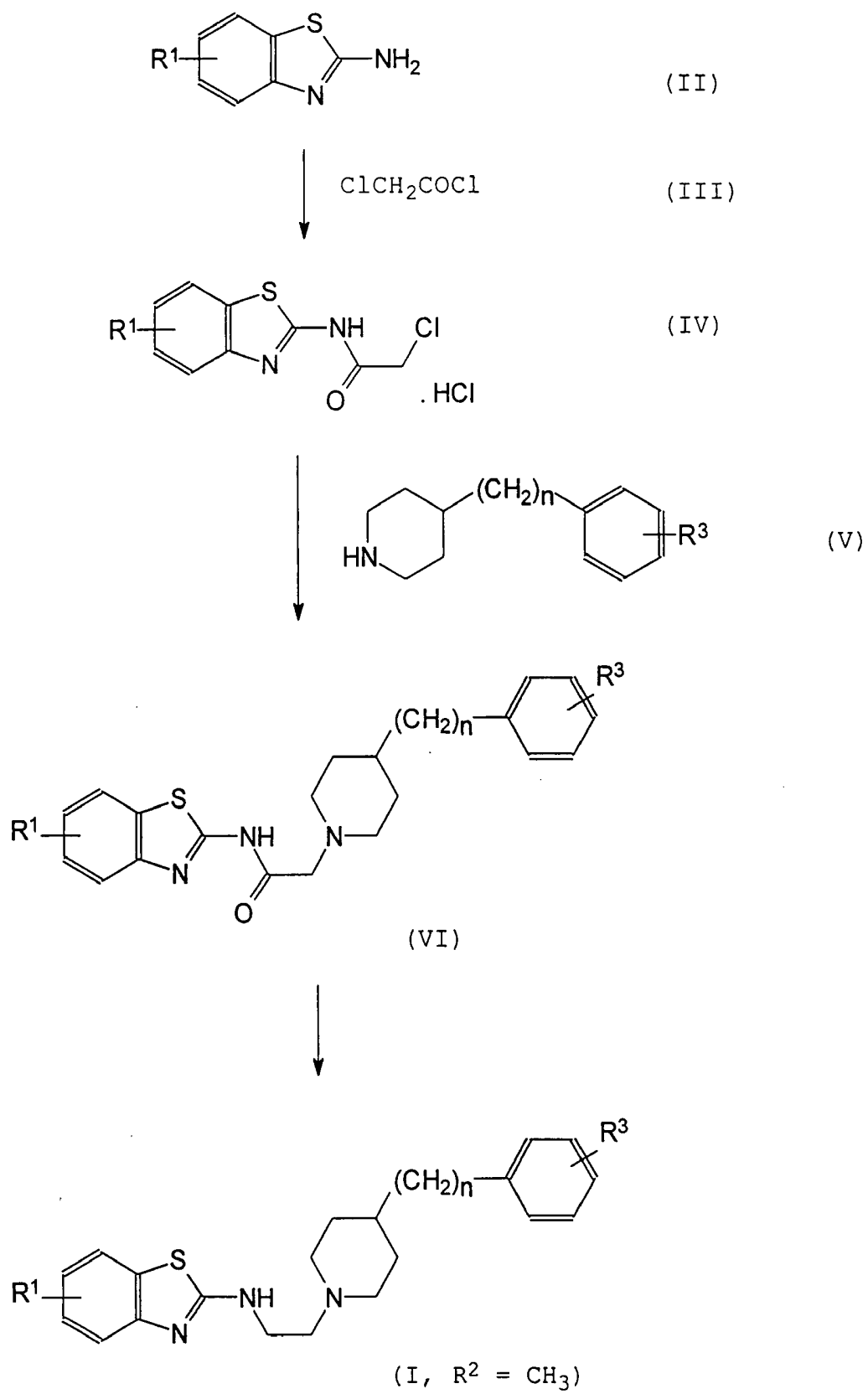
Zlúčeniny podľa vynálezu môžu existovať vo forme voľnej bázy alebo vo forme adičnej soli s kyselinami.

V súlade s predkladaným vynálezom sa môžu zlúčeniny vzorca I pripraviť podľa spôsobu ilustrovaného schémou, ktorá nasleduje.

V prípade zlúčenín, kde R^2 je atóm vodíka a podľa schémy 1, zlúčenina vzorca II, kde R^1 je definované vyššie, reaguje s chlóracetylchloridom vzorca III za podobných podmienok, ako sa opisuje v Bull. Soc. Chim. France 1962, 736-737, to znamená v aprotickom rozpúšťadle, napríklad v dioxáne, pri teplote 20 až 100° C.

Získa sa amid vzorca IV, ktorý reaguje s piperidínom vzorca V, kde n a R^3 sú definované vyššie, v aprotickom rozpúšťadle, napríklad v N,N-dimetylformamide, pri teplote 50 až 80° C a v prítomnosti anorganickej bázy, napríklad uhličitanu draselného. Získa sa amid vzorca VI, ktorý sa nakoniec redukuje na amín všeobecného vzorca I (R^2 je atóm vodíka) pomocou jednoduchého alebo komplexného redukčného činidla, ako je hydrid alkalického kovu alebo iný kovový hydrid, napríklad lítiumalumíniumhydrid, hydrid bóru, komplex hydrid bóru/tetrahydrofurán alebo komplex hydrid bóru/metylsulfid alebo hydrid hliníka, v aromatickom alebo éterickom inertnom rozpúšťadle, napríklad v toluéne, xyléne, dietyléteri, tetrahydrofuráne alebo dioxáne, pri teplote 30 až 140° C v závislosti od rozpúšťadla.

Schéma 1

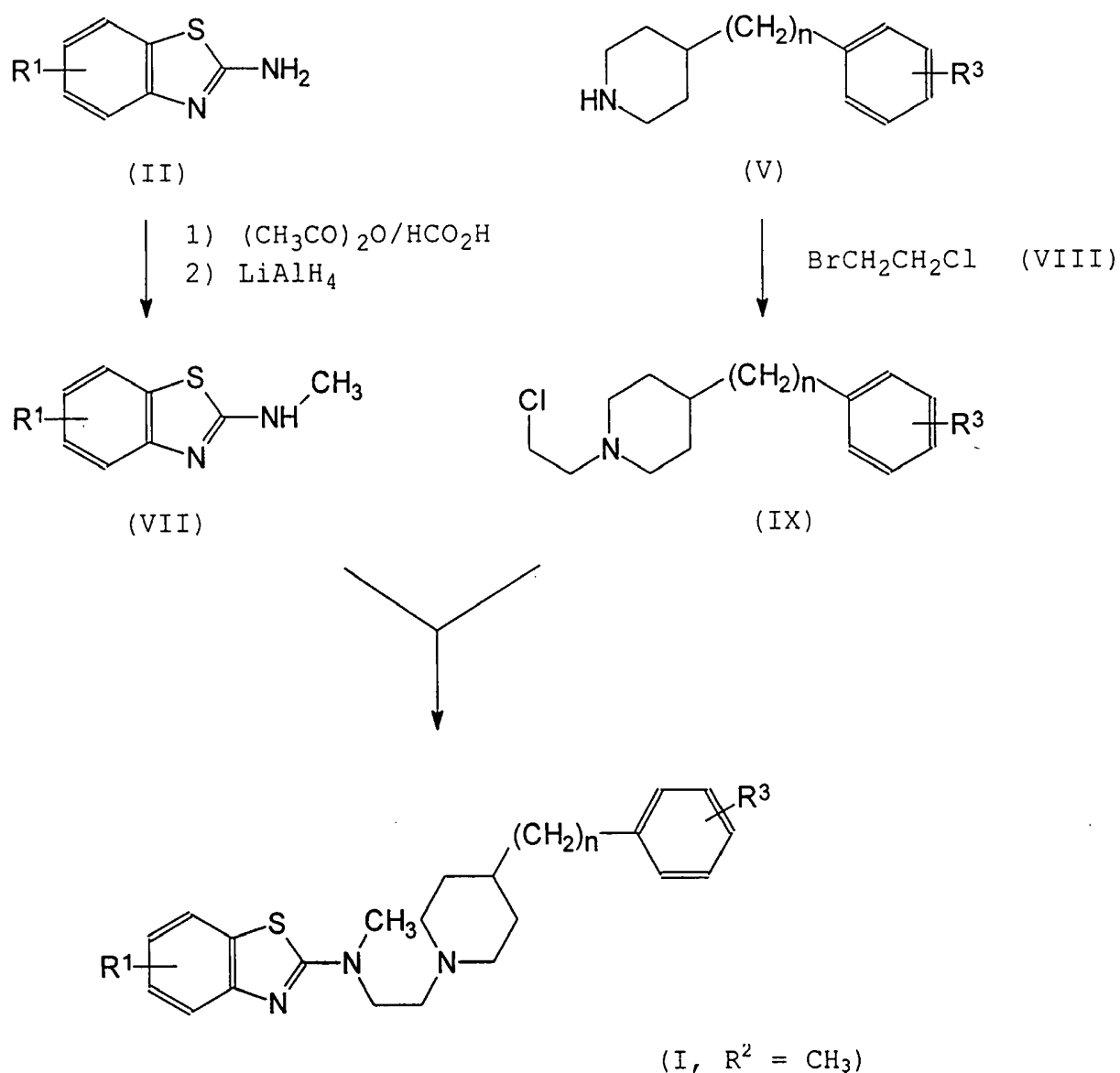


V prípade zlúčenín všeobecného vzorca I, kde R^2 je metylová skupina a podľa schémy 2, zlúčenina všeobecného vzorca II, kde R^2 je definované vyššie, reaguje najskôr so zmesou anhydridu kyseliny octovej a kyseliny mravčej použitím podobných podmienok, ako sa opisuje v Tetrahedron Lett. 23(33), 3315-3318 (1982) a v J. Med. Chem. 9, 830-832 (1966), to znamená v inertnom rozpúšťadle, napríklad v tetrahydrofuráne, pri teplote 20 až 40° C a N-formylový medziprodukt, ktorý sa takto pripraví, sa potom redukuje tak, ako sa už uviedlo vo vzťahu k zlúčenine vzorca VI, čím sa získa N-metyl-2-benzotiazolamín všeobecného vzorca VII.

Oddelene piperidínová zlúčenina všeobecného vzorca V, kde n a R^1 sú definované vyššie, reaguje s 1-bróm-2-chlóretánom použitím štandardných podmienok pre tento typ reakcií, to znamená v polárnom rozpúšťadle, napríklad v N,N-dimetylformamide, v prítomnosti anorganickej bázy, napríklad uhličitanu draselného, pri teplote 50 až 80° C.

Získa sa chlórovaný derivát všeobecného vzorca IX, ktorý nakoniec reaguje s N-metyl-2-benzotiazolamínom vzorca VII v polárnom rozpúšťadle, napríklad v N,N-dimetylformamide, v prítomnosti anorganickej bázy, napríklad uhličitanu draselného, pri teplote 80 až 100° C, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I (R^2 je metylová skupina).

Schéma 2



Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca II sú komerčne dostupné.

Východiskové zlúčeniny vzorca V sú komerčne dostupné alebo sa opisujú v patentových prihláškach EP-0109317 a EP-0524846.

Príklady, ktoré nasledujú, podrobne ilustrujú prípravu niektorých zlúčenín podľa vynálezu. Elementárna analýza, IČ a NMR spektrá zodpovedajú štruktúram požadovaných zlúčenín.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Čísla zlúčenín uvedených v zátvorkách zodpovedajú číslam uvedeným v tabuľke.

Príklad 1 (zlúčenina č. 1)

N-(2-Benzotiazolyl)-4-fenyl-1-piperidínetánamín

1.1 N-(2-Benzotiazolyl)-2-chlóracetamid hydrochlorid

15 g (0,1 mol) 2-benzotiazolamínu a 200 ml dioxánu sa umiestni do 1 l banky s okrúhlym dnom, zmes sa mieša do úplného rozpustenia, pridá sa roztok 11,3 g (0,1 mol) chlóracetylchloridu a zmes sa zohrieva na olejovom kúpeli na teplotu 50° C počas 24 hodín. Pridá sa ďalších 5,6 g (0,05 mol) chlóracetylchloridu rozpusteného v 50 ml dioxánu a v zohrievaní na teplotu 50° C sa pokračuje cez noc. Zmes sa nechá vychladnúť a zrazenina sa odfiltruje, premyje malým množstvom dioxánu a potom petroléterom a vysuší sa v prítomnosti oxidu fosforečného. Získa sa 25,49 g produktu, ktorý sa bez ďalšieho čistenia použije v ďalšom kroku.

1.2 N-(2-Benzotiazolyl)-4-fenyl-1-piperidínacetamid

2,63 g (0,01 mol) hydrochloridu N-2-(benzotiazolyl)-2-chlóracetamidu, 1,61 g (0,01 mol) 4-fenylpiperidínu, 2,76 g uhličitanu draselného a 80 ml N,N-dimetylformamidu sa umiestni do 500 ml banky s okrúhlym dnom a zmes sa zohrieva počas 3,5 hodiny na teplotu 50° C. Zmes sa nechá vychladnúť, pridá sa 160 ml vody a zrazenina sa odfiltruje a vysuší. Získa sa 3,15 g produktu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v ďalšom kroku.

1.3 N-(2-Benzotiazolyl)-4-fenyl-1-piperidínetánamín

430 mg (0,0112 mol) lítiumalumíniumhydridu a potom 60 ml tetrahydrofuránu sa umiestni do 500 ml banky s okrúhlym dnom a suspenzia sa zohreje na teplotu varu. Prikvapkajú sa 2 g (0,0056 mol) N-(2-benzotiazolyl)-4-fenyl-1-piperidínacetamidu

rozpusteného v 30 ml tetrahydrofuránu a v zohrievaní sa pokračuje počas ďalších 15 minút. Zmes sa ochladí, pridá sa 56 ml etylacetátu a 22 ml vody, organická vrstva sa po rozsadení oddelí, rozpúšťadlá sa odparia pri zníženom tlaku a olejovitý zvyšok sa vysuší pri zníženom tlaku. Získa sa 2,48 g surového produktu, ktorý sa prečistí pomocou chromatografie na kolóne silikagélu, pričom sa eluuje zmesou 9 : 1 dichlórmetán a metanol, čím sa získa 1,6 g svetložltého oleja, ktorý kryštalizuje. Po rekryštalizácii z 2-propanolu a vysušení pri zníženom tlaku sa vyizoluje 0,81 g zlúčeniny.

Teplota topenia: 140-141° C.

Príklad 2 (zlúčenina č. 3)

Etándioát N-(2-benzotiazolyl)-4-[(4-fluórfenyl)metyl]-1-piperidínetánamínu

2.1 N-(2-Benzotiazolyl)-4-(4-fluórfenyl)metyl-1-piperidínacetamid

2,26 g (0,0086 mol) hydrochloridu N-(2-benzotiazolyl)-2-chlóracetamidu, 2,29 g (0,01 mol) hydrochloridu 4-[(4-fluórfenyl)metyl]piperidínu, 4,14 g (0,03 mol) uhličitanu draselného a 80 ml N,N-dimetylformamidu sa umiestni do 500 ml banky s okrúhlym dnom a zmes sa zohrieva počas 2,5 hodiny na teplotu 50° C. Zmes sa nechá vychladnúť, pridá sa 240 ml vody, zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli a biela zrazenina sa odfiltruje, dôkladne sa premyje vodou a vysuší sa v prítomnosti oxidu fosforečného. Získa sa 2,9 g produktu, ktorý sa rekryštalizuje z 30 ml etanolu. Po vysušení sa získa 2,42 g zlúčeniny.

Teplota topenia: 141-142° C.

2.2 Etándioát N-(2-benzotiazolyl)-4-[(4-fluórfenyl)metyl]-1-piperidínetánamínu

1,3 g (0,00349 mol) N-(2-benzotiazolyl)-4-[(4-fluórfenyl)-metyl]-1-piperidínacetamidu sa rozpustí v 25 ml suchého tetra-

hydrofuránu a v dusíkovej atmosfére sa umiestni do 250 ml trojhrdlovej banky s okrúhlym dnom, pridá sa 1,09 ml, čo sú 3 ekvivalenty, komplexu borán/metylsulfid a zmes sa zohrieva počas 4 hodín na teplotu varu. Zmes sa nechá vychladnúť na teplotu miestnosti, pridá sa zmes 53 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej a 25 ml metanolu a zmes sa zohrieva znovu na teplotu varu počas 1,5 hodiny a nechá sa stáť cez noc. K zmesi sa pridáva koncentrovaný hydroxid sodný až kým sa pH nezmení na alkalické a zmes sa extrahuje trikrát etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodou, vysuší sa nad síranom sodným a prefiltruje sa a filtrát sa odparí pri zníženom tlaku. Získa sa 1,6 g olejovitého produktu, ktorý sa prečistí pomocou chromatografie na kolóne silikagélu, pričom sa eluuje zmesou 95 : 5 dichlórmetán a metanol. Získa sa 0,83 g nepriehľadného oleja, ktorý sa rozpustí v 2-propanole s jedným ekvivalentom kyseliny šťaveľovej. Po rekryštalizácii, filtrácii a sušení sa vyizoluje 0,73 g zlúčeniny.

Teplota topenia: 155-156° C.

Príklad 3 (Zlúčenina č. 4)

Etándioát N-(2-benzotiazolyl)-N-metyl-4-(fenylmetyl)-1-piperidínétánamínu

3.1 N-Metyl-2-benzotiazolamín

10,2 ml anhydridu kyseliny octovej sa umiestni do banky s okrúhlym dnom, za miešania sa prikvapká 4,3 ml kyseliny mravčej a zmes sa zohrieva počas 2 hodín na teplotu 50° C. Zmes sa ochladí na teplotu miestnosti, pridá sa 10 ml suchého tetrahydrofuránu, prikvapká sa roztok 11,25 g (0,075 mol) 2-benzotiazolamínu v 30 ml suchého tetrahydrofuránu tak, aby teplota neprekročila 40° C a zmes sa nechá stáť počas 2 dní. Rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a kryštalický zvyšok sa dvakrát premyje petroléterom a vysuší sa v prítomnosti oxidu fosforečného. Získa sa 13 g medziproduktu N-(2-benzotiazolyl)formamidu. Pripraví sa suspenzia 0,854 g (0,0224 mol) lítiumalumínium-

hydridu v 50 ml tetrahydrofuránu a zohreje sa na teplotu varu a pridá sa roztok 2 g (0,0112 mol) formylového medziproduktu v 100 ml tetrahydrofuránu a v zohrievaní sa pokračuje počas 30 minút. Zmes sa ochladí, pridá sa 100 ml etylacetátu, prikvapká sa 38 ml vody, organická vrstva sa po rozsadení oddelí a odparí sa pri zníženom tlaku a zvyšok sa kryštalizuje z petroléteru, odfiltruje sa a vysuší sa v prítomnosti oxidu fosforečného. Získa sa 1,5 g zlúčeniny.

3.2 1-(2-Chlóretyl)-4-(fenylmetyl)piperidín

2,5 g (0,02 mol) 4-(fenylmetyl)piperidínu rozpusteného v 50 ml N,N-dimetylformamidu sa umiestni do banky s okrúhlym dnom, pridá sa 2,86 g (0,02 mol) 1-bróm-2-chlóretánu a 2,76 g (0,02 mol) uhličitanu draselného a zmes sa energicky mieša počas 1 hodiny pri teplote miestnosti. Zmes sa vyleje do 250 ml ľadovej vody a extrahuje sa dvakrát 150 ml etylacetátu. Organická vrstva sa premyje soľankou a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Získa sa 7 g olejovitého produktu, ktorý sa prečistí pomocou chromatografie na kolóne silikagélu, pričom sa eluuje etylacetátom. Získa sa 2,1 g čistého produktu vo forme oleja.

3.3 Etándioát N-(2-benzotiazolyl)-N-metyl-4-(fenylmetyl)-1-piperidínetánamínu

1 g (0,00421 mol) 1-(2-chlóretyl)-4-(fenylmetyl)piperidínu sa rozpustí v 25 ml N,N-dimetylformamidu, pridá sa 0,7 g (0,00426 mol) N-metyl-2-benzotiazolamínu a 0,8 g uhličitanu draselného a zmes sa zohrieva počas 1 hodiny na teplotu 100° C. Zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli, pridá sa 50 ml vody, zmes sa extrahuje dvakrát 100 ml etylacetátu a organická vrstva sa premyje soľankou a odparí sa. Získa sa olejovitý zvyšok, ktorý sa prečistí pomocou dvoch následných chromatografií na kolóne silikagélu, pričom najskôr sa eluuje zmesou 90 : 10 dichlórmetán a metanol a potom etylacetátom. Získa sa 0,3 g zlúčeniny, 0,1 g z nej sa prevedie do formy oxalátu v etanole.

Teplota topenia: 164-166° C.

Príklad 4 (zlúčenina č. 11)

N-(2-Benzotiazolyl)-4-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-1-piperidín-etánamín

4.1 N-(2-Benzotiazolyl)-4-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-1-piperidín-acetamid

2,63 g (0,01 mol) hydrochloridu N-(2-benzotiazolyl)-2-chlóracetamidu, 2,44 g (0,01 mol) hydrochloridu 4-[2-(4-fluórfenyl)etyl]piperidínu, 4,14 g (0,03 mol) uhličitanu draselného a 80 ml N,N-dimetylformamidu sa umiestni do 500 ml banky s okrúhlym dnom a zmes sa zohrieva počas 3,5 hodiny na teplotu 50° C. Zmes sa nechá vychladnúť, pridá sa 240 ml vody a zmes sa extrahuje 300 ml etylacetátu. Organická vrstva sa premyje vodou a potom nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a prefiltruje sa a filtrát sa potom odparí pri zníženom tlaku. Získa sa hnedý olejovitý produkt, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledovnom kroku.

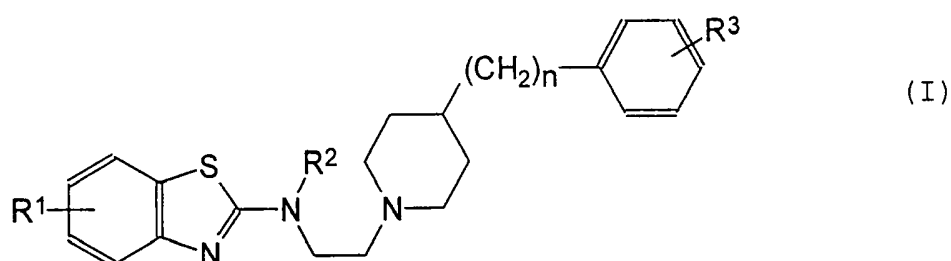
4.2 N-(2-Benzotiazolyl)-4-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-1-piperidín-etánamín

0,96 g (0,025 mol) lítiumalumíniumhydridu a 140 ml suchého tetrahydrofuránu sa umiestni v dusíkovej atmosfére do 500 ml trojhrdlovej banky s okrúhlym dnom, suspenzia sa zohreje na teplotu varu a prikvapká sa 5,0 g (0,01 mol) N-(2-benzotiazolyl)-4-[2-(4-fluórfenyl)etyl]-1-piperidínacetamidu rozpusteného v 60 ml suchého tetrahydrofuránu a v zohrievaní sa pokračuje počas 30 minút. Zmes sa ochladí, pridá sa 140 ml etylacetátu a 51 ml vody, organická vrstva sa oddelí, rozpúšťadlá sa odparia pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí pomocou chromatografie na kolóne silikagélu, pričom sa eluuje zmesou 9 : 1 dichlórmetán a metanol. Získa sa 1,6 g oleja, ktorý kryštalizuje. Po rekryštalizácii zo zmesi etanol a voda a vysušení pri zníženom tlaku sa vyizoluje 1,23 g požadovanej zlúčeniny.

Teplota topenia: 107-108° C.

Tabuľka, ktorá nasleduje, ilustruje chemické štruktúry a fyzikálne vlastnosti niekoľkých zlúčenín podľa vynálezu. V kolónke „sol“ značka „-“ znamená zlúčeninu v základnom stave, „ox.“ znamená oxalát alebo etándioát a „fum.“ znamená fumarát alebo (*E*)-2-buténdioát. Molárny pomer kyselina/báza je uvedený v zátvorkách.

Tabuľka



Č.	n	R ¹	R ²	R ³	Sol	T. t. [° C]
1	0	H	H	H	-	140-141
2	1	H	H	H	ox. (1,05:1)	141-142
3	1	H	H	4-F	ox. (1:1)	155-156
					fum. (1,2:1)	150-151
4	1	H	CH ₃	H	ox. (1,15:1)	164-166
5	1	H	CH ₃	4-F	fum. (1,9:1)	137-140
6	1	6-Cl	H	4-F	-	118-119
7	1	6-CH ₃	H	4-F	-	148-149
8	1	6-OCH ₃	H	H	-	123-124
9	1	6-OCH ₃	H	4-F	-	107-108
10	2	H	H	H	ox. (2:1)	189-190
11	2	H	H	4-F	-	107-108
12	2	6-OCH ₃	H	H	-	129-130
13	3	H	H	H	ox. (2:1)	179-180
14	2	H	H	2-F	fum. (1:2)	159-160
15	2	H	H	3-F	fum. (1:2)	168-169
16	2	H	H	2,4-F	fum. (2:1)	156-158
17	2	H	H	3,4-F	fum. (1,2:1)	100-138
18	2	H	H	3,5-F	fum. (1:2)	158-159

Zlúčeniny podľa vynálezu sa podrobili testom, pomocou ktorých sa demonštrovala ich účinnosť ako terapeuticky aktívnych látok.

Študovala sa ich neuroprotektívna aktivita na modeli permanentnej fokálnej ischémie produkovanej intraluminálnou oklúziou strednej mozgovej tepny u potkanov podľa spôsobu, ktorý sa opisuje v Stroke 20, 84-91 (1989).

Za anestézie sodnou soľou metohexitonu sa pterigopalatinná tepna, krčná tepna a ľavá vonkajšia krčná tepna podviažu a do vnútornej krčnej tepny sa zavedie polyamidové vlákno s dĺžkou asi 18 mm, čo zodpovedá vzdialenosti oddelujúcej miesto začiatku vnútornej krčnej tepny a strednej mozgovej tepny.

Študované zlúčeniny sa podávajú vnútrožilovo po uzatvorení.

24 hodín po uzatvorení strednej mozgovej tepny sa zvieratá usmrtia a vyberie sa mozog.

Objem mozgového infarktu sa hodnotí z meranej plochy nekrózy v 6 koronárnych sekciách 2,3,5-trifenyltetrazólium-chloridom. Napríklad zlúčenina č. 11 v uvedenej tabuľke významne znižuje objem infarktu z asi 48 % pri dávke 1 mg/kg pri vnútrožilovom podávaní v časoch 10 minút, 1,5 hodiny, 3 hodiny a 6 hodín po uzatvorení.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa podrobili aj testu celkovej mozgovej ischémie u myší.

Ischémia sa spôsobila srdcovou zástavou vyvolanou rýchlym vnútrožilovým podaním chloridu horečnatého. Pri tomto teste sa meria „čas prežitia“, čo je interval medzi podaním injekcie chloridu horečnatého a posledným pozorovateľným dýchacím pohybom u každej myši. Tento posledný pohyb sa považuje za poslednú známku fungovania centrálnej nervovej sústavy. K zástave dychu dôjde asi 19 sekúnd po injekcii chloridu horečnatého.

Študovala sa skupina 10 samcov myší (Charles River CD1). Myši sa pred testom krmili a podávala sa im voda podľa potreby.

Čas prežitia sa meral 10 minút po intraperitoneálnom podaní zlúčeniny podľa vynálezu. Výsledky sú uvedené vo forme rozdielu medzi časom prežitia nameraným v skupine 10 myší, ktorým sa podala zlúčenina, a časom prežitia nameraným v skupine 10 myší, ktoré dostali iba kvapalný nosič. Vzťahy medzi úpravou času prežitia a dávkou zlúčeniny sú zaznamenané graficky podľa semilogaritmickej krivky.

Z tejto krivky sa vypočíta „trojsekundová účinná dávka“ ($ED_{3\cdot}$), čo je dávka (v mg/kg), ktorá poskytne predĺženie času prežitia o 3 sekundy vzhľadom na kontrolnú skupinu 10 neošetre-
ných myší. Predĺženie času prežitia o 3 sekundy je tak štatisticky významné, ako aj reprodukovateľné. Hodnoty $ED_{3\cdot}$ najaktívnejších zlúčenín podľa vynálezu sú nižšie než 5 mg/kg pri intraperitoneálnom spôsobe podania.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa podrobili aj *in vitro* štúdiu na afinitu k D_4 dopamínergickým receptorom získaným transfekciou ľudských $D_{4.4}$ receptorov do CHO buniek, čo sa v podstate opisuje v Van Tol a kol., Nature 350, 610-614 (1991) a Van Tol a kol., Nature 358, 149-152 (1992).

V deň pokusu sa membránové prostriedky (Receptor Biology, Inc., Glen Echo, MD20812, USA) skladované pri teplote -80°C rýchlo rozmrazili a potom sa zriedili 20-násobkom objemu inkubačného pufru (50 mM Tris-HCl, 120 mM chlorid sodný, 5 mM chlorid draselný, 2 mM chlorid vápenatý, 5 mM chlorid horečnatý, pH = 7,5).

Suspenzia membrán (100 μl , 78 μg membrán) sa inkubuje pri teplote 25°C počas 60 minút v prítomnosti 0,5 nM [^3H]spiperonu (špecifická aktivita 17 až 20 Ci/mmol, New England Nuclear/Du Pont de Nemours, Boston, MA, USA) v konečnom objeme 1 ml inkubačného pufru v prítomnosti alebo v neprítomnosti testovanej zlúčeniny.

Inkubácia sa ukončí pomocou filtrácie, pričom sa použijú Whatman GB/B[®] filtre vopred spracované polyetylénom (0,5 %).

Každá reakčná skúmavka sa trikrát prepláchne 3 ml Tris-NaCl pufra (50 mM Tris-HCl, 120 mM chlorid sodný, pH = 7,5).

Filtre sa vysušia v peci pri teplote 120° C počas 5 minút. Pomocou kvapalinovej scintigrafie sa určí zvyšková rádioaktivita na filtroch. Nešpecifické väzby sa určia v prítomnosti 1 μ M haloperidolu.

Pre každú koncentráciu študovanej zlúčeniny sa vypočíta percentuálna inhibícia špecifickej väzby [3 H]spiperonu a potom sa určí IC₅₀, koncentrácia, ktorá inhibuje 50 % väzieb.

Hodnoty IC₅₀ zlúčenín podľa vynálezu sa pohybujú v rozsahu 3 až 30 nM.

Výsledky testov ukazujú, že zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú *in vivo* neuroprotektívne vlastnosti, a že bránia *in vitro* špecifickej väzbe [3 H]spiperonu k ľudským D_{4.4} dopamín-ergickým receptorom.

Môžu sa teda použiť na jednej strane na liečbu a prevenciu mozgovocievnych porúch ischemického alebo hypoxického pôvodu (mozgový infarkt, kraniálna alebo miechová trauma, srdcová alebo dýchacia zástava, prechodná ischemická slabosť), zeleného očného zákalu, progresívnych neurodegeneratívnych porúch (starecká demencia, ako je Alzheimerova choroba, cievne demencie, Parkinsonova choroba, Huntingtonova choroba, olivopontocerebrálna atrofia, amiotrofná laterálna skleróza, neurodegeneratívne poruchy vírusového pôvodu a podobne) a aj na prevenciu mozgových ischemických príhod spojených so srdcovou a cievnu chirurgiou alebo endovaskulárnou liečbou.

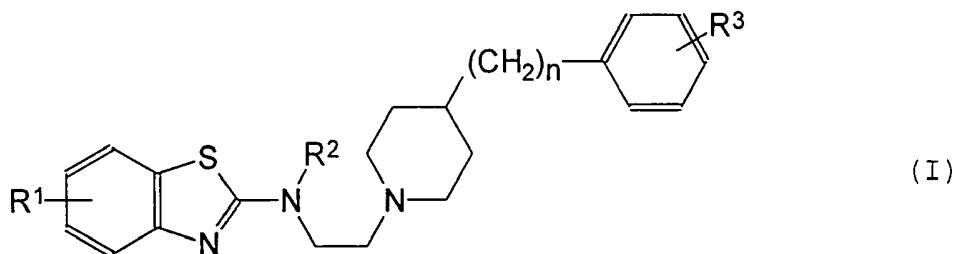
Na druhej strane sa môžu zlúčeniny podľa vynálezu použiť na liečbu psychózy, najmä schizofrénie (deficientnej a produktívnej formy) a akútnych a chronických extrapyramídových symptómov vyvolaných neuroleptikami alebo pochádzajúcich z Parkinsonovej choroby, na liečbu rôznych foriem úzkosti, záchvatov panického strachu, fóbií, obsesívnych porúch, na liečbu rôznych foriem depresie, vrátane psychotickej depresie, na liečbu závislosti na

drogách a alkohole a porúch hypotalamohypofyzálnej funkcie a na liečbu porúch rozpoznávania spojených s vekom alebo Alzheimerovou chorobou.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu môžu byť prítomné vo všetkých farmaceuticky prijateľných dávkovacích formách v kombinácii s vhodnými prísadami na enterálne, parenterálne alebo transdermálne podávanie, napríklad vo forme tabliet, dražé, toboliek vrátane tvrdých želatínových toboliek, roztokov alebo suspenzií na orálne podávanie alebo injekčné podávanie, čapíkov, náplastí a podobne, obsahujúcich dávky, ktoré zodpovedajú dennej dávke 1 až 500 mg aktívnej látky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty N-(2-benzotiazolyl)-1-piperidínetánamínu všeobecného vzorca I



kde

n je celé číslo 0, 1, 2 alebo 3;

R¹ je atóm vodíka, atóm halogénu, metylová skupina alebo metoxyskupina;

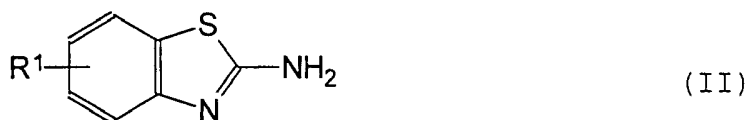
R² je atóm vodíka alebo metylová skupina a

R³ je atóm vodíka alebo jeden alebo dva atómy halogénu;

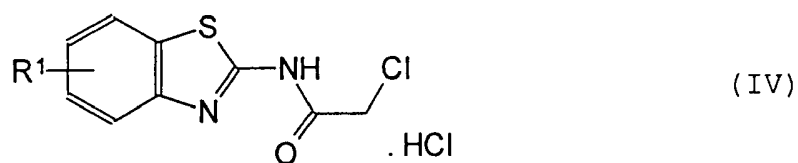
vo forme voľnej bázy alebo vo forme adičnej soli s kyselinou.

2. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa nároku 1, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R² je atóm vodíka

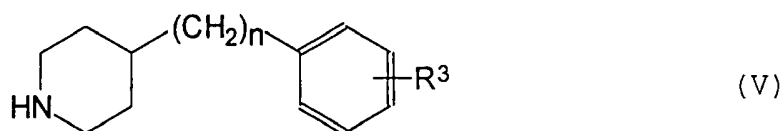
zlúčenina všeobecného vzorca II



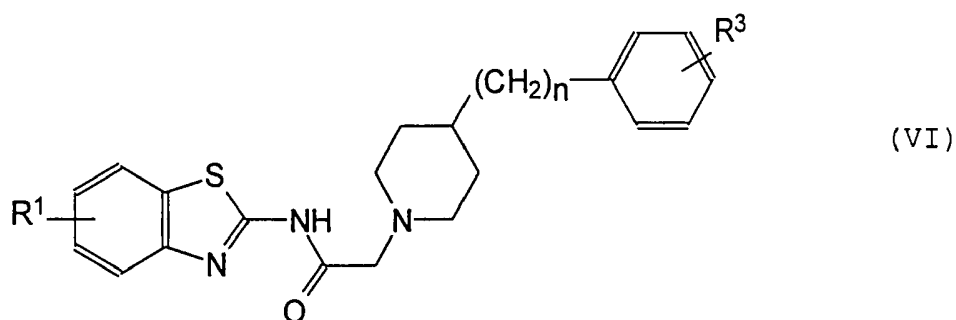
kde R¹ je definované v nároku 1, reaguje s chlóracetylchloridom za vzniku amidu všeobecného vzorca IV



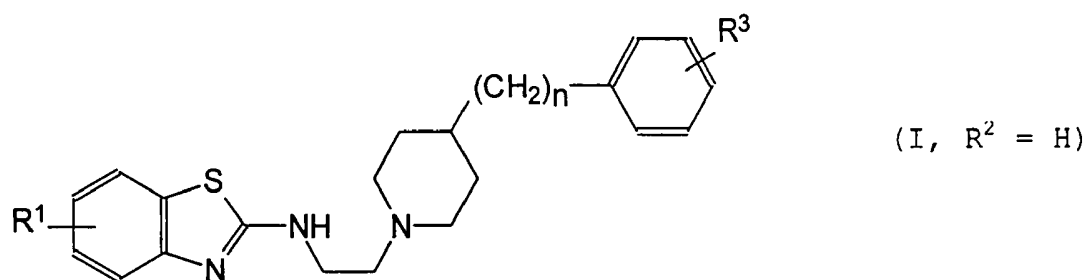
ktorý reaguje s piperidínom všeobecného vzorca V



kde n a R³ sú definované v nároku 1, za vzniku amidu všeobecného vzorca VI

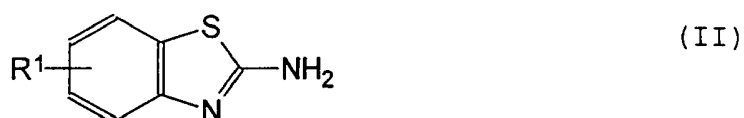


ktorý sa nakoniec redukuje na amín všeobecného vzorca I (kde R² je atóm vodíka)

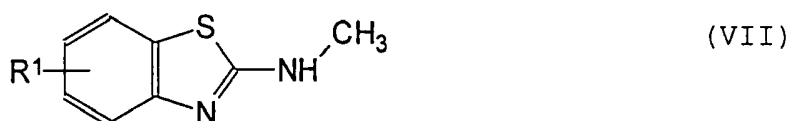


alebo alternatívne na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R² je metylová skupina,

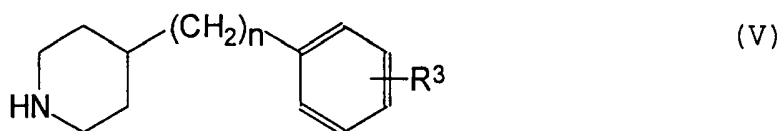
zlúčenina všeobecného vzorca II



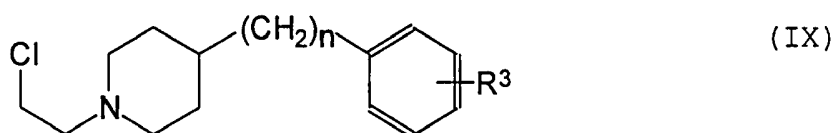
kde R^1 je definované v nároku 1, reaguje najskôr so zmesou kyseliny mravčej a anhydridu kyseliny octovej a takto získaný N-formylový medziprodukt sa potom redukuje, čím sa získa N-metyl-2-benzotiazolamín všeobecného vzorca VII



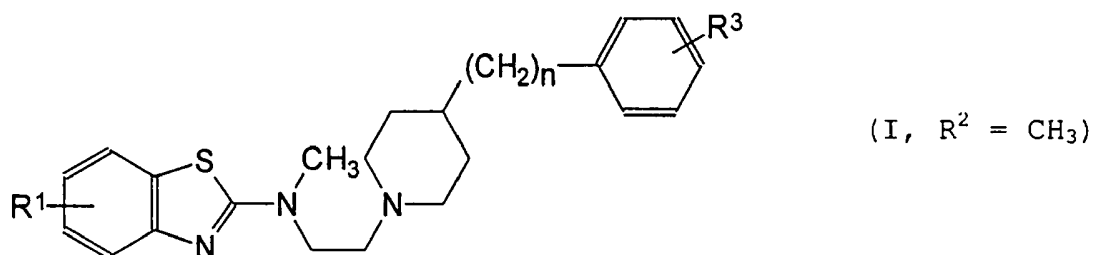
a oddelene, piperidínová zlúčenina všeobecného vzorca V



kde n a R^1 sú definované v nároku 1, reaguje s 1-bróm-2-chlór-etánom, čím sa získa chlоровaný derivát všeobecného vzorca IX



ktorý nakoniec reaguje s N-metyl-2-benzotiazolamínom všeobecného vzorca VII, čím sa získa zlúčenina všeobecného vzorca I (kde R^2 je metylová skupina)



3. Liečivo, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 a 2.

4. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 a 2 v kombinácii s prísadou.