

Új piperidinarboxamid-származékok, eljárás a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények

~~Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország~~

KIVONAT

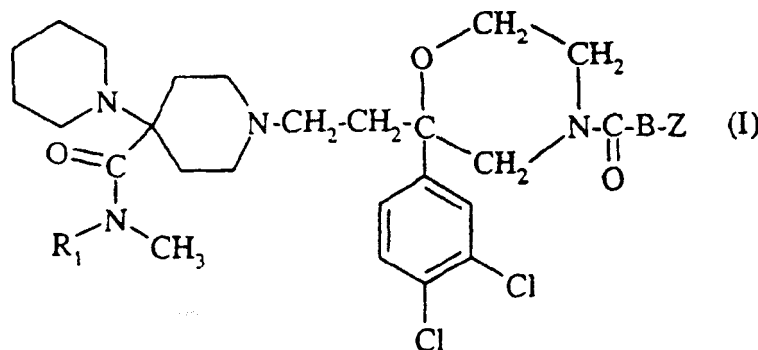
A találmány (I) általános képletű vegyületekre,
a képletben

- R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- B jelentése közvetlen vegyértékkötés vagy -CH₂- csoport;
- Z jelentése fenil-, 2,3-diklórfenil- vagy 2,6-diklórfenilcsoport;

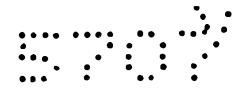
a vegyületek szervesen vagy szervetlen savakkal alkotott sóira, szolvátjaira és/vagy hidrátjaira vonatkozik, amelyek nagyon nagy affinitást mutatnak mind a neurokinin A-t megkötő humán NK₂ receptorok, mind a neurokinin B-t megkötő NK₃ receptorok iránt, és ezen receptorok antagonistái.

A találmány a vegyületek előállítására alkalmas eljárásra, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és gyógyszerek előállítására való alkalmazására is vonatkozik.

PK



P04 1563



Új piperidinarboxamid-származékok, eljárás a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények

Bejelentő: SANOFI-SYNTHELABO
174, avenue de France
F-75013 Paris
France

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Feltalálók:

- EMONDS-ALT, Xavier, F-34980 Combaillaux (FR)
- PROIETTO, Vincenzo, F-34680 Saint Georges D'Orques (FR).

Uniós elsőbbség: 2001. május 21. (2001.05.21.)
01/06691 (FR)

Nemzetközi bejelentés: PCT/FR02/01663 (2002.05.17.)
közzététel: WO 02/094821 (2002.11.28.)

Képviselő: Mármaros Tamásné
CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest
(a Szabadalmi Ügyvivői törvény 12 § (1) bekezdése alapján)

SSY-79/ŐJ

A jelen találmány új piperidinkarboxamid-származékokra, a vegyületek előállítására alkalmas eljárásra és a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

A jelen találmány tárgyát közelebbről új piperidinkarboxamid-származékok képezik, amelyek tachikin rendszert magában foglaló patológiai jelenségekben terápiásan alkalmazhatók. Ilyen jelenségek többek között, de nem kizárólag, a következők: a fájdalom (L. Urban és munkatársai, *TINS*, 1994, 17, 432-438; L. Seguin és munkatársai, *Pain*, 1995, 61, 325-343; S. H. Buck, 1994, *The Tachykinin Receptors*, Humana Press, Totwa, New Jersey), az allergia és a gyulladás (S. H. Buck, 1994, *The Tachykinin Receptors*, Humana Press, Totwa, New Jersey), a gyomor-bél rendellenességek (P. Holzer és U. Holzer-Petsche, *Pharmacol. Ther.*, 1997, 73, 173-217 és 219-263), a légúti rendellenességek (J. Mizrahi és munkatársai, *Pharmacology*, 1982, 25, 39-50; C. Advenier és munkatársai, *Eur. Respir. J.*, 1997, 10, 1892-1906; C. Advenier és X. Emonds-Alt, *Pulmonary Pharmacol.*, 1996, 9, 329-333), a vizeletvezető rendszeri rendellenességek (S. H. Buck, 1994, *The Tachykinin Receptors*, Humana Press, Totwa, New Jersey; C. A. Maggi, *Progress in Microbiology*, 1995, 45, 1-98), az idegi rendellenességek és a neuropszichiátriai rendellenességek (C. A. Maggi és munkatársai, *J. Autonomic Pharmacol.*, 1993, 13, 23-93; M. Otsuka és K. Yoshioka, *Physiol. Rev.* 1993, 73, 229-308).

Az utóbbi években számos tudományos vizsgálatot végeztek a tachikininekre és azok receptoraira vonatkozóan. A tachikininek mind a központi, mind a perifériás idegrendszerben megtalálhatók. A tachikinin receptorokat megismerték és a következő három típusba sorolták: NK₁, NK₂ és NK₃. A P anyag (SP) az NK₁ receptorok endogén

liganduma, a neurokinin A (NKA) az NK₂ receptorok liganduma, és a neurokinin B (NKB) az NK₃ receptorok liganduma.

Az NK₁, NK₂ és NK₃ receptorokat különböző fajokban mutatták ki.

C. A. Maggi és munkatársainak összefoglaló közleménye (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-29) és D. Regoli és munkatársainak összefoglaló közleménye (Pharmacol. Rev., 1994, 46, 551-599) áttekintést ad a tachikinin receptorokról és azok antagonistáiról, és ismerteti a farmakológiai vizsgálatokat és a humán terápiában való alkalmazásokat.

Számos szabadalmi leírásban vagy bejelentésben írnak le olyan vegyületeket, amelyek a tachikinin receptorokon hatásosak. Így például a WO 96/23787 számú nemzetközi közrebocsátási irat (A) általános képletű vegyületekre vonatkozik, a képletben

- A többek között -O-CH₂-CH₂- képletű két vegyértékű csoportot jelenthet;
- Am, m, Ar₁ és T különböző csoportokat jelenthet.

A 96/23787 számú nemzetközi közrebocsátási irat 65. példájában az 1-[2-[4-benzoil-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamidot (α vegyület) írják le.

Ez a vegyület nagy affinitással rendelkezik a humán NK₂ receptorok iránt, de kisebb affinitást mutat a humán NK₃ receptorok iránt.

Az EP-A-0 776 893 számú európai szabadalmi bejelentés (B) általános képletű vegyületekre vonatkozik, a képletben

- D-E többek között -O-CH₂-CH₂- két vegyértékű csoportot jelenthet;
- L, G, E, A, B, R_a és R_b különböző csoportokat jelenthet.

A WO 00/34274 számú nemzetközi közrebocsátási irat ciklohexilpiperidin-származékokra vonatkozik, amelyek mind a P anyagot megkötő NK₁ receptorok, mind a neurokinin A-t megkötő NK₂ receptorok antagonistái.

Most olyan új vegyületeket találtunk, amelyek nagy affinitást mutatnak mind a neurokinin A-t megkötő NK₂ receptorok, mind a neurokinin B-t megkötő humán NK₃ receptorok iránt, és amelyek mindkét receptornak antagonistái.

A jelen találmány szerinti vegyületek emellett jó biológiai hasznosíthatósággal rendelkeznek orális adagolást követően.

Ezeket a vegyületeket olyan patológiák kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására használhatjuk, amelyekben vagy neurokinin A és/vagy NK₂ receptorok, vagy neurokinin B és/vagy NK₃ receptorok, vagy mind neurokinin A és neurokinin B és/vagy NK₂ és NK₃ receptorok részt vesznek, különösen a légzőrendszer, a gyomor-bél rendszer, a vizeletvezető rendszer, az immunrendszer, a kardiovaszkuláris és központi idegrendszer patológiáinak a kezelésében, valamint a fájdalom, migrén, gyulladás, émelygés és hányás és a bőr betegségeinek kezelésére alkalmazhatjuk.

A jelen találmány tárgyát - egyik vonatkozásának megfelelően - (I) általános képletű vegyületek, valamint a vegyületek szervesen vagy szervetlen savakkal alkotott sói, szolvátjai és/vagy hidrátjai képezik, a képletben

- R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- B jelentése közvetlen vegyértékkötés vagy -CH₂- csoport;
- Z jelentése fenilcsoport, 2,3-diklórfenilcsoport vagy 2,6-diklórfenilcsoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek magukba foglalják az optikailag tiszta izomereket és azok bármilyen arányú elegyeit is.

Az (I) általános képletű vegyületek sóit is előállíthatjuk. Ezen sók körébe tartoznak mind a szervetlen vagy a szerves savakkal alkotott sók, amelyek az (I) általános képletű vegyületek elválasztását vagy kristályosítását teszik lehetővé, ilyen például a pikrinsavval vagy az oxálsavval alkotott sók, vagy egy optikailag aktív savval, például mandulasavval vagy kámforszulfonsavval alkotott sók, mind azokkal a savakkal alkotott sók, amelyek gyógyászatiilag elfogadható sókat képeznek, ilyen például a hidroklorid, hidrobromid, szulfát, hidrogén-szulfát, dihidrogén-foszfát, metánszulfonát, metil-szulfát, oxalát, maleát, fumarát, szukcinát, naftalin-2-szulfonát, glükonát, citrát, izetionát, benzolszulfonát, para-toluolszulfonát és az acetát.

A halogénatom a leírásban klór-, bróm-, fluor- vagy jódatomot jelent.

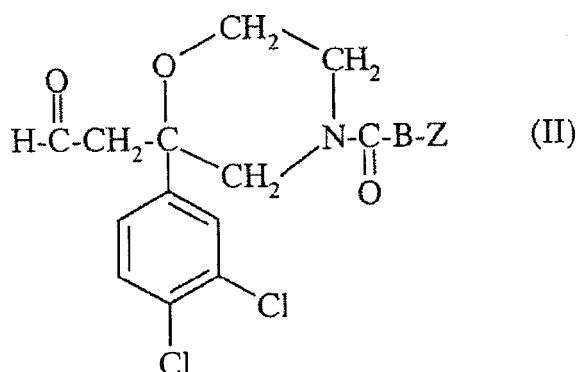
A jelen találmány szerint az (I) általános képletű vegyületek optikailag tiszta izomer-formái előnyösek.

A következő vegyületek, valamint a vegyületek szervesen vagy szervetlen savakkal alkotott sói, szolvátjai és/vagy hidrátjai előnyösek:

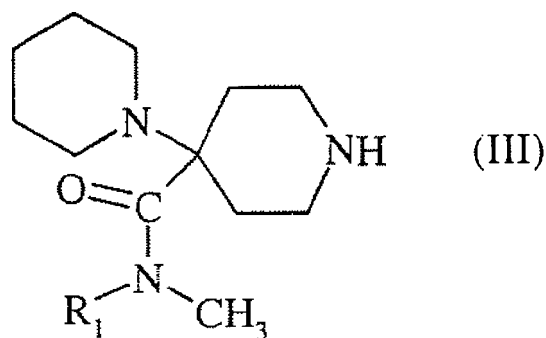
- N,N-dimetil-1-[2-[4-benzoil-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid, jobbraforgató izomer;
- N-metil-1-[2-[4-benzoil-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid, jobbraforgató izomer,
- N,N-dimetil-1-[2-[4-(2,3-diklórbenzoil)-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid, balraforgató izomer;
- N,N-dimetil-1-[2-[4-[2-(2,6-diklórfenil)acetyl]-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid, jobbraforgató izomer;
- N,N-dimetil-1-[2-[4-[2-(2,3-diklórfenil)acetyl]-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid, jobbraforgató izomer;
- N-metil-1-[2-[4-[2-(2,3-diklórfenil)acetyl]-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid, jobbraforgató izomer.

Az N,N-dimetil-1-[2-[4-benzoil-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid, jobbraforgató izomer, valamint a vegyület szervesen vagy szervetlen savakkal alkotott sói, szolvátjai és/vagy hidrátjai különösen előnyösek.

A találmány tárgya - egy másik vonatkozásának megfelelően - eljárás (I) általános képletű vegyületeknek, a vegyületek sóinak, szolvátjainak és/vagy hidrátjainak az előállítására, amelyre jellemző, hogy egy



(II) általános képletű vegyületet, ahol a képletben B és Z jelentése az (I) általános képletű vegyületnél meghatározott, egy

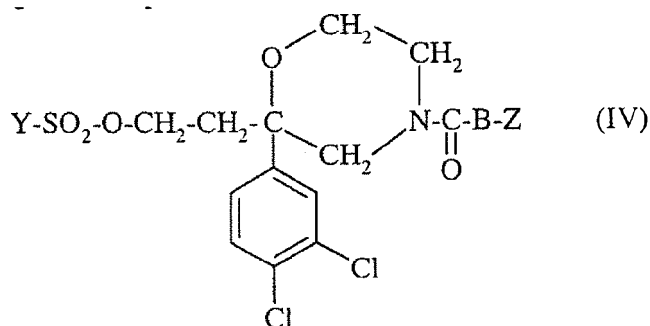


(III) általános képletű vegyülettel, - ahol a képletben R_1 jelentése az (I) általános képletű vegyületnél meghatározott - sav jelenlétében, oldószerben reagáltatunk, és ezt követően a közbenső termékként képződött iminiumsót redukálószerrel redukáljuk.

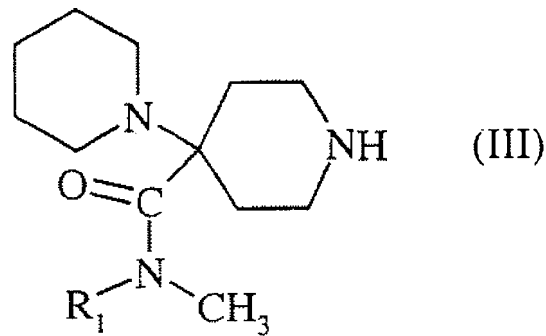
Adott esetben az (I) általános képletű vegyületet szervetlen vagy szerves savakkal sóvá alakítjuk.

A reakciót sav, például ecetsav jelenlétében, oldószerben, például metanolban vagy diklórometánban, szobahőmérséklet és az oldószer forráshőmérséklete közötti hőfokon végezzük, ekkor *in situ* egy közbenső iminvegyület képződik, amelyet kémiailag, például nátrium-cianobórhidriddel vagy nátrium-triacetoxibórhidriddel, vagy katalitikusan, hidrogén és katalizátor, például szénhordozós palládium vagy Raney®-nikkel alkalmazásával redukálunk.

Az eljárás egy változata szerint egy



(IV) általános képletű vegyületet, a képletben B és Z jelentése az (I) általános képletű vegyületnél meghatározott - és Y jelentése metil-, fenil-, tozil- vagy trifluormetilcsoport, egy

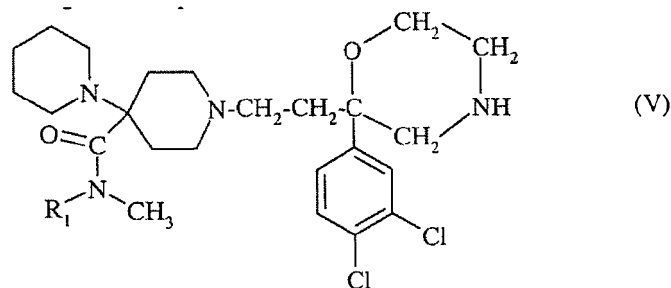


(III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben R_1 jelentése az (I) általános képletű vegyületnél meghatározott.

Adott esetben az (I) általános képletű vegyületet szervetlen vagy szerves savakkal sóvá alakítjuk.

A reakciót közömbös oldószerben, így N,N-dimetilformamidban, acetonitrilben, metilén-kloridban, toluolban vagy izopropanolban, és bázis jelenlétében vagy távollétében végezzük. Amikor bázist alkalmazunk, azt a szerves bázisok, például trietilamin, N,N-diizopropiletilamin vagy N-metilmorfolin, vagy alkálifém-karbonátok vagy -hidrogén-karbonátok, így kálium-karbonát, nátrium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát közül választjuk. Bázis távollétében a reakciót a (III) általános képletű vegyület feleslegének alkalmazásával és egy alkálifém-jodid, például kálium-jodid vagy nátrium-jodid jelenlétében valósítjuk meg. A reagáltatást szobahőmérséklet és $100\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten végezzük.

Az eljárás egy másik változata szerint egy



(V) általános képletű vegyületet, - ahol a képletben R_1 jelentése az (I) általános képletű vegyületnél meghatározott - egy



(VI) általános képletű sav funkciós származékával reagáltatunk, - ahol a képletben B és Z jelentése az (I) általános képletű vegyületnél meghatározott.

Adott esetben az (I) általános képletű vegyületet szervetlen vagy szerves savakkal sóvá alakítjuk.

A (VI) általános képletű vegyület funkciós származékaként magát a savat vagy a sav olyan funkciós származékát alkalmazzuk, amely aminokkal reagál, így például az anhidridet, egy vegyes anhidridet, a sav-kloridot vagy egy aktivált észtert, például para-nitrofenil-észtert használunk.

Amikor magát a (VI) általános képletű savat reagáltatjuk, az eljárást a peptidkémiaiban szokásos kapcsolószer, például 1,3-diciklohexilkarbodiimid vagy benzotriazol-1-iloxi-trisz(dimetilamino)foszfónium-hexafluorfoszfát, és bázis, például trietilamin vagy N,N-diizopropiletiamin jelenlétében, közömbös oldószerben, így diklórmétánban vagy N,N-dimetilformamidban 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezzük.

Amikor sav-kloridot használunk, a reakciót közömbös oldószerben, így diklórmétánban vagy benzolban, bázis, például trietilamin vagy N-metilmorfolin jelenlétében és -60 °C és szobahőmérséklet közötti hőfokon játszhatjuk le.

Az így előállított (I) általános képletű vegyületeket ezt követően a reakcióközeggől elkülönítjük, és szokásos módszerekkel, például kristályosítással vagy kromatográfias eljárással tisztítjuk.

Az így kapott (I) általános képletű vegyületet szabad bázis vagy só formájában különítjük el a hagyományos technikáknak megfelelően.

Amikor az (I) általános képletű vegyületeket szabad bázis formájában kapjuk, a sóképzést úgy végezzük, hogy a vegyületet a kiválasztott savval egy szerves oldószerben reagáltatjuk. Amikor a szabad bázist például egy éterrel, így dietil-éterrel, vagy egy alkohollal, például 2-propanollal, vagy acetonnal vagy diklórmétánnal vagy etil-acetáttal vagy acetonitrillel készült oldatban a kiválasztott savnak a fentebb említett oldószerek egyikével készült oldatával reagáltatjuk, a megfelelő sókat kapjuk, amelyeket a szokásos módon különítünk el.

Így állítjuk elő például a hidrokloridot, hidrobromidot, szulfátot, trifluoracetátot, hidrogén-szulfátot, dihidrogén-szulfátot, metánszulfonátot, oxalátot, maleátot,

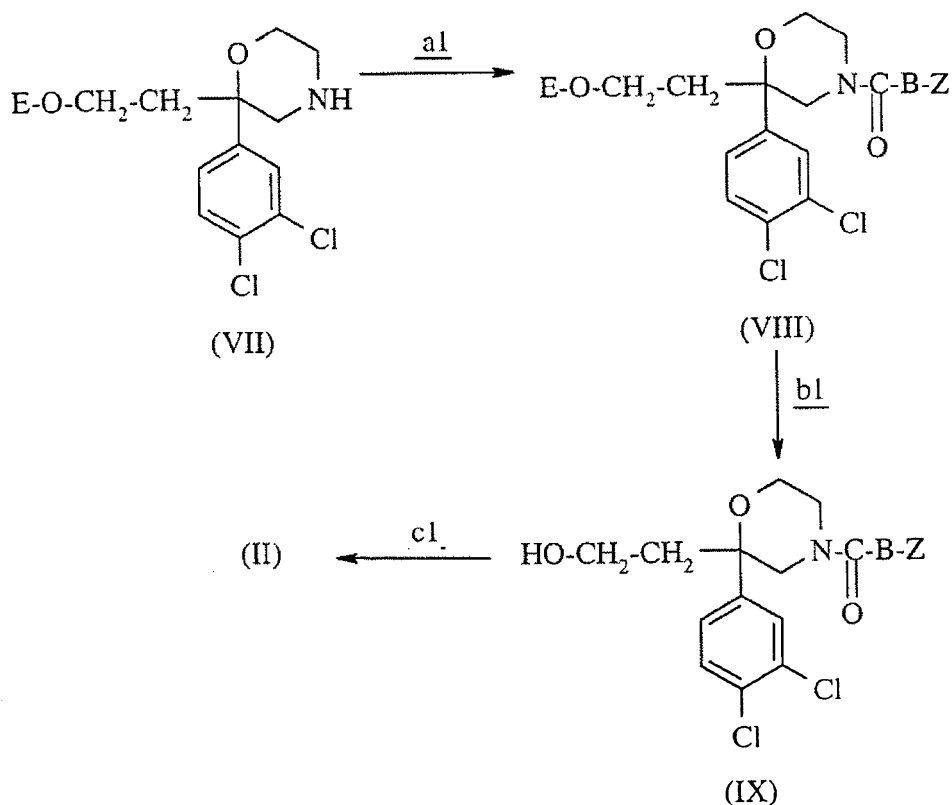
szukcinátot, fumarátot, naftalin-2-szulfonátot, benzolfszulfonátot, para-toluolszulfonátot, glükonátot, citrátot vagy acetátot.

A reakció végén az (I) általános képletű vegyületet valamelyik sója, például hidrokloridja vagy oxalátja formájában különíthetjük el; ebben az esetben, amennyiben szükséges, a szabad bázist úgy állíthatjuk elő, hogy a fenti sót egy szervetlen vagy szerves bázissal, például nátrium-hidroxiddal vagy trietilaminnal, vagy egy alkálifém-karbonáttal vagy -hidrogén-karbonáttal, például nátrium- vagy kálium-karbonáttal vagy -hidrogén-karbonáttal semlegesítjük.

A (II) általános képletű vegyületeket ismert, például a 96/23787 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módon állítjuk elő.

Így például egy (II) általános képletű vegyületet az 1. reakcióvázlaton látható módon szintetizálunk, a képletben E jelentése hidrogénatom vagy egy O-védőcsoport.

1. reakcióvázlat



Amikor E jelentése védőcsoport, ezt a csoportot hagyományos O-védőcsoportok közül választjuk, amelyek a szakemberek által jól ismertek, ilyen például a tetrahidropirán-2-il-, a benzoil- vagy egy (1-4 szénatomos alkil)karbonilcsoport.

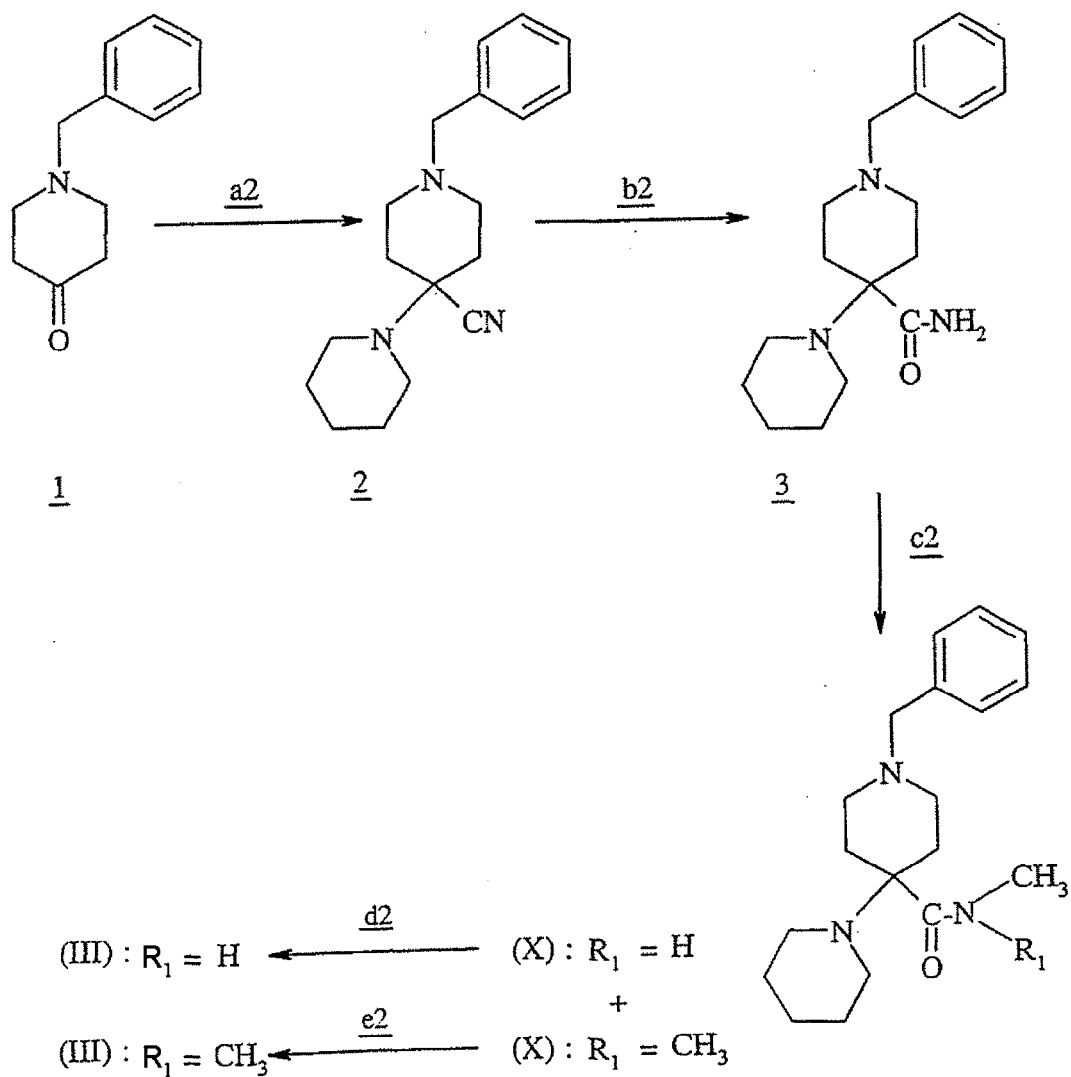
Az 1. reakcióvázlat a1 lépésében egy (VII) általános képletű vegyületet egy (VI) általános képletű sav funkciós származékával reagáltatunk az előzőekben leírt eljárásoknak megfelelően egy (VIII) általános képletű vegyület előállítására.

Az így kapott (VIII) általános képletű vegyületről adott esetben a b1 lépésben a szakember által ismert eljárásokkal a védőcsoportot eltávolítjuk. Amikor például E jelentése tetrahidropirán-2-ilcsoport, az eltávolítást savas hidrolízissel, például hidrogén-kloriddal oldószerben, például dietil-éterben, metanolban vagy ezek elegyében, vagy piridinium-p-toluolszulfonáttal oldószerben, például metanolban, vagy Amberlyst® gyantával oldószerben, például metanolban végezzük. A reakciót szobahőmérséklet és az oldószer forráshőmérséklete közötti hőfokon valósítjuk meg. Amikor E jelentése benzoilcsoport vagy (1-4 szénatomos alkil)karbonilcsoport, a védőcsoportot lúgos közegben végzett hidrolízissel, például egy alkálifém-hidroxid, így nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy lítium-hidroxid alkalmazásával közömbös oldószerben, például vízben, metanolban, etanolban, dioxánban vagy ezen oldószerek elegyében 0 °C és az oldószer forráshőmérséklete közötti hőfokon távolítjuk el.

A c1 lépésben a (IX) általános képletű alkoholt (II) általános képletű aldehiddé oxidáljuk. Az oxidációs reakciót például oxalil-klorid, dimetil-szulfoxid és trietilamin alkalmazásával oldószerben, például diklórmétánban, és -78 °C és szobahőmérséklet közötti hőfokon valósítjuk meg.

A (III) általános képletű vegyületek ismertek, és ezeket a vegyületeket ismert eljárásokkal állítjuk elő. Egy (III) általános képletű vegyületet például a 2. reakcióvázlat szerint szintetizálunk:

2. reakcióvázlat



A 2. reakcióvázlat a2 és b2 lépését a WO 96/23787 számú nemzetközi közrebocsátási irat 2.16 előállításának A) és B) lépésben leírt eljárásoknak megfelelően végezzük.

A c2 lépésben a 3 képletű vegyületet metil-halogeniddal, előnyösen metil-jodiddal, erős bázis, például nátrium-hidrid jelenlétében, oldószerben, például tetrahydrofuranban,

és szobahőmérséklet és az oldószer forráshőmérséklete közötti hőfokon visszük reakcióba, és az R_1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek és az R_1 helyén metilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek elegyét kapjuk, amely elegyet szokásos módszerekkel, például kromatográfias eljárással választunk szét komponenseire.

A (X) általános képletű vegyületekről a d2 vagy e2 lépésben a védőcsoportot ismert módszerekkel eltávolítjuk, így a várt (III) általános képletű vegyületeket kapjuk.

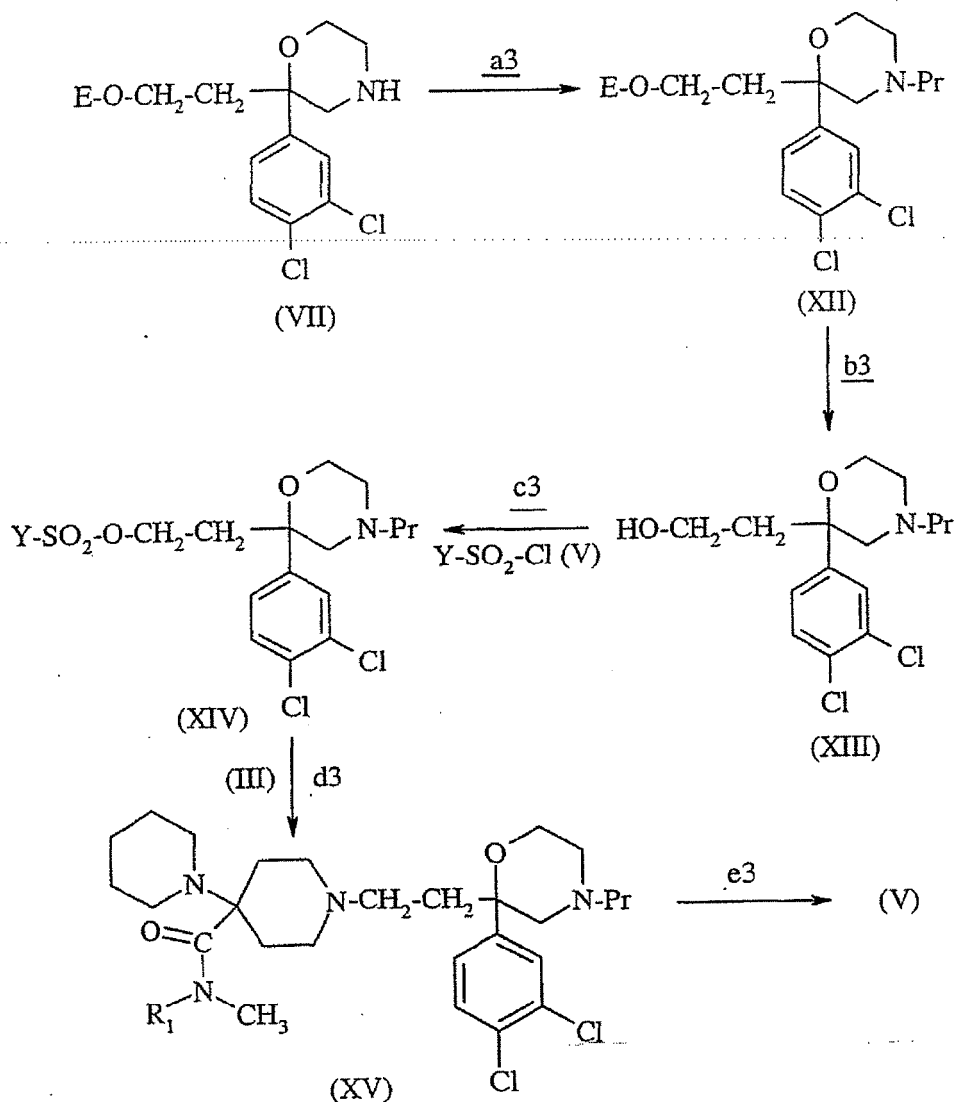
A (IV) általános képletű vegyületeket ismert eljárásokkal, például a WO 96/23787 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módon állítjuk elő. Például egy (IX) általános képletű vegyületet egy



általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben Y jelentése metil-, fenil-, toli- vagy trifluormetilcsoport. A reakciót bázis, például trietilamin, piridin, N,N-diizopropilamin vagy N-metilmorfolin jelenlétében, oldószerben, például diklórmetánban vagy toluolban, és $-20\text{ }^\circ\text{C}$ és az oldószer forráshőmérséklete közötti hőfokon végezzük.

Az (V) általános képletű vegyületeket a 3. reakcióvázlat szerint állítjuk elő, a képletekben E jelentése hidrogénatom vagy O-védőcsoport, és Pr jelentése N-védőcsoport.

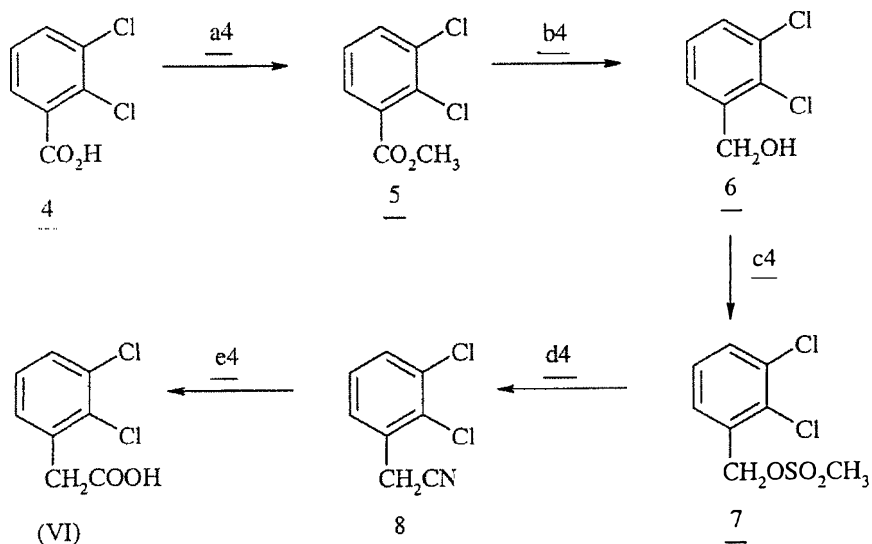
3. reakcióvázlat



Amikor Pr jelentése N-védőcsoport, a védőcsoportot hagyományos N-védőcsoportok közül, amelyek a szakemberek által jól ismertek, így például terc-butoxikarbonil-, benziloxikarbonil- vagy tritilcsoport közül választjuk.

A (VI) általános képletű vegyületek a kereskedelemben kaphatók vagy ismert eljárásokkal előállíthatók. Így például a 2-(2,3-diklórfenil)ecetsavat a 4. reakcióvázlaton látható módon, az 1.1 előállításban ismertetett eljárással állítjuk elő.

4. reakcióvázlat



A (VIII) általános képletű vegyületek ismertek, és ismert, például a WO 96/23787, a WO 01/04105 és a WO 00/58292 számú nemzetközi közrebocsátási iratban vagy a Tetrahedron: Asymmetry, 1988, 9, 3251-3262 irodalmi helyen leírt eljárással szintetizálhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek vagy a (II), (III), (IV), (V) vagy (VI) általános képletű közbenső vegyületek előállítása során szükséges és/vagy kívánatos lehet a reakcióképes vagy érzékeny funkciós csoportok, például az amino-, hidroxil- vagy karboxilcsoportok védelme, amelyek valamelyik molekulán jelen vannak. Ezt a védelmet hagyományos védőcsoportokkal valósíthatjuk meg, amelyeket például a "Protective Groups in Organic Chemistry" című könyvben (J. F. W. McOmie, szerk., Plenum Press, 1973), a "Protective Groups in Organic Synthesis" című könyvben (T. W. Green és P. G. M. Wutts, szerk., John Wiley and Sons, 1991) vagy a "Protecting Groups" című könyvben (Kocienski P. J., 1994, Georg Thieme Verlag) leírják. A védőcsoportokat egy megfelelő következő lépésben távolíthatjuk el a szakember által ismert olyan módszerekkel, amelyek a reakcióban részt vevő molekula más részét nem érintik.

Az enantiomereket az (I) általános képletű vegyületek racém elegyeinek rezolválásával különíthetjük el.



Előnyös azonban a rezolválást a (VII) általános képletű vegyület ($E = H$) vagy a (VII) általános képletű vegyület előállítására használható közbenső vegyület esetében elvégezni a fentebb említett közleményekben a (VII) általános képletű vegyület előállítására leírt módon.

A fenti (I) általános képletű vegyületek magukban foglalják az olyan vegyületeket is, amelyekben egy vagy több hidrogén- vagy szénatomot azok radioaktív izotópja, például trícium vagy szén-14 helyettesít. Az ilyen jelölt vegyületeket a kutatásban, metabolizmusra vonatkozó vagy farmakokinetikai munkában vagy biokémiai vizsgálatokban receptor ligandumokként használhatjuk.

A találmány szerinti vegyületeket biokémiai vizsgálatoknak vetettük alá.

A vegyületek tachikinin receptorokkal szembeni affinitását *in vitro* több biokémiai vizsgálattal értékeltük, amelyekhez radioligandumokat használtunk:

1. [^{125}I]BH-SP (P anyag jód-125 izotóppal jelezve Bolton-Hunter reagens alkalmazásával) kötődése humán limfoblaszt sejtek NK_1 receptoraihoz (D. G. Payan és munkatársai, J. Immunol., 1984, 133, 3260-3265).

2. [^{125}I]His-NKA kötődése CHO sejtek által kifejezett humán NK_2 receptorokhoz (Y. Takeda és munkatársai, J. Neurochem., 1992, 59, 740-745).

3. [^{125}I]His[MePhe⁷]NKB kötődése CHO sejtek által kifejezett klónozott humán NK_3 receptorokhoz (Buell és munkatársai, FEBS Letters, 1992, 299, 90-95).

A vizsgálatokat X. Emonds-Alt és munkatársai által az Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-43, és a Life Sci., 1995, 56, PL 27-32 irodalmi helyen leírtak szerint végeztük.

A találmány szerinti vegyületek gyengén gátolják a P anyagnak az IM9 humán limfoblaszt sejtek NK_1 receptoraihoz való kötődését. A K_i gátlási állandó a humán limfoblaszt sejtek receptoraira vonatkozóan $8 - 10^{-9}$ M vagy nagyobb.

A találmány szerinti vegyületek erősen gátolják az [^{125}I]His-NKA kötődését a klónozott humán NK_2 receptorokhoz. A K_i gátlási állandó értéke 5×10^{-10} M vagy kisebb. Így az 1. példa szerinti vegyület esetében a K_i értéke 4×10^{-11} M.

A találmány szerinti vegyületek erősen gátolják a [^{125}I]His[MePhe⁷]NKB klónozott humán NK_3 receptorokhoz való kötődését: a K_i gátlási állandó 7×10^{-10} M vagy kisebb. Így az 1. példa szerinti vegyület esetében a K_i értéke 4×10^{-11} M.



A technika állásához tartozó α vegyület Ki értéke a [^{125}I]His-NKA klónozott NK_2 receptorokhoz való kötődésére vonatkozóan 4×10^{-11} M. Ez a vegyület a [^{125}I]His[MePhe⁷]NKB-nek a klónozott NK_3 receptorokhoz való kötődését 2×10^{-9} M Ki érték mellett gátolja.

A jelen találmány szerinti vegyületeket *in vivo* állatmodellekben is értékeltük.

Versenyegerekben (Gerbillus) az NK_2 receptor specifikus agonistájának, az [Nle¹⁰]NKA(4-10)-nek striátumba való adagolásával forgó viselkedést váltottunk ki; azt figyeltük meg, hogy az [Nle¹⁰]NKA(4-10)-nek a versenyegér striátumában való unilaterális alkalmazása erős kontralaterális forgáshoz vezet, amelyet az intraperitoneálisan vagy orálisan adagolt találmány szerinti vegyületek gátolnak. Ezt a kísérletet M. Poncelet és munkatársai által a *Neurosci. Lett.*, 1993, 149, 40-42 irodalmi helyen leírtak szerint végeztük. Ebben a vizsgálatban a találmány szerinti vegyületek 0,1 mg és 30 mg/kg közötti dózisokban hatásosak. Az 1. példa szerinti vegyület hatékony (effektív 50) dózisa (ED_{50}) 2,0 mg/kg intraperitoneális, és 6,5 mg/kg orális adagolást követően.

Versenyegerekben az NK_3 receptor specifikus agonistájának, A szenktidnek a striátumba való adagolásával forgó tulajdonságot váltottunk ki; azt figyeltük meg, hogy a szenktidnek a versenyegér striátumában való unilaterális alkalmazása erős kontralaterális forgáshoz vezet, amelyet a jelen találmány szerinti vegyületek intraperitoneális vagy orális adagolást követően gátolnak. Ezt a kísérletet X. Emonds-Alt és munkatársai által a *Life Sci.*, 1995, 56, PL27-PL32 irodalmi helyen leírt eljárását követve végeztük. Ebben a vizsgálatban a találmány szerinti vegyületek 0,1 mg és 30 mg/kg közötti dózistartományban hatásosak. Az 1. példa szerinti vegyület ED_{50} értéke intraperitoneális adagolást követően 2,8 mg/kg, és orális adagolást követően 4,3 mg/kg.

Patkányokban az NK_2 receptorok agonistáinak a szeptumban való alkalmazása növeli a hippocampusban az acetilkolin felszabadulását (a vizsgálatot R. Steinberg és munkatársai által a *Eur. J. Neurosci.*, 1998, 10, 2337-2345 irodalmi helyen leírt eljárását követve végeztük). Tengerimalacoknál hasonló a helyzet, az NK_3 receptorok agonistáinak septumban való helyi alkalmazása növeli a hippocampusban az acetilkolin felszabadulását (a kísérletet N. Marco és munkatársai által a *Neuropeptides*, 1998, 32,

481-488 irodalmi helyen leírt eljárásával végeztük). A találmány szerinti vegyületek blokkolják az acetilkolin felszabadulásának ezt a növekedését, akár az NK₂ receptorok agonistái, akár az NK₃ receptor agonistái váltják is ki. Az 1. példa szerinti vegyület például blokkolja az acetilkolin felszabadulásának ezt a növekedését akár patkányokban az NK₂ receptorok egy agonistája, akár tengerimalacokban az NK₃ receptorok egy agonistája váltja is ki, mégpedig 0,1-0,3 mg/kg, illetve 0,3-1 mg/kg mennyiségben való intraperitoneális adagolást követően.

Patkányokban az erőszakkal kiváltott stressz megnöveli a szövetben a DOPAC (3,4-dihidroxifenilecetsav) szintjét a prefrontális kéregben (a kísérletet B. A. Morrow és munkatársai által az Eur. J. Pharmacol., 1993, 238, 255-262 irodalmi helyen leírt módon végeztük). Ezt a növekedést az NK₂ receptorok egy specifikus antagonistája, a szaredutánt blokkolja (X. Emonds-Alt és munkatársai, Life Sci., 1992, 50, PL101-PL106), és következésképpen közvetíti az NK₂ receptoroknak az endogén neurokinin A általi aktiválását. Azt figyeltük meg, hogy az 1. példa szerinti vegyület 1 mg/kg dózisa intraperitoneálisan adagolva teljesen blokkolja ezt a növekedést.

Tengerimalacokban a haloperidol 1 mg/kg dózisban intraperitoneálisan adagolva növeli a dopaminerg neuronok számát, amelyek spontán aktívak (populáció válasz) az agy A10 régiójában (VTA, ventrális tegmentális terület), amit elektrofiziológiásan mérünk. Ezt a növekedést az NK₃ receptorok endogén neurokinin B általi aktiválása közvetíti (C. Gueudet és munkatársai, Synapse, 1999, 33, 71-79). Azt figyeltük meg, hogy az 1. példa szerinti vegyület 0,1-1 mg/kg dózisban intraperitoneálisan adagolva blokkolja ezt a növekedést.

Mindezen farmakológiai eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek, különösen az 1. példa szerinti vegyület, az NK₂ receptorok és NK₃ receptorok vegyes antagonistái, mivel blokkolják a neurokinin A vagy neurokinin B által kiváltott farmakológiai hatásokat, akár exogén módon alkalmazzuk azokat, akár endogén felszabadulásukat váltjuk ki. Ezek az eredmények azt is mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek jól átjutnak a vér-agy gáton.

A jelen találmány szerinti vegyületek közelebbről gyógyászati készítmények hatóanyagai, amelyeknek a toxicitása gyógyszerként való alkalmazásukkal kompatibilis.



A fenti (I) általános képletű vegyületeket napi 0,01 és 100 mg/kg közötti, előnyösen 0,1 mg és 50 mg/kg közötti dózisban adagolhatjuk a kezelt emlős testtömegére vonatkoztatva. Emberekben a dózis napi 0,1 és 4000 mg között, közelebből 0,5 és 1000 mg között változhat a kezelendő egyed korától vagy a kezelés megelőző vagy gyógyító jellegétől függően.

Az (I) általános képletű vegyületet gyógyszerként való alkalmazásra általában dózisegységekben adagoljuk. A dózisegységeket előnyösen gyógyászati készítményekké formuláljuk, amelyek a hatóanyagot egy vagy több gyógyszerészeti segédanyaggal keverve tartalmazzák.

Így a találmány tárgyát - egy másik vonatkozásának megfelelően - gyógyászati készítmények képezik, amelyek hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet, vagy a vegyület gyógyászati elfogadható sóját, szolvátját és/vagy hidrátját tartalmazzák.

A jelen találmány szerinti, orális, szublingvális, inhalálás útján való, szubkután, intramuszkuláris, intravénás, transzdermális, lokális vagy rektális adagolásra alkalmas készítményekben a hatóanyagokat egység adagolási formákban, szokásos gyógyszerészeti hordozókkal alkotott keverék formájában adhatjuk be állatoknak és embereknek. A megfelelő egység adagolási formák az orális formák, például a tabletták, zselatinkapszulák, porok, szemcsék és orális oldatok vagy szuszpenziók, a szublingvális és a bukkális adagolási formák, az aeroszolok, a topikális adagolási formák, az implantátumok, a szubkután, intramuszkulárisan, intravénásan, intranazálisan vagy intraokulárisan adagolható formák, és a rektális adagolási formák.

Amikor a szilárd készítményt tabletták vagy zselatinkapszulák alakjában állítjuk elő, a mikronizált vagy nem-mikronizált hatóanyaghoz gyógyszerészeti vivőanyagok keverékét adjuk, amely állhat hígítóanyagokból, például laktózból, mikrokristályos cellulózból, keményítőből, dikalcium-foszfátból, kötőanyagokból, például polivinilpirrolidonból, hidroxipropilmetilcellulózból, szétesést elősegítő anyagokból, például térhálós polivinilpirrolidonból, térhálós karboximetilcellulózból, csúsztatóanyagokból, például szilícium-dioxidból, talkumból, kenőanyagokból, például magnézium-sztearátból, sztearinsavból, gliceril-tribehenáttól vagy nátrium-sztearilfumaráttól.



Nedvesítőszerket vagy felületaktív anyagokat, például nátrium-laurilszulfátot, poliszorbát 80-at és poloxamer 188-at is adhatunk a készítményhez.

A tablettákat különböző módszerekkel, közvetlen préseléssel, száraz granulálással, nedves granulálással vagy meleg-olvasztással állíthatjuk elő.

A tabletták bevonat nélküliek vagy cukorral (például szacharózzal) vagy különböző polimerekkel vagy más alkalmas anyagokkal bevontak lehetnek.

A tabletták hatóanyag-leadása gyors, késleltetett vagy nyújtott lehet, amit polimer mátrixok előállításával vagy a filmbevonatban speciális polimerek alkalmazásával érünk el.

A zselatinkapszulák lágyak vagy kemények, és filmmel bevontak vagy más módon kezelték lehetnek a gyors, nyújtott vagy késleltetett aktivitás elérésére (például egy enterális forma révén).

A kapszulák nemcsak a fentebb a tablettákra leírt módon előállított szilárd, hanem folyékony vagy félszilárd készítményt is tartalmazhatnak.

A szirup vagy elixír formában a készítmény a hatóanyagot édesítőszerrel, előnyösen kalóriamentes édesítőszerrel, antiszeptikumként metilparabénnel és propilparabénnel, valamint ízfokozó anyaggal és megfelelő festékkel együtt tartalmazhatja.

A vízben diszpergálható porok vagy szemcsék a hatóanyagot diszpergálószerrel, nedvesítőszerrel vagy szuszpendálószerrel, például polivinilpirrolidonnal, és édesítőszerrel vagy ízjavítókkal együtt foglalhatják magukban.

Rektális adagolásra kúpokat alkalmazunk, ezeket olyan kötőanyagokkal, például kakaóvajjal vagy polietilén-glikolokkal állítjuk elő, amelyek a végbél hőmérsékletén megolvadnak.

A vizes szuszpenziókat, izotóniás sóoldatokat vagy steril és injektálható oldatokat, amelyek gyógyászati lag elfogadható diszpergálószerket és/vagy szolubilizálószerket, például propilén-glikolt tartalmaznak, parenterális, intranazális vagy intraokuláris adagolásra használjuk.

Egy intravénásan injektálható vizes oldat előállítására társoldószert, például egy alkoholt, így etanolt, vagy egy glikolt, például polietilén-glikolt vagy propilén-glikolt, és



hidrofil felületaktív anyagot, például poliszorbát 80-at vagy poloxamer 188-at alkalmazhatunk. Egy intramuszkuláris injekciónak alkalmas olajos oldat előállításánál a hatóanyagot egy trigliceriddel vagy egy glicerín-észterrel szolubilizálhatjuk.

Lokális adagolásra krémeket, kenőcsöket, géleket vagy szemcseppeket használhatunk.

Transzdermális adagolásra többrétegű vagy tartállyal rendelkező formában előállított tapaszokat, amelyek a hatóanyagot alkoholos oldatként tartalmazhatják, vagy permeteket alkalmazhatunk.

Inhalálás útján való adagolásra olyan aeroszolt állítunk elő, amely például szorbitán-trioleátot vagy olajsavat, valamint triklórfluormetánt, diklórfluormetánt, diklór-tetrafluoretánt, Freon helyettesítőket vagy bármilyen biológiailag kompatibilis hajtógázt foglal magában; egy olyan rendszer, amely a hatóanyagot önmagában vagy segédanyaggal kombinálva, por formában tartalmazza, szintén megfelelő.

A hatóanyag lehet ciklodextrinnel, például α -, β - vagy γ -ciklodextrinnel vagy 2-hidroxi-propil- β -ciklodextrinnel alkotott komplex formájában is.

A hatóanyagot mikrokapszulák vagy mikrogömbök alakjában is formulálhatjuk, kívánt esetben egy vagy több hordozó- vagy adalékanyaggal együtt.

A krónikus kezelések esetében használható nyújtott hatóanyag-leadású formák között implantátumokat is alkalmazhatunk. Ezeket olajos szuszpenzióként vagy izotóniás közeggel készült mikrogömb-szuszpenczóként állíthatjuk elő.

Minden dózisegységben az (I) általános képletű hatóanyag olyan mennyiségekben van jelen, amelyek a várható napi dózisokhoz igazodnak. Általában minden dózisegység a dózisoknak és az adagolás tervezett típusának, például tabletták, zselatinkapszulák és hasonlóak, levélkék, ampullák, szirupok és hasonlóak, vagy cseppek formájában való adagolásnak megfelelően úgy van beállítva, hogy egy dózisegység 0,1-1000 mg hatóanyagot, és előnyösen 0,5-250 mg hatóanyagot tartalmaz, mielőtt napi 1-4 alkalommal beadjuk.

Noha ezek a dózisok az átlagos helyzetekre példák, előfordulhatnak olyan esetek, ahol nagyobb vagy kisebb dózisok a megfelelőek; az ilyen dózisok is a találmány körébe tartoznak. A szokásos gyakorlattal összhangban az egyes betegek számára megfelelő

dózist az orvos határozza meg az adagolás módjának, a beteg korának, testtömegének és válaszreakciójának figyelembevételével.

A jelen találmány a továbbiakban (I) általános képletű vegyületeknek vagy a vegyületek gyógyászatilag elfogadható sójának, szolvátjának és/vagy hidrátjának olyan patológiák kezelésére használható gyógyszertermékek előállítására való alkalmazására vonatkozik, amely patológiákban neurokinin A és/vagy NK₂ receptorok, vagy neurokinin B és/vagy NK₃ receptorok, vagy mind neurokinin A, mind neurokinin B és/vagy NK₂ és NK₃ receptorok szerepet játszanak.

A találmány további tárgya (I) általános képletű vegyületeknek vagy a vegyületek sójának, szolvátjának és/vagy hidrátjának a légző-, gyomor-bél-, vizeletvezető-, immun- és kardiovaszkuláris rendszer és a központi idegrendszer patológiáinak, valamint fájdalom, migrén, gyulladás, émelygés és hányás és bőrbetegségek kezelésére használható gyógyszertermékek előállítására való alkalmazása.

Az (I) általános képletű vegyületek például, de nem kizárólag, a következő célra/minőségben használhatók:

- fájdalomcsillapítóként, közelebbről traumás fájdalom, például poszt-operatív fájdalom; a karfonat neuralgiája; krónikus fájdalom, például csontízületi gyulladás, reumás ízületi gyulladás vagy pszoriázisos ízületi gyulladás által okozott ízületi fájdalom; neuropátiás fájdalom, így herpesz utáni neuralgia, trigeminális neuralgia, szegmentális vagy bordaközi neuralgia, fibromialgia, kauzalgia, perifériás neuropátia, diabéteszes neuropátia, kemoterápia által kiváltott neuropátiák, AIDS-szel kapcsolatos neuropátiák, nyakszirti neuralgia, térdei neuralgia vagy nyelv-garati neuralgia kezelésére; amputáltak fantomfájdalmának; a fejfájás különböző formáinak, így krónikus vagy akut migrén, temporomandibuláris fájdalom, állcsont-öböl fájdalom, arc-neuralgia vagy odontalgia kezelésére; rákban szenvedők fájdalmának; zsigeri eredetű fájdalom; gyomor-bél fájdalom; idegösszenyomás által okozott fájdalom, intenzív sportolás okozta fájdalom; menstruációs zavar; menstruációs fájdalom; agyhártyagyulladás vagy arachnoiditisz által okozott fájdalom; izom-váz fájdalom; a hát alsó részében gerincstenózis, korongsüllyedés vagy ülőidegzsába okozta fájdalom; az anginától szenvedőknél jelentkező fájdalom; az ízületmerevedéses csigolyagyulladás által okozott fájdalom;

köszvényvel járó fájdalom; égésekkel, hegesedéssel vagy prurigót okozó dermatózissal járó fájdalom; talamuszfájdalom kezelésére;

- gyulladásgátló szerként, közelebbről asztma, influenza, krónikus hörghurut [különösen krónikus elzáródásos hörghurut és COPD (krónikus elzáródásos tüdőbetegség)], köhögések, allergiák, hörgőgörcs és reumás ízületi gyulladás; a gyomor-bélrendszer gyulladással járó betegségei, például Crohn-betegség, fekélyes vastagbélgyulladás, hasnyálmirigy-gyulladás, gyomorhurut, bélgyulladás, nem-szteroid gyulladásgátló szerek által okozott rendellenességek, bakteriális fertőzések, például *Clostridium difficile* által okozott gyulladással és szekréciós hatások; gyulladással járó bőrbetegségek, például herpesz és ekcéma; gyulladással járó hólyagbetegségek, így hólyaggyulladás és inkontinencia; szemgyulladások, így kötőhártya-gyulladás és vitreoretinopátia; foggyulladások, így ínygyulladás és periodontitisz kezelésére;

- allergiás betegségek, különösen bőrbetegségek, így csalánkiütés, kontakt dermatitisz, atópiás dermatitisz és légúti betegségek, így szénanátha kezelésére;

- a központi idegrendszer betegségeinek, közelebbről a pszichózis, például szkizofrénia, mánia és elbutulás; felismerési rendellenességek, például Alzheimer-betegség, szorongás, AIDS-szel kapcsolatos elbutulás; diabéteszes neuropátiák; depresszió; Parkinson-betegség; drogfüggőség; anyaggal való visszaélés; tudati rendellenességek, alvási rendellenességek, a napi 24-órás ritmus rendellenességeinek, kedélyrendellenességek és epilepszia; Down-szindróma; Huntington-kór; stresszel kapcsolatos szomatikus rendellenességek; neurodegeneratív betegségek, így Pick-betegség vagy Creutzfeldt-Jacob betegség; pánikot, fóbiát vagy stresszt kísérő rendellenességek kezelésére;

- a vér-agy gát permeabilitásában bekövetkező módosulások kezelésében a központi idegrendszer gyulladással és autoimmun folyamatai során, például AIDS-szel kapcsolatos fertőzések kezelésére;

- izomrelaxánsként és görcsoldószerként;

- akut vagy késleltetett és előre várható émelygés és hányás, például gyógyszerek, így a rák kemoterápiájában használt szerek által okozott émelygés és hányás; rák vagy karcinoidózis kezelésekor a mellkas vagy az alhas besugárzása alatt a sugárkezelés által kiváltott émelygés és hányás; mérgek bevétele által kiváltott; metabolikus vagy fertőző

rendellenességek, így gyomorhurut, vagy bakteriális vagy virális gyomor-bél fertőzés alatt termelt toxinok által kiváltott; terhesség alatti; vesztibuláris rendellenességek, így utazási betegség, vertigó vagy Méniere-betegség alatti émelygés és hányás; poszt-operatív betegségekben; dialízis vagy prosztaglandinok által kiváltott émelygés és hányás; gasztrointesztinális elzáródások; csökkent gasztrointesztinális motilitás; szívinfarktus vagy peritonitisz által okozott zsigeri fájdalom során fellépő émelygés és hányás; migrént; hegyi-betegséget kísérő; opiát-analgetikumok, így morfin bevétele által kiváltott; gyomor-nyelőcső reflux során; savas emésztés vagy étel vagy ital túlfogyasztásakor, például epizódszerű vagy éjjeli gyomorégés, vagy étel és diszpepszia által okozott gyomorégés során jelentkező émelygés és hányás kezelésére;

- a gyomorbélrendszer betegségeinek, így az érzékeny bél szindróma, gyomor- és nyombélfekélyek, nyelőcsőfekélyek, hasmenés, hiperszekréciók, limfómák, gyomorhurut, gyomor-nyelőcső reflux, székletinkontinencia és Hirschsprung-betegség kezelésére;

- bőrbetegségek, így pszoriázis, pruritusz és égések, különösen napégések kezelésében;

- a kardiovaszkuláris rendszer betegségeinek, így a magas vérnyomás, a migrén vaszkuláris vonatkozásainak, ödéma, trombózis, angina pectorisz, érgörcsök, értágulás okozta keringési betegségek, Raynaud-betegség, fibrózis, kollagén-betegségek és ateroszklerózis, preeklampszia kezelésében;

- kissejtes és nagysejtes tüdőrák; mellrák; agydaganatok; az urogenitális szféra adenokarcinómáinak kezelésére; metasztázisok megelőzésére alkalmazott adjuváns kezelésre;

- demielizációs betegségek, így szklerózis multiplex vagy amiotrof laterális szklerózis kezelésében;

- az immunsejtek működésének visszaszorításával vagy stimulálásával társult immunrendszeri betegségek, például reumás ízületi gyulladás, pszoriázis, Crohn-betegség, diabétesz, lupusz és transzplantáció utáni kilökődéses reakciók kezelésében;

- vizeletürítési rendellenességek, különösen pollakisuria, stressz inkontinencia, sürgős inkontinencia, szülés utáni inkontinencia kezelésében;

- hisztiocitás retikulózis kezelésére például nyirokszövetekben;

- anorexigén szerként;
- emfizéma; Reiter-betegség; aranyerek kezelésében;
- szemrendellenességek, így glaukóma, okuláris magas vérnyomás, miózis és túlzott mértékű könnykiválasztás kezelésére;
- sztrók, epilepszia, agytrauma, gerincvelőtrauma, vaszkuláris roham vagy elzáródás által okozott agyi iszkémiás sérülések kezelésében;
- szívverés- és szívritmus-rendellenességek, különösen fájdalom vagy stressz által kiváltott rendellenességek kezelésében;
- érzékeny bőr kezelésére és a bőr vagy nyálkahártya irritációjának, korpa, eritéma vagy pruritusz megelőzésére vagy leküzdésére;
- idegi bőrrendellenességek, így sömörök, prurigó, prurigó toxidermia és idegi eredetű súlyos pruritusz kezelésére;
- fekélyek és minden *Helicobacter pylori* vagy ueráz-pozitív Gram-negatív baktérium által okozott betegség kezelésére;
- angiogenezis által okozott vagy olyan betegségek kezelésére, amelyekben az angiogenezis tünet;
- okuláris és/vagy palpebrális algia és/vagy okuláris vagy palpebrális dizesztézia kezelésében;
- izzadáseellenes szerként.

A jelen találmány magában foglal egy eljárást is a fenti panaszoknak az előzőekben említett dózissal való kezelésére.

A jelen találmány szerinti gyógyászati készítmény más hatásos termékeket is tartalmazhat, amelyek az előzőekben említett betegségek vagy rendellenességek kezelésére használhatók, ilyenek például a hörgőtágítók, a köhögéscellenes szerek, az antihisztaminok, a gyulladásgátló szerek, az antiemetikus szerek és a kemoterápiás szerek.

A következő előállításokban és példákban mutatjuk be a találmányt, anélkül, hogy korlátoznánk.

Az előállításokban és példákban a következő rövidítéseket használjuk:

DMF: dimetilformamid

DMSO: dimetil-szulfoxid

DCM: diklórmétán

THF: tetrahidrofurán

hidrogén-kloridos éter: hidrogén-kloriddal telített dietil-éter

BOP: benzotriazol-1-iloxitrisz(dimetilamino)-foszfónium-hexafluorfoszfát

op.: olvadáspont

RT: szobahőmérséklet

fp.: forráspont

szilikagél H: 60H szilikagél, amelyet a Merck cég (Darmstadt) forgalmaz.

A proton magmágneses rezonancia ($^1\text{H-NMR}$) spektrumokat 200 MHz-en DMSO- d_6 oldószerben vettük fel, referenciaként a DMSO- d_6 csúcsot használjuk. A kémiai eltolódásokat, a δ értékeket ppm-ben adjuk meg. A megfigyelt jeleket a következőképpen fejezzük ki:

s: szingulett; se: széles szingulett; t: triplett; qd: kvartett; m: felbontatlan csúcs; mt: multipllett.

Az NMR-spektrumok igazolják a vegyületek szerkezetét.

Előállítások

1. (VI) általános képletű vegyületek előállítása

1.1 előállítás

2-(2,3-Diklórfenil)ecetsav

(VI): B = $-\text{CH}_2-$; Z = 2,3-diklórfenilcsoport

A) 2,3-Diklórbenzoecet-sav-metil-észter

25,08 g 2,3-diklórbenzoecet-sav 125 ml metanollal készült oldatához 6 ml tömény kénsavat adunk, és az elegyet egy éjszakán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot vízzel felvesszük és 10 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk, majd dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist két alkalommal vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 25,68 g várt terméket kapunk.

B) 2,3-Diklórbenzil-alkohol

10,56 g lítium-alumínium-hidrid 125 ml tetrahydrofuránnal készült és 0 °C-ra hűtött szuszpenziójához 25,68 g előző lépésben előállított vegyület 100 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát csepegtetjük. Ezután a hőmérsékletet hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni, majd az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően 250 ml tetrahydrofuránnal hígítjuk és 11 ml víz, 11 ml 4 n nátrium-hidroxioldat és 33 ml víz hozzáadásával hidrolizáljuk. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten hagyjuk állni, a szerveset kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Vákuumban 30 °C-on végzett szárítás után 21,54 g várt terméket kapunk.

C) 2,3-Diklórbenzil-metánszulfonát

21,54 g előző lépésben előállított vegyület és 18,6 ml trietilamin 150 ml diklórmetánnal készült és jégfürdőben hűtött oldatához 10,4 ml metánszulfonil-klorid 50 ml diklórmetánnal készült oldatát csepegtetjük 10 °C alatti hőmérsékleten, majd az elegyet keverés közben hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot dietil-éterrel extraháljuk. A szerves extraktumot két alkalommal 2-s pH-jú puffer-oldattal, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 29,25 g várt terméket kapunk.

D) 2,3-Diklórfenilacetonitril

29,25 g előző lépésben előállított vegyület 200 ml etanollal és 50 ml vízzel készült oldatához 10,1 g 97 %-os kálium-cianidot adunk, és az elegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist négy alkalommal vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 200 ml pentánban felvesszük, és az elegyet hagyjuk egy éjszakán át keverés közben kristályosodni. A képződött csapadékot leszívátjuk, majd vákuumban szárítjuk. Így 17,17 g várt terméket kapunk.

E) 2-(2,3-Diklórfenil)ecetsav

17,17 g előző lépésben előállított vegyület 188 ml etanollal készült oldatához 24,23 g kálium-hidroxiid 74 ml vízzel készült oldatát adjuk, és az elegyet egy éjszakán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot 100 ml vízben felvesszük, és a vizes fázist három alkalommal dietil-éterrel mossuk. Ezt követően



tömény sósavval pH = 1-re savanyítjuk, és keverés és jégfürdőben való hűtés közben hagyjuk kristályosodni. A képződött csapadékot leszívátjuk, vízzel mossuk és 40 °C-on vákuumban szárítjuk. Így 17,17 g várt terméket kapunk.

2. (II) általános képletű vegyületek előállítása

2.1 előállítás

2-[4-Benzoil-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]acetaldehid, egyetlen izomer

(II): B = közvetlen vegyértékkötés; Z = fenilcsoport

A) 2-[2-(3,4-Diklórfenil)morfolin-2-il]etil-benzoát, balraforgató izomer

Ezt a vegyületet a WO 00/58292 számú nemzetközi közrebocsátási irat 1.1 előállításában leírt eljárással állítjuk elő.

B) [2-(3,4-Diklórfenil)-2-(2-hidroxiethyl)morfolin-4-il](fenil)metanon, egyetlen izomer

4 g előző lépésben előállított vegyület és 1,5 ml trietilamin 100 ml diklórmétánnal készült és 0 °C-ra hűtött oldatához 1,41 g benzoil-klorid 10 ml diklórmétánnal készült oldatát csepegtetjük, és az elegyet 30 percig keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel, 2-es pH-jú puffer-oldattal, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olajos anyagot 70 ml 95 %-os etanolban felvesszük, és 2,5 ml 30 %-os nátrium-hidroxid-oldat hozzáadása után 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist három alkalommal vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 4 g várt terméket kapunk.

C) 2-[4-Benzoil-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]acetaldehid, egyetlen izomer

1,85 g előző lépésben előállított vegyület és 2,25 ml dimetil-szulfoxid 25 ml diklórmétánnal készült és -60 °C-ra hűtött oldatához nitrogénatmoszféra alatt, cseppenként 1,38 ml oxalil-kloridot adunk, majd az elegyet 2 órán át -60 °C-on keverjük. Ezután 4,42 ml trietilamint adunk hozzá, és a keverést folytatjuk, miközben hagyjuk a hőmérsékletet szobahőmérsékletre emelkedni. A reakcióelegyet ezt követően diklórmétánnal hígítjuk, és a szerves fázist vízzel, 10 %-os nátrium-karbonát-oldattal, két



alkalommal vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 1,7 g várt terméket kapunk.

2.2 előállítás

2-[4-(2,3-Diklórbenzoil)-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]acetaldehid, egyetlen izomer

(II): B = közvetlen vegyértékkötés; Z = 2,3-diklórfenilcsoport

A) (2,3-Diklórfenil)[2-(3,4-diklórfenil)-2-(2-hidroxietyl)morfolin-4-il]metanon, egyetlen izomer

2,5 g 2.1 előállítás A) lépésében előállított vegyület, 1,2 g 2,3-diklórbenzooesav és 0,75 ml trietilamin 50 ml diklórmetánnal készült oldatához 3,3 g BOP-ot adunk, és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel, 2-es pH-jú puffer-oldattal és ismét vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot 30 ml metanolban felvesszük, az oldathoz 3 ml 30 %-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél H adszorbensen kromatografáljuk, eluálószerként diklórmetán és metanol 100:0,1 térfogataránytól 100:1 térfogatarányig változó összetételű gradienselegyet használjuk, így 1,55 g várt terméket kapunk.

B) 2-[4-(2,3-Diklórbenzoil)-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]acetaldehid, egyetlen izomer

1,5 g előző lépésben előállított vegyület és 1,5 g dimetil-szulfoxid 20 ml diklórmetánnal készült és -60 °C-ra hűtött oldatához 1,25 g oxalil-kloridot csepegtetünk, és az elegyet 1 órán át -60 °C-on keverjük. 2 g trietilamin hozzáadása után hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, miközben tovább keverjük. Ezután diklórmetánnal extraháljuk, a szerves fázist 1 n sósavval, majd vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 1,4 g várt terméket kapunk.

2.3 előállítás

2-[2-(3,4-Diklórfenil)-4-[2-(2,6-diklórfenil)acetyl]-morfolin-2-il]acetaldehid, egyetlen izomer

(II): B = -CH₂-; Z = 2,6-diklórfenilcsoport

A) 2-[2-(3,4-Diklórfenil)-4-[2-(2,6-diklórfenil)acetyl]morfolin-2-il]etil-benzoát, egyetlen izomer

4 g 2.1 előállítás A) lépésben előállított vegyület 43 ml diklórmetánnal készült és 0 °C-ra hűtött oldatához 2,16 g 2-(2,6-diklórfenil)ecetsavat, majd 3 ml trietilamint 50 ml diklórmetánnal készült oldatban, végül 4,7 g BOP-ot adunk, és az elegyet keverés közben hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 2 n sósavval, vízzel, 10 %-os nátrium-karbonát-oldattal, vízzel és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 6 g várt terméket kapunk.

B) 2-(2,6-Diklórfenil)-1-[2-(3,4-diklórfenil)-2-(2-hidroxietyl)morfolin-4-il]-1-etanon, egyetlen izomer

6 g előző lépésben előállított vegyület és 100 ml metanol elegyét visszafolyatás közben forraljuk, majd 3,5 ml 30 %-os nátrium-hidroxid-oldat hozzáadása után a forralást keverés közben egy órán át folytatjuk. Ezután az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot vízben felvesszük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist két alkalommal vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél H adszorbensen kromatografáljuk, eluálószerként diklórmetán és metanol 100:1 térfogataránytól 100:3 térfogatarányig változó összetételű gradienselegyét használjuk. Így 2,42 g várt terméket kapunk.

C) 2-[2-(3,4-Diklórfenil)-4-[2-(2,6-diklórfenil)acetyl]morfolin-2-il]acetaldehyd, egyetlen izomer

0,6 ml oxalil-klorid és 11 ml diklórmetán -60 °C-ra hűtött elegyéhez 1,2 ml dimetil-szulfoxid 5 ml diklórmetánnal készült oldatát adjuk, majd 2,42 g előző lépésben előállított vegyület és 1,6 ml dimetil-szulfoxid 11 ml diklórmetánnal készült oldatát csepegtetjük. Az elegyet 30 percig -50 °C-on keverjük, majd 4,6 ml trietilamin hozzáadása után keverés közben hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezután diklórmetánnal extraháljuk, a szerves fázist 2 n sósavval, vízzel, 10 %-os nátrium-karbonát-oldattal, vízzel és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 2,24 g várt terméket kapunk.

2.4 előállítás

2-[2-(3,4-Diklórfenil)-4-[2-(2,3-diklórfenil)acetyl]-morfolin-2-il]acetaldehid,

egyetlen izomer

(II): B = -CH₂-; Z = 2,3-diklórfenilcsoport

A) 2-[2-(3,4-Diklórfenil)-4-[2-(2,3-diklórfenil)acetyl]morfolin-2-il]etil-benzoát, egyetlen izomer

Ezt a vegyületet a 2.3 előállítás A) lépésében leírt eljárással 4,9 g 2.1 előállítás A) lépésében kapott vegyületből 52 ml diklórmétánban, 2,67 g 1.1 előállításban kapott vegyületből, 3,62 ml trietilamin 36 ml diklórmétánnal készült oldata és 5,76 g BOP jelenlétében állítjuk elő. 7,11 g várt terméket kapunk.

B) 2-[2,3-Diklórfenil)-1-[2-(3,4-diklórfenil)-2-(2-hidroxietyl)morfolin-4-il]-1-etanon, egyetlen izomer

7,11 g előző lépésben előállított vegyület 100 ml metanollal készült oldatához 5 ml 30 %-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk, és az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist két alkalommal vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél H adszorbensen kromatografáljuk, eluálószerként diklórmétánt, majd diklórmétán és metanol 100:1 térfogatarányú elegyét használjuk. Így 2,21 g várt terméket kapunk.

C) 2-[2-(3,4-Diklórfenil)-4-[2-(2,3-diklórfenil)acetyl]morfolin-2-il]acetaldehid, egyetlen izomer

Ezt a vegyületet a 2.3 előállítás C) lépésben leírt eljárással, 0,5 ml oxalil-klorid 10 ml diklórmétánnal készült oldatának, 1,02 ml dimetil-szulfoxid 5 ml diklórmétánnal készült oldatának, 2,21 g előző lépésben előállított vegyület és 1,43 ml dimetil-szulfoxid 10 ml diklórmétánnal készült oldatának 4,2 ml trietilamin jelenlétében végzett reagáltatásával állítjuk elő. Így 2,1 g várt terméket kapunk.

3. (III) általános képletű vegyületek előállítása

3.1 előállítás

N,N-Dimetil-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid

(III): R₁ = -CH₃

A) 1-Benzil-4-ciano-4-(piperidin-1-il)piperidin

18,6 g 1-benzilpiperidin-4-on és 12,16 g piperidin-hidroklorid 25 ml metanollal és 25 ml vízzel készült oldatához szobahőmérsékleten 5,3 g nátrium-cianid 20 ml vízzel készült oldatát csepegtetjük, majd az elegyet 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kivált csapadékot szívatással kiszűrjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. Így 27 g várt terméket kapunk.

B) 1-Benzil-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid

28,3 g előző lépésben előállított vegyületet 80 ml 95 %-os kénsavhoz adunk, és az elegyet 10 percig 100 °C-on melegítjük. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük és jégre öntjük. A képződött elegyet 25 %-os ammónium-hidroxid-oldattal pH = 7-re semlegesítjük és diklórmetánnal extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot acetonban felvesszük, 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, és a képződött csapadékot leszívatjuk. Így 20,8 g várt terméket kapunk.

C) N,N-Dimetil-1-benzil-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid és N-metil-1-benzil-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid

9,87 g előző lépésben előállított vegyület 120 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát szobahőmérsékleten 3,6 g 60 %-os olajos nátrium-hidrid 120 ml tetrahydrofuránnal készült szuszpenziójához csepegtetjük, majd az elegyet 2 órán át 60 °C-on melegítjük. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és 8,52 g metil-jodid 60 ml dimetilformamiddal készült oldatát csepegtetjük hozzá, majd az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután jégre öntjük és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél H adszorbensen kromatografáljuk, eluálószerként diklórmetán, metanol és ammónium-hidroxid 100:1:0,1 térfogatarányú elegyét használjuk, így a következő vegyületeket különítjük el:

- a legkevésbé poláris vegyület: 6 g N,N-dimetil-1-benzil-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid;

- a legpolárisabb vegyület: 2,6 g N-metil-1-benzil-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid.

D) N,N-Dimetil-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid

5,9 g előző lépésben előállított legkevésbé poláris vegyület, 3,4 g ammónium-formiát, 1,5 g 10 %-os szénhordozós palládiumkatalizátor és 60 ml metanol elegyét 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a katalizátort celitrétegen kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot vákuumban 60 °C-on szárítjuk, így 1,9 g várt terméket kapunk.

3.2 előállítás

N-Metil-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid-formiát

(III), HCOOH: R₁ = H

4 g 3.1 előállítás C) lépésében kapott legpolárisabb vegyület, 2,43 g ammónium-formiát, 1 g 10 %-os szénhordozós palládiumkatalizátor és 50 ml metanol elegyét 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a katalizátort celitrétegen kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot vákuumban szárítjuk, így 2,6 g várt terméket kapunk.

1. példa

N,N-Dimetil-1-[2-[4-benzoil-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid-dihidroklorid, jobbraforgató izomer

(I), 2 HCl: R₁ = -CH₃; B = közvetlen vegyértékkötés; Z = fenilcsoport

0,8 g 2.1 előállításban kapott vegyület 15 ml diklórmétánnal készült oldatához 0,6 g 3.1 előállításban kapott vegyületet, majd 0,9 g nátrium-triacetoxibórhidridet és 8 csepp ecetsavat adunk, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 10 %-os nátrium-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist három alkalommal vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél H adszorbensen kromatografáljuk, eluálószerként diklórmétán és metanol 100:0,5 térfogataránytól 100:2 térfogatarányig változó összetételű gradienselegyét használjuk. Az elkülönített terméket hidrogén-kloriddal telített dietil-éterben felvesszük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékot pentán és diizopropil-éter elegyből kristályosítjuk, így 0,45 g várt terméket kapunk.

$[\alpha]_D^{20} = +14,4^\circ$ (c = 0,25; MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + TFA, 350 K°): δ (ppm) 1,3-1,8 (m, 6H); 2,0-3,3 (m, 20H); 3,3-4,2 (m, 8H); 7,2-7,7 (m, 8H).

2. példa

N-Metil-1-[2-[4-benzoil-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid-dihidroklorid, jobbraforgató izomer

(I), 2 HCl: $R_1 = \text{H}$; B = közvetlen vegyértékkötés; Z = fenilcsoport

A vegyületet az 1. példában leírt eljárással, 0,58 g 2.1 előállításban kapott vegyületből, 15 ml diklórmétánban, 0,345 g 3.2 előállításban kapott vegyületből, 0,65 g nátrium-triacetoxibórhidriddel, 8 csepp ecetsav jelenlétében állítjuk elő. Pentán és diizopropil-éter elegyéből végzett kristályosítás után 0,6 g várt terméket kapunk.

$[\alpha]_D^{20} = +13,6^\circ$ (c = 0,25; MeOH)

3. példa

N,N-Dimetil-1-[2-[4-(2,3-diklórbenzoil)-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid-dihidroklorid, balraforgató izomer

(I), 2 HCl: $R_1 = -\text{CH}_3$; B közvetlen vegyértékkötés; Z = 2,3-diklórfenilcsoport

Ezt a vegyületet az 1. példában leírt eljárással 0,75 g 2.2 előállításban kapott vegyületből, 20 ml diklórmétánban, 0,43 g 3.1 előállításban kapott vegyületből, 0,7 g nátrium-triacetoxibórhidriddel, 8 csepp ecetsav jelenlétében állítjuk elő. Diklórmétán és dietil-éter elegyéből végzett kristályosítás után 0,8 g várt terméket kapunk.

$[\alpha]_D^{20} = -5,4^\circ$ (c = 0,5; MeOH)

4. példa

N,N-Dimetil-1-[2-[4-[2-(2,6-diklórfenil)acetil]-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid-dihidroklorid, jobbraforgató izomer

(I), 2 HCl: $R_1 = -\text{CH}_3$; B = $-\text{CH}_2-$; Z = 2,6-diklórfenilcsoport

Ezt a vegyületet az 1. példában leírt eljárással 0,45 g 2.3 előállításban kapott vegyületből és 0,28 g 3.1 előállításban kapott vegyületből 50 ml diklórmétánban, 0,424 g

nátrium-triacetoxibórhidriddel, 3 csepp ecetsav jelenlétében állítjuk elő. Dietil-éterből végzett kristályosítás után 0,419 g várt terméket kapunk.

$$[\alpha]_D^{20} = +7,6^\circ \text{ (c = 0,25; MeOH)}$$

5. példa

N,N-Dimetil-1-[2-[4-[2-(2,3-diklórfenil)acetyl]-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid-dihidroklorid-dihidrát, jobbraforgató izomer (I), 2 HCl: R₁ = -CH₃; B = -CH₂-; Z = 2,3-diklórfenilcsoport

Ezt a vegyületet az 1. példában leírt eljárással, 0,5 g 2.4 előállításban kapott vegyületből és 0,312 g 3.1 előállításban kapott vegyületből 7 ml diklórmétánban, 0,47 g nátrium-triacetoxibórhidriddel, 3 csepp ecetsav jelenlétében állítjuk elő. Dietil-éterből végzett kristályosítás után 0,446 g várt terméket kapunk.

$$[\alpha]_D^{20} = +8,8^\circ \text{ (c = 0,25; MeOH)}$$

6. példa

N-Metil-1-[2-[4-[2-(2,3-diklórfenil)acetyl]-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid-dihidroklorid-dihidrát, jobbraforgató izomer (I), 2 HCl: R₁ = H; B = -CH₂-; Z = 2,3-diklórfenilcsoport

Ezt a vegyületet az 1. példában leírt eljárással 0,6 g 2.4 előállításban kapott vegyületből és 0,3 g 3.2 előállításban kapott vegyületből 60 ml diklórmétánban, 0,56 g nátrium-triacetoxibórhidriddel, 3 csepp ecetsav jelenlétében állítjuk elő. Dietil-éterben végzett kristályosítás után 0,556 g várt vegyületet kapunk.

$$[\alpha]_D^{20} = +8^\circ \text{ (c = 0,25; MeOH)}$$

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

- R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;
- B jelentése közvetlen vegyértékkötés vagy -CH₂- csoport;
- Z jelentése fenil-, 2,3-diklórfenil- vagy 2,6-diklórfenilcsoport;

és a vegyületek szervesen vagy szervetlen savakkal alkotott sói, szolvátjai és/vagy hidrátjai.

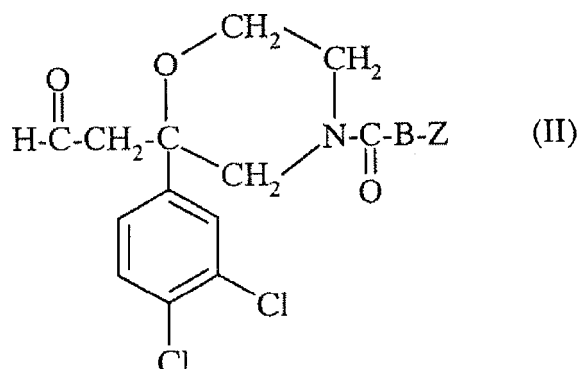
2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek optikailag tiszta izomerek formájában.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyeket a következők közül választunk:

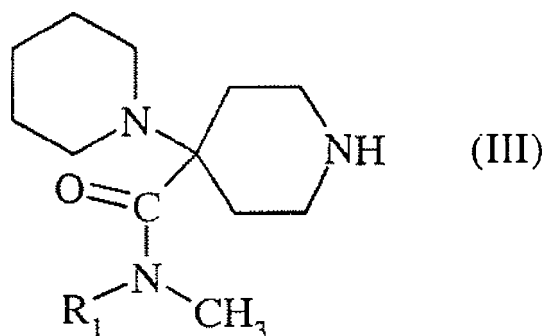
- N,N-dimetil-1-[2-[4-benzoil-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid, jobbraforgató izomer;
- N-metil-1-[2-[4-benzoil-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid, jobbraforgató izomer,
- N,N-dimetil-1-[2-[4-(2,3-diklórbenzoil)-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid, balraforgató izomer;
- N,N-dimetil-1-[2-[4-[2-(2,6-diklórfenil)acetyl]-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid, jobbraforgató izomer;
- N,N-dimetil-1-[2-[4-[2-(2,3-diklórfenil)acetyl]-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid, jobbraforgató izomer;
- N-metil-1-[2-[4-[2-(2,3-diklórfenil)acetyl]-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid, jobbraforgató izomer.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, amely N,N-dimetil-1-[2-[4-benzoil-2-(3,4-diklórfenil)morfolin-2-il]etil]-4-(piperidin-1-il)piperidin-4-karboxamid jobbraforgató izomer, és a vegyület szervesen vagy szervetlen savakkal alkotott sói, szolvátjai és/vagy hidrátjai.

5. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeknek, a vegyületek sóinak, szolvátjainak és/vagy hidrátjainak előállítására, azzal jellemezve, hogy egy

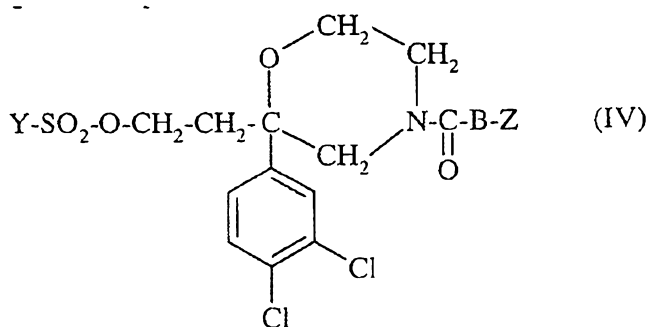


(II) általános képletű vegyületet, ahol a képletben B és Z jelentése az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeknél meghatározott, egy

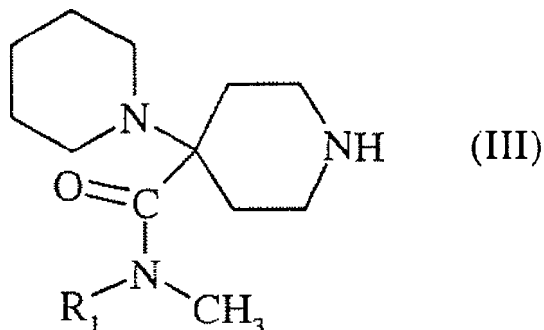


(III) általános képletű vegyülettel, - ahol a képletben R₁ jelentése az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeknél meghatározott - sav jelenlétében, oldószerben reagáltatunk, majd a képződött közbenső iminiumsót redukálószerrel redukáljuk.

6. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeknek, a vegyületek sóinak, szolvátjainak és/vagy hidrátjainak az előállítására, azzal jellemezve, hogy egy

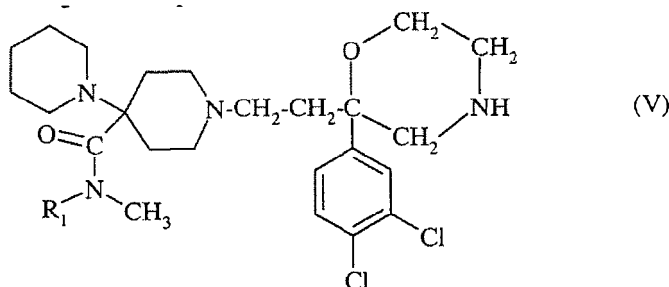


(IV) általános képletű vegyületet, - ahol a képletben B és Z jelentése az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeknél meghatározott, és Y jelentése metil-, fenil-, toлил- vagy trifluormetilcsoport - egy



(III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, - ahol a képletben R₁ jelentése az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeknél meghatározott.

7. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületeknek, a vegyületek sóinak, szolvátjainak és/vagy hidrátjainak az előállítására, azzal jellemezve, hogy egy



(V) általános képletű vegyületet, - ahol a képletben R₁ jelentése az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületeknél meghatározott - egy



(VI) általános képletű sav funkciós származékával reagáltatunk- ahol a képletben B és Z jelentése az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületekre meghatározott.

8. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként egy az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy a vegyület gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját és/vagy hidrátját tartalmazza.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyászati készítmény 0,1-1000 mg hatóanyagot tartalmazó dózisegység formában, amelyben a hatóanyag legalább egy gyógyszerészeti hordozóval van összekeverve.

10. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek vagy a vegyület gyógyászatilag elfogadható sójának, szolvátjának és/vagy hidrátjának alkalmazása olyan kórképek kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására, amelyekben a neurokinin A és/vagy NK₂ receptorok, vagy a neurokinin B és/vagy NK₃ receptorok, vagy mind a neurokinin A, mind a neurokinin B és/vagy NK₂ és NK₃ receptorok vesznek részt.

11. A 10. igénypont szerinti alkalmazás olyan gyógyszerek előállítására, amelyek a légző-, gyomor-bél-, vizeletelvezető-, immun- és kardiovaszkuláris rendszer és a központi idegrendszer kórképeinek, valamint fájdalom, migrén, gyulladás, émelygés és hányás és bőrbetegségek kezelésére alkalmas.

12. A 11. igénypont szerinti alkalmazás olyan gyógyszerek előállítására, amelyek krónikus elzáródásos hörghurut, asztma, vizelet-inkontinencia, érzékeny bél szindróma, Crohn-betegség, fekélyes vastagbélgyulladás, depresszió, szorongás, epilepszia, szkizofrénia kezelésére alkalmasak.

13. Gyógyszer, amelyre jellemző, hogy egy az 1-4. igénypontok szerinti vegyületet vagy a vegyület gyógyászatilag elfogadható sóját, szolvátját és/vagy hidrátját tartalmazza.

5

Bejelentő helyett a Meghatalmazott

SZÉCHÉNYI SZABÓ ÉS TÁRSASÁG

1125 Budapest, Rózsadombi út 102.

Telefon: +36 1 461 1111

Fax: +36 1 461 1112

Ügyintéző: Dr. Szabó Zoltán

Dr. Szabó Zoltán

Dr. Szabó Zoltán

7092 nélkül

2004. 09. 22.

PK