



H U 0 0 0 2 2 6 9 7 7 B 1



(19) HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: 226 977

(13) B1

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 04 01525

(22) A bejelentés napja: 2004. 07. 29.

(40) A közzététel napja: 2006. 11. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: 2010. 04. 28.

(51) Int. Cl.: C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(72) Feltalálók:

Borza István 50%, Budapest (HU);
Horváth Csilla 17%, Budapest (HU);
dr. Farkas Sándor 16%, Budapest (HU);
dr. Nagy József 9%, Budapest (HU);
Kólk Sándor 8%, Budapest (HU)

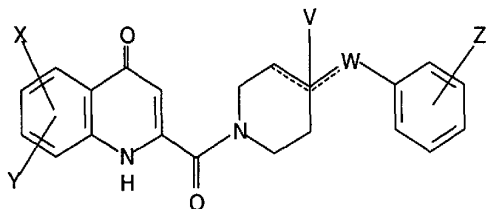
(73) Jogosult:

Richter Gedeon Nyrt., Budapest (HU)

(74) Képviselő:

Kőszegi Béla, Richter Gedeon Vegyészeti Gyár
Rt., Budapest(54) Kinurénsav-amid-származékok, ezeket hatóanyagként tartalmazó
gyógyszerkészítmények és eljárás előállításukra

(57) Kivonat

A találmány tárgyat az (I) általános képletű új kinurén-
sav-amid-származékok,

(I)

– ahol

X és Y egymástól függetlenül hidrogénatomot, hidroxil-
vagy aminocsoportot, adott esetben egy vagy több
halogénatommal tetszőlegesen szubsztituált C₁–C₄-
alkil-szulfonamido-, C₁–C₄-alkanoil-amido-, C₁–C₄-
alkoxi- vagy C₁–C₄-alkoxi-karbonil-csoportot jelent,
vagya szomszédos X és Y csoportok adott esetben egy
vagy több azonos vagy különböző heteroatommal
és –CH= és/vagy –CH₂– csoportokkal együtt egy
tetszőlegesen szubsztituált 4–7 tagú homo- vagy
heterociklusos gyűrűt képeznek, mely előnyösen
morfolin-, pirrol-, pirrolidin-, oxo- vagy tioxo-pirrol-
idin-, pirazol-, pirazolidin-, imidazol-, imidazolidin-,
oxo- vagy tioxo-imidazol- vagy imidazolidin-, 1,4-
oxazin-, oxazol-, oxazolidin-, oxo- vagy tioxo-oxa-
zolidin-, vagy 3-oxo-1,4-oxazin-gyűrű lehet,W jelentése oxigénatom, vagy C₁–C₄-alkilén-,
C₂–C₄-alkenilén-, amino-karbonil-, –NH–,
–N(alkil)-, –CH₂O–, –CH₂S–, –CH(OH)–,
–OCH₂– csoport, – ahol az alkilcsoport C₁–C₄-
alkil-csoportot jelent –,ha a szaggatott vonal (---) egyes C–C kötést jelent, ak-
kor V jelentése hidroxilcsoport vagy hidrogénatom,
vagyha W jelentése C₁–C₄-alkilén- vagy C₃–C₄-alkenilén-
csoport, akkor a szaggatott kötések (---) egyike egy
további kettős C–C kötést jelent és ebben az eset-
ben V jelentése egy elektronpár, mely részt vesz a
kettős kötésben,Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, C₁–C₄-al-
kil-, C₁–C₄-alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy kar-
boxilcsoport –,valamint ezek optikai antipódjai, racemátjai és sói ké-
pezik.A találmányhoz tartoznak továbbá a hatóanyagként
az (I) általános képletű új kinurénsav-amid-származé-
kokat tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint
az ezen vegyületek és készítmények előállítására szol-
gáló eljárások is.Az (I) általános képletű új kinurénsav-amid-száma-
zék szeptív antagonistái az NMDA-receptornak,
pontosabban a vegyületek legtöbbje szeptív antago-
nistája az NMDA-receptor NR2B altípusának.

HU 226 977 B1

A találmány tárgyát új kinurénsav-amid-származékok képezik, amelyek NMDA-receptor-antagonista hatású anyagok, vagy azok előállítására során használt intermedierek.

A találmány háttere

Az N-metil-D-aszpartát- (NMDA-) receptorok az idegsejtek sejtmembránjába ágyazott ligandumok által modulált kation csatornák. Az NMDA-receptorok természetes ligandumuk, a glutamát által túlaktivált állapotba kerülhetnek, ami a sejtek kalcium-túltelítődéséhez vezethet. Ez a sejten egy olyan folyamatot indít be, amely befolyásolja a sejt működését és akár az idegsejtek halálához is vezethet [TINS, 10, 299–302 (1987)]. Az NMDA-receptor-antagonisták nagyon sok olyan betegség kezelésére alkalmazhatók, amelyekben a fő ingerületátvivő anyag, a glutamát, feleslegben szabadul fel a központi idegrendszerben.

Az NMDA-receptor legalább 7 alegység kombinációjából épül fel. Az NR1 jelű alegység a funkcionális NMDA-receptor-csatornák elengedhetetlen összetevője. Az NR2 alegységek négy génből tevődnek össze (NR2A–D). A különböző NR2 alegység-tartalmú receptorok különböznek mind a központi idegrendszerbeli eloszlásuk, mind farmakológiájuk tekintetében. Az utóbbi időben NR3A és NR3B alegységekről is beszámoltak. Különösen érdekes ezek közül az NR2B alegység, mivel eloszlása korlátozott (legnagyobb sűrűség az előagyban és a gerincvelő substantia gelatinosa rétegében van). Vannak erre az alegységre szelektíven ható vegyületek, melyek hatékonynak bizonyultak gutaütés [Stroke, 28, 2244–2251. (1997)], traumás agysérülés, [Brain Res., 792, 291–298. (1998)], Parkinson-kór [Exp. Neurol., 163, 239–243. (2000)], neuropátiás és gyulladásos fájdalom [Neuropharmacology, 38, 611–623. (1999)] állatmodelljeiben a tünetek enyhítésében. Az NMDA-receptor NR2B altípus szelektív antagonistái várhatóan csak kismértékben, vagy egyáltalán nem mutatják azokat a mellékhatásokat, amelyek a nem szelektív NMDA-receptor-antagonistákra jellemzőek, nevezetesen pszichotomimetikus hatások, úgymint szédülés, fejfájás, hallucinációk, rosszullét, valamint a megismerő és a motoros funkciók zavarai.

NR2B altípus szelektív NMDA-antagonista hatást olyan vegyületekkel érhetünk el, amelyek specifikusan kötődnek és hatnak az NR2B alegységet tartalmazó receptor alloszterikusan befolyásolható oldalához. Ez a kötőhely jellemezhető olyan specifikus radioligandumokkal végzett kisorozásos (kötő) kísérletekkel, mint a [¹²⁵I]-ifenprodil [J. Neurochem., 61, 120–126 (1993)] vagy [³H]-Ro 25,6981 [J. Neurochem., 70, 2147–2155 (1998)]. Mivel az ifenprodil volt az első, habár nem elég specifikus, ismert liganduma ennek a receptornak, ifenprodil kötőhelynek is nevezik.

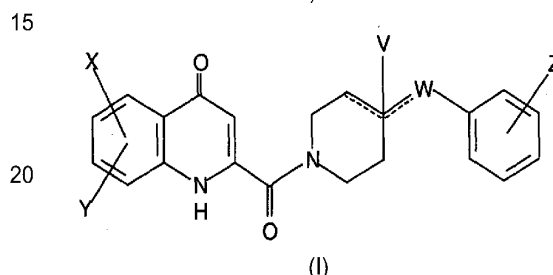
Az (I) általános képletű kinurénsav-amid-származékok és azok közeli analógjai nem ismertek az irodalomból.

A találmány összefoglalója

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű új kinurénsav-amid-származékok az NR2B alegységet tartalmazó NMDA-receptorok funkcionális antagonistái, míg az NR2A alegységet tartalmazó NMDA-receptorokon nem hatnak. Ezért feltehetőleg ezek a vegyületek NR2B altípus szelektív antagonisták. Néhány vegyület egereken végzett *in vivo* fájdalom modell kísérletekben is hatékonyan bizonyult orális adagolást követően.

A találmány részletes leírása

A találmány tárgyát az (I) általános képletű új kinurénsav-amid-származékok,



– ahol

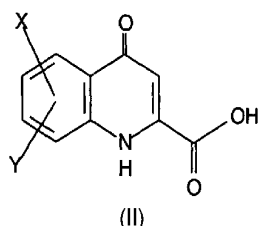
- X és Y egymástól függetlenül hidrogénatomot, hidroxil- vagy aminocsoportot, adott esetben egy vagy több halogénatommal tetszőlegesen szubsztituált C₁–C₄-alkil-szulfonamido-, C₁–C₄-alkanoil-amido-, C₁–C₄-alkoxi- vagy C₁–C₄-alkoxi-karbonil-csoportot jelent, vagy
- a szomszédos X és Y csoportok adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző heteroatommal és –CH= és/vagy –CH₂– csoportokkal együtt egy tetszőlegesen szubsztituált 4–7 tagú homo- vagy heterociklusos gyűrűt képeznek, mely előnyösen morfolin-, pirrol-, pirrolidin-, oxo- vagy tioxo-pirrolidin-, pirazol-, pirazolidin-, imidazol-, imidazolidin-, oxo- vagy tioxo-imidazol- vagy imidazolidin-, 1,4-oxazin-, oxazol-, oxazolidin-, oxo- vagy tioxo-oxazolidin-, vagy 3-oxo-1,4-oxazin-gyűrű lehet,
- W jelentése oxigénatom, vagy C₁–C₄-alkilén-, C₂–C₄-alkenilén-, amino-karbonil-, –NH–, –N(alkil)-, –CH₂O–, –CH₂S–, –CH(OH)–, –OCH₂– csoport, – ahol az alkilcsoport C₁–C₄-alkil-csoportot jelent –,
- ha a szaggatott vonal (---) egyes C–C kötést jelent, akkor V jelentése hidroxilcsoport vagy hidrogénatom, vagy
- ha W jelentése C₁–C₄-alkilén- vagy C₃–C₄-alkenilén-csoport, akkor a szaggatott kötések (---) egyike egy további kettős C–C kötést jelent és ebben az esetben V jelentése egy elektronpár, mely részt vesz a kettős kötésben,
- Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, C₁–C₄-alkil-, C₁–C₄-alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy karboxilcsoport –,
- valamint ezek optikai antipódjai, racématai és sói képezik.

A találmányhoz tartoznak továbbá azok a gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként ezen vegyületeket tartalmazzák, és az (I) általános képletű új

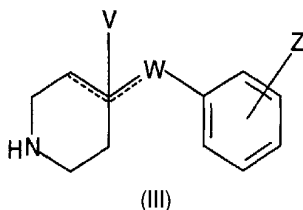
kinurénsav-amid-származékok, valamint az ezen készítmények előállítására szolgáló eljárások és azok a kezelési eljárások is, amelyek során a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek vagy sóik gyógyászatilag hatásos dózist/dózisait juttatjuk be a kezelendő emlősök – beleértve az embert is – szervezetébe önmagában vagy gyógyászati készítmény formájában.

A találmány szerinti (I) általános képletű új kinurénsav-amid-származékok nagyhatású és szelektív antagonistái az NMDA-receptornak, pontosabban a vegyületek legtöbbje szelektív antagonistája az NMDA-receptor NR2B altípusának.

Az (I) általános képletű új kinurénsav-amid-származékok a találmány szerint úgy állíthatók elő, hogy egy (II) általános képletű karbonsavat



– ahol X és Y jelentése megegyezik az (I) általános képletnél megadottal – vagy annak egy reaktív származékát egy (III) általános képletű aminnal



– ahol Z, V, W és a szaggatott vonal (---) jelentése megegyezik az (I) általános képletnél megadottal – reagáltatjuk,

majd az így kapott (I) általános képletű kinurénsav-amid-származékokat – ahol X, Y, Z, V, W és a szaggatott vonal (---) jelentése megegyezik az (I) általános képletnél megadottal – kívánt esetben további szubsztituensek bevitelével, és/vagy a meglévők módosításával, és/vagy lehasításával az (I) általános képlet fogalmi körén belül eső valamely más vegyületté és/vagy sóvá alakítunk, és/vagy a só formájában kapott (I) általános képletű kinurénsav-amid-származékokat sókból felszabadítjuk, és/vagy a kapott racémátokat ismert módszerekkel rezolváljuk optikailag aktív savak vagy bázisok alkalmazásával.

A (II) általános képletű karbonsav és a (III) általános képletű amin reakcióját, vagyis az amidkötés kialakítását, előnyösen úgy hajtjuk végre, hogy a (II) általános képletű karbonsavból valamely aktív származékot állítunk elő és ezt reagáltatjuk a (III) általános képletű aminnel előnyösen valamely bázis jelenlétében.

A karbonsav aktív származékká történő átalakítását végrehajthatjuk *in situ* az amidkötés kialakítása során megfelelő oldószerben (például dimetil-formamidban, acetonitrilben, klórozott szénhidrogénekben vagy

szénhidrogénekben). Az aktív származékok lehetnek kloridok (például karbonsavból tionil-kloriddal előállítva), vegyes anhidridek (például karbonsavból klór-hangyasav-izobutil-észterrel bázis, például trietil-amin jelenlétében előállítva), aktív észterek [például karbonsavból hidroxi-benzotriazollal és diciklohexil-karbodiimiddel vagy O-benzo-triazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-hexafluoro-foszfáttal (HBTU) bázis, például trietil-amin jelenlétében előállítva]. Az aktív származékokat 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten állíthatjuk elő. A megfelelő (III) általános képletű amin bázisként vagy szervesen savval képzett sójaként adagoljuk a kapott oldathoz vagy szuszpenzióhoz annyi bázis, például trietil-amin jelenlétében amennyi az amin felszabadításához szükséges. A kondenzációs reakciót vékonyréteg-kromatográfián követjük. A szükséges reakcióidő 6–20 óra. A reakcióelegy feldolgozása különböző önmagukban ismert módszerekkel történhet.

Amennyiben a reakcióelegy szuszpenzió, a kivált anyagot kiszűrjük és megfelelő oldószerből átkristályosítjuk, hogy a tiszta terméket kapjuk. Ha az átkristályosítás nem eredményez megfelelő tisztaságú anyagot, oszlopkromatográfias módszert alkalmazhatunk a tisztításra. Az oszlopkromatográfias tisztításra Kiesegel 60 adszorbenst és különböző oldószerkeverékeket, például toluol/metanol, kloroform/metanol vagy toluol/acetont eluenseket használhatunk. Amennyiben a reakcióelegy az acilezés vagy alkilezés lejártszódása után oldat, akkor bepároljuk azt, és a maradékot kristályosítjuk vagy oszlopkromatográfián tisztítjuk, a fentiek szerint. A termékek szerkezetét IR-, NMR- és tömegspektrometriás módszerekkel határoztuk meg.

A kapott (I) általános képletű kinurénsav-amid-származékokat – az előállítás módjától függetlenül – adott esetben további (I) általános képletű származékokká alakíthatjuk újabb szubsztituensek bevezetésével és/vagy a meglévők módosításával és/vagy azok eltávolításával és/vagy savakkal történő sóképzéssel. A kapott savaddíciós sókból bázissal felszabadíthatjuk a (I) általános képletű savamidot és/vagy a szabad (I) általános képletű karbonsavamidot bázissal sóvá alakíthatjuk.

Például a metoxi-, illetve benzil-oxi-származékokból, amelyekben az X, Y és Z helyén állhatnak ezen csoportok, a metil- vagy benzilcsoport eltávolítását elvégezve fenolszármazékokat kapunk. A benzilcsoport eltávolítását például katalitikus hidrogénezéssel vagy jégecetes hidrogén-bromid-oldattal végezhetjük, a metilcsoport leszedését pedig diklór-metános bőr-tribromid-oldattal hajthatjuk végre. A szabad fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű kinurénsav-amid-származékokat acil-oxi-származékokká alakíthatjuk különböző acilezőszerekkel. A reakciókat szobahőmérsékleten, klórozott szénhidrogénekben savklorid vagy savanhidrid acilezőszerrel bázis (például trietil-amin vagy nátrium-karbonát) jelenlétében hajthatjuk végre. Az aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű kinurénsav-amid-származékokat acil-amido- vagy szulfamidosszármazékokká alakíthatjuk a fenolos hidro-

xilcsoportok acilezésénél leírtak szerint. A szabad hidroxilcsoportokat észterezhetjük savanhidridekkel vagy savkloridokkal bázis jelenlétében.

A (II) általános képletű karbonsavak és a (III) általános képletű szekunder aminok vagy kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy különböző ismert módszerekkel előállíthatók. Néhány kereskedelmi forgalomban meg nem vásárolható (II) általános képletű karbonsav és (III) általános képletű szekunder amin szintézisét a példákban adjuk meg.

Kísérleti protokoll

Rekombináns NMDA-receptorok expresszálása

Vegyületeink NR2B szelektív hatásának alátámasztására rekombináns NMDA-receptorokat stabilan expresszáló olyan sejtvonalakon vizsgáltuk meg azokat, amelyeknek alegység összetétele NR1/NR2A vagy NR1/NR2B. Humán NR1–3 és NR2A alegységek cDNAs-ét, amely indukálható emlős expressziós vektorokba volt szubklónozva, kationos lipidmediált transzfekciós módszerrel [Biotechniques, 1997 May; 22(5): 982–7; Neurochemistry International, 43, 19–29. (2003)] olyan HEK293-sejtekbe vittük be, amelyekből az NMDA-receptorok hiányoztak. Neomicin- és higromicinrezisztenciát alkalmaztunk a mindkét vektorral rendelkező klónok vizsgálatára és az NMDA által kiváltott legnagyobb választ produkáló klónokból monoklonális sejtvonalakat hoztunk létre. A vegyületeknek az NMDA által kiváltott intracelluláris kalciumkoncentráció-emelkedésre gyakorolt gátlóhatását fluoreszcenciás kalciumméréssel határoztuk meg. A vizsgálatokat 48–72 órával az indukálóanyag adása után végeztük. A citotoxicitás megelőzése érdekében 500 μ M ketamin jelenlétében végeztük az indukálást.

A vegyületek NMDA-antagonista hatásának megállapítása intracelluláris kalciumkoncentráció-mérés alapján, fluoriméteres módszerrel plate reader alkalmazásával rekombináns NMDA-receptorokat expresszáló HEK293-sejteken

Mivel ismert, hogy az NMDA-receptorok ingerelt állapotban a kalciumionokra permeábilisak, az NMDA-receptor aktiválásának mértéke, és annak funkcionális antagonistákkal történő inhibíciója jellemezhető a sejtekben az agonista (NMDA) alkalmazását követő intracelluláris kalciumkoncentráció emelkedésének mérésével. Mivel a patkány és az ember NMDA-receptorainak nagyon nagy a szekvenciahasonlósága (99, 95, 97% az NR1, NR2A, illetőleg az NR2B alegységek esetén), farmakológiai érzékenységükben nagyon kicsi a különbség, ha van egyáltalán. Ezért azok az eredmények, amelyeket patkány NMDA- (klónozott vagy természetes) receptorokon kaptunk, jól extrapolálhatók az emberre is.

A $[Ca^{2+}]_i$ -méréseket patkány NR1a vagy NR2B vagy NR2A NMDA-receptor-alegység kombinációt stabilan expresszáló HEK293-sejteken hajtottuk végre. A sejteket standard 96 lyukú szövettenyésztő lemezekre (plate-ekre) szélesztjük és a kultúrát 95% levegőt és 5% CO_2 -ot tartalmazó atmoszférában 37 °C-on tartjuk felhasználásig.

A mérés előtt a sejteket feltöltjük fluoreszcens Ca^{2+} -indikátorral, Fluo-4/AM-rel (2–2,5 μ M). A feltöltés után a sejteket kétszer mossuk a mérőoldattal (140 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 5 mM HEPES [4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinetan-szulfonsav], 5 mM HEPES-Na, 20 mM glükóz, 10 μ M glicin pH=7,4). Ezután kerülnek a sejtekre a tesztelendő anyagok az előző oldatban oldva (90 μ l/lyuk). Az intracelluláris kalciumkoncentráció-méréseket plate reader fluoriméterrel hajtjuk végre. A növekedést 200 μ M NMDA Fluo-4 fluoreszcens alkalmazásával váltjuk ki, ami az intracelluláris kalciumkoncentrációt mutatja. A vegyület gátlóhatását különböző koncentrációknál a kalciumfelszabadulás csökkenésének mérésével határozzuk meg.

Egy konkrét koncentrációnál a vegyület gátlóhatását a kontroll NMDA-válasz-gátlás százalékában fejezzük ki. NR1a/NR2B alegységet expresszáló sejtekre koncentráció-inhibíció görbéket készítünk. Sigmoid koncentráció-inhibíció görbéket illesztünk az adatokra és meghatározzuk az IC_{50} -értéket, mely a vegyülettel kiváltható maximális gátlás koncentrációértékének felét jelenti. Az átlag IC_{50} -értékeket legalább három független mérésből határozzuk meg. Az NR1–3/NR2A alegységet expresszáló sejtekre az NMDA által kiváltott intracelluláris kalciumkoncentráció-emelkedés antagonizálását a találmány szerinti vegyületekkel és a referenciavegyületekkel 10 illetőleg 15 μ M koncentrációban végeztük.

A vegyületek biológiai hatása

Néhány találmány szerinti vegyület NR1a/NR2B alegységekkel transzfektált sejteken meghatározott IC_{50} -értéket és NR1a/NR2A alegységekkel transzfektált sejteken 15 μ M koncentrációban mért százalékos gátlás-értéket mutatja be az 1. táblázat. Összehasonlítás-képpen a legaktívabb ismert referenciavegyületek adatait is meghatároztuk és a 2. táblázatban adjuk meg.

A találmány szerinti vegyületek 15 μ M-nál kisebb IC_{50} -értékekkel rendelkeznek az NR1–3/NR2B transzfektált sejteken meghatározott funkcionális NMDA-antagonista-tesztekben, míg ugyanebben a koncentrációban hatástalanok az NR1/NR2A transzfektált sejteken. Így a találmány szerinti vegyületek és gyógyászati készítmények NR2B alegység specifikus NMDA-antagonisták. Néhány vegyület az ismert referenciavegyületeknél jelentősebb hatással rendelkezik (lásd 1. táblázat).

1. táblázat

A vegyületek fluorimetriás módszerrel meghatározott NMDA-antagonista hatása NR1a/NR2B vagy NR1–3/NR2A alegységeket expresszáló sejteken

Példa száma	NR1a/NR2B		NR1–3/NR2A	
	IC_{50} (nM)	n	%-os gátlás 15 μ M-ban	n
2.	3,7	3	7,0	1
1.	4,0	2	–0,9	1
3.	3,8	2	–2,4	1

1. táblázat (folytatás)

Példa száma	NR1a/NR2B		NR1–3/NR2A	
	IC ₅₀ (nM)	n	%-os gátlás 15 µM-ban	n
5.	21,5	2	5,7	1
6.	8,9	2	14,0	1
4.	1,9	2	–5,1	1
7.	5,1	2	5,1	1
8.	3,3	2	–3,5	1
9.	5,6	2	–2,1	1
10.	28,0	2	0,2	1

2. táblázat

A referenciavegyületek flourimetriás módszerrel meghatározott NMPA-antagonista hatása NR1a/NR2B vagy NR1–3/NR2A alegységeket expresszálo sejteken

Referencia- vegyület kódja	NR1a/NR2B		NR1–3/NR2A	
	IC ₅₀ (nM)	n	%-os gátlás 10 µM-ban	n
CI–1041	8,4	4	21,0	1
Co–101244	4,8	3	–8,7	1
EMD 95885	48	1	0,1	1
CP 101,606	30	3	2,5	1
Ro 25.6981	57	4	1,0	1
Ifenprodil	459	5	–2,7	1
MK–801	43	3	IC ₅₀ = 386 nM	2

A referenciavegyületek a következők:

CI–1041: 6-[2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil]-3H-benzoxazol-2-on.

Co 101244: 1-[2-(4-hidroxi-fenoxi)-etil]-4-hidroxi-4-(4-metil-benzil)-piperidin.

EMD 95885: 6-[3-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-propionil]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on.

CP–101,606: (1S,2S)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-1-propanol.

Co–111103: 1-[2-(4-hidroxi-fenoxi)-etil]-4-(4-fluor-benzil)-piperidin.

Ro 256981: R-(R*,S*)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-3-[4-(fenil-metil)-piperidin-1-il]-1-propanol.

Ifenprodil: *eritro*-2-(4-benzil-piperidino)-1-(4-hidroxi-fenil)-1-propanol.

MK–801: (+)-5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cikloheptén-5,10-imin.

Egér formalinteszt az *in vivo* hatékonyság megállapítására

Ismert, hogy patkányok vagy egerek hátsó lábába injektált hígított formalin kétfázisú fájdalommal kapcsolatos viselkedést vált ki, amely a sérült láb nyalogatási/ha-

rapdálási idejével mérhető. A második fázist általában úgy definiáljuk, hogy azon fájdalommal kapcsolatos események, amelyek a formalin injektálását követően 15–60 percen belül jelentkeznek. Ismert, hogy az NMDA-receptorok a formalin injektálásra adott válasz második fázisában játszanak szerepet és ez a viselkedési válasz az NMDA-receptorok gátlására érzékeny [Dickenson, A. and Besson J. M. (Editors): Chapter 1, pp. 6–7: Animal models of Analgesia; and Chapter 8, pp. 180–183: Mechanism of Central Hypersensitivity: Excitatory Amino Acid Mechanisms and Their Control – In Pharmacology of Pain. Springer-Verlag (Berlin) 1997.]. Ezért mi a formalinteszt második fázisát használtuk, hogy a vegyületek *in vivo* hatékonyságát jellemezzük. A válasz második fázisának gátlása a kémiaailag indukált állandó fájdalommal szembeni analgetikus hatás mértékének tekinthető [Hunskar, S., et al.: Formalin Test in Mice, a Useful Technique for Evaluating Mild Analgesics, Journal of Neuroscience Methods, 14, (1985) 69–76.].

Hím fehér Charles River NMRI-egereket (20–25 g) használtunk. A kísérletek előtt körülbelül 16 órával a szilárd táplálékot megvontuk az állatoktól, de 20%-os glükózoldathoz hozzájuthattak. Az állatok egy órán át akklimatizálódhattak egy körülbelül 15 cm átmérőjű üveghengerben, majd egy azonos hengerbe tettük át őket, amely mögött a megfigyelés elősegítése érdekében tükröt helyeztünk el. A vizsgálandó vegyületeket 5%-os Tween–80-ban szuszpendáltuk (10 ml/testtömeg-kg) és szondán át orálisan adagoltuk 15 perccel a formalininjektálás előtt (20 µl 1%-os formalin 0,9%-os fiziológiai sóoldatban subcutan injektálva a jobb hátsó láb dorzális rétegébe). Az injektált láb nyalogatásával és harapdálásával töltött időt mértük a formalininjektálástól számított 20–25. percben. Az ED₅₀-érték meghatározására a vizsgálandó vegyület különböző dózisait (legalább ötöt) adtuk 5 egérből álló csoportoknak és az eredményeket az azonos napon megfigyelt kontrollcsoportban mért nyalogatási időkhöz viszonyítva %-os gátlásban fejeztük ki. Az ED₅₀-értékeket (vagyis az 50%-os gátlást előidéző dózis) Boltzman szigmoidális görbe illesztéssel számoltuk.

3. táblázat

Néhány vegyület ED₅₀-értéke egér formalintesztben

Példa száma	ED ₅₀ (mg/kg po.)
2.	>20
1.	9,5
3.	>20
4.	>20
7.	>20
8.	8,2
9.	>20
Referenciavegyület kódja	–
CI–1041	5,3 mg/kg
Co–101244	>20 mg/kg*

3. táblázat (folytatás)

Referenciavegyület kódja	–
EMD 95885	5,9 mg/kg
CP-101,606	>20 mg/kg*
Co-111103	>20 mg/kg*
Ro-256981	>20 mg/kg*

*: ED₅₀-értéket nem határoztunk meg, ha a gátlás 20 mg/kg, po. dózisban 50%-nál kisebb volt.

A következőkben felsorolt rendellenességek esetében ismert, hogy azok kedvezően befolyásolhatók NR2B szelektív NMDA-antagonistákkal [Loftis; Pharmacology & Therapeutics, 97, 55–85 (2003)]: skizofrénia, Parkinson-kór, Huntington-kór, hipoxia és ischaemia által kiváltott excitotoxicitás, epilepszia, gyógyszerhozzászokás és fájdalom, különösen neuropátiás, gyulladásos és bármilyen eredetű zsigeri fájdalom [Eur. J. Pharmacol., 429, 71–78 (2001)].

A nem szelektív NMDA-antagonistákkal szemben az NR2B szelektív antagonisták kevesebb mellékhatással rendelkeznek, ezért olyan betegségek kezelésében is alkalmazhatók, amelyekben az NMDA-antagonisták hatékonyak lehetnek, úgymint amyotrophic lateral sclerosis [Neurol. Res., 21, 309–12 (1999)], elvonási tünetek például alkohol, opioidok vagy kokain [Drug and Alcohol Depend., 59, 1–15 (2000)], izomgörcsök [Neurosci. Lett., 73, 143–148 (1987)], bármilyen eredetű dementia [Expert Opin. Investig. Drugs, 9, 1397–406 (2000)], szorongás, depresszió, migrén, hipoglikémia, a retina degeneratív elváltozásai (például CMV retinitis), glaukóma, asztma, fülzúgás, halláskárosodás [Drug News Perspect 11, 523–569 (1998) és WO 00/00197 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés].

Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek hatékony mennyisége előnyösen alkalmazható a következő betegségek kezelésére: az agy vagy a gerincvelő traumás sérülései, fájdalom kezelésére használt opioid hozzászokás és/vagy függőség, elvonási tünetek, például alkohol, opioidok vagy kokain, ischaemiás központi idegrendszeri megbetegedések, krónikus neurodegeneratív betegségek, úgymint Alzheimer-kór, Parkinson-kór, Huntington-kór, fájdalom és krónikus fájdalmi állapotok, mint például neuropátiás fájdalom.

A találmány szerinti vegyületek, valamint azok gyógyszerileg alkalmazható sói használhatók önmagukban vagy előnyösebben gyógyszerileg készítményekben. Ezek a készítmények (gyógyszerek) lehetnek szilárd, folyékony vagy félfolyékony halmazállapotúak és a gyakorlatban általánosan használt gyógyszermodosító és segédanyagok hozzáadásával készülhetnek. Ilyenek a vivőanyagok, adalékok, hígítóanyagok, stabilizálók, nedvesítőszerke vagy emulgeálók, pH- és ozmózisnyomás-befolyásoló szerek, íz- vagy aromaanyagok, valamint gyógyszer-formulálást könnyítő és lehetővé tevő segédanyagok.

A terápiás hatás kifejtéséhez szükséges dózis széles határok között mozoghat és minden esetben a be-

tegség fokától, a befolyásolni kívánt kórkép súlyosságától, a beteg testtömegétől és a hatóanyaggal szembeni érzékenységtől, a beadás módjától és a napi kezelések számától függ. A mindenkor alkalmazandó hatóanyag dózist a kezelőorvos a kezelendő beteg ismeretében szakismeretei alapján biztonsággal meg tudja határozni.

A találmány szerinti hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények általában 0,01 és 100 mg közötti hatóanyag mennyiséget tartalmaznak dózisegységenként. Természetesen arra is van lehetőség, hogy az egyes készítményekben a hatóanyag mennyisége, a fent megadott határt akár lefelé, akár felfelé átlépje.

A szilárd gyógyszerkészítmények például tabletták, dragsék, kapszulák, ostyázott porkészítmények, vagy injekciók előállítására szolgáló, fagyasztva szárított készítmények lehetnek. A folyékony készítmények az injekciós, infúziós készítmények, a kanalas orvosságok és cseppek. Félfolyékonyak a kenőcsök, balsamok, krémek, rázókeverékek és kúp készítmények. Az egyszerű beadás érdekében célszerű, ha a gyógyszerkészítmények olyan dózisegységekből állnak, amelyek az egyszerre beadandó hatóanyag-mennyiséget, vagy annak kisszámú többszörösét, illetve felét, harmadát, negyedét tartalmazzák. Ilyen dózisegységek például a tabletták, amelyeket a szükséges hatóanyag-mennyiség könnyebb kimérése érdekében a tablettafelezését, vagy negyedelését elősegítő rovátkával láthatunk el, hogy a szükséges hatóanyag pontos adagolását elősegítsük.

A tablettákat annak érdekében, hogy hatóanyag-tartalmukat a gyomor után adják le, bevonhatjuk savas közegben nem oldódó réteggel is, így enteroszolvenssé téve azokat. Hasonló hatás érhető el a hatóanyag kapszulázásával is.

Orális készítmények előállításához töltőanyagként például tejcukor vagy keményítő használható. Kötő- vagy granulálóanyagként például karboxi-metil-cellulóz-nátriumot, metil-cellulózt, poli(vinil-pirrolidon)-t, vagy keményítőcsirizt alkalmazhatunk. Szétesést elősegítő anyagként elsősorban burgonyakeményítőt vagy mikrokristályos cellulózt adagolunk, de használhatunk ultraamilopektint vagy formeldehyd-kazeint is. Antiadhezív és csúsztatóanyagként például talkumot, kolloidális kavasavat, sztearint, kalcium- és magnézium-sztearátot alkalmazhatunk.

A tablettát például nedvesgranulálással, majd azt követő préseléssel állíthatjuk elő. Az összekevert ható- és töltőanyagokat, valamint adott esetben a szétesést elősegítő adalék egy részét a kötőanyagok vizes, alkoholos, vagy vizes-alkoholos oldatával megfelelő berendezésben granuláljuk, majd a granulátumot megszáritjuk. Ezután a szárított granulátumhoz keverjük az egyéb szétesést elősegítő, csúsztató és antiadhezív segédanyagokat, majd a keveréket tablettává préseljük. Adott esetben az adagolás megkönnyítésére a tablettákat felezővonallal látjuk el.

A tablettákat a hatóanyag és alkalmas segédanyagok keverékéből közvetlenül préseléssel is előállíthat-

juk. A tabletták kívánt esetben a gyógyszerkészítésnél általánosan használt védő-, ízesítő-, illetve színezőanyagok, mint például a cukor, a cellulózszármazékok (metil- vagy etil-cellulóz, karboxi-metil-cellulóz-nátrium-só stb.) a poli(vinil-pirrolidon), a kalcium-foszfát, a kalcium-karbonát, az élelmiszer-színezékek, az élelmiszer-festéklakkok, az aromaanyagok, a vas-oxid-pigmentek stb. felhasználásával drasztizozhatjuk. Kapszula előállítására esetén a ható- és segédanyagok keverékét kapszulába töltjük.

A folyékony orális készítményként például szuszpenziókat, szirupokat, elixíreket víz, glikolok, olajok, alkoholok, színező- és ízesítőanyagok felhasználásával állíthatunk elő.

Rektális adagoláshoz a készítményt kúp vagy klizma formájában állítjuk elő. A kúp a hatóanyagon kívül vivőanyagmasszát, úgynevezett adeps pro supposito-rit tartalmaz. Vivőanyagként növényi zsiradékot, mint például keményített növényi olajokat, 12–18 szénatomos zsírsavak trigliceridjeit (előnyösen a Witepsol néven védjegyzett vivőanyagokat) használjuk. A hatóanyagot a megolvasztott vivőanyagmasszában homogénen eloszlatjuk és öntési eljárással kúpokat készí-tünk.

Parenterális adagoláshoz a készítményt injekció formájában állítjuk elő. Injekciós oldat előállításánál a hatóanyagokat adott esetben oldásközvetítők, mint például polioxi-etilén-szorbitán-monolaurát, -mono-oleát, vagy -monosztearát (Tween 20, Tween 60, Tween 80) jelenlétében desztillált vízben és/vagy kü-lönböző szerves oldószerekben, mint például glikol-éterekben oldjuk. Az injekciós oldat ezenkívül különbö-ző segédanyagokat, éspedig konzerválószerkeket, mint például etilén-diamin-tetraacetátot, továbbá pH-beállító és pufferanyagokat, valamint adott esetben helyi ér-zéstelenítőt, mint például lidokaint tartalmazhat. A talá-lmány szerinti hatóanyagot tartalmazó injekciós oldatot az ampullába töltés előtt szűrjük, majd töltés után steri-lizáljuk.

Amennyiben a hatóanyag hidrolízisre hajlamos, úgy ezt a fagyasztva szárítás műveleti lépésével lehet stabilizálni.

A találmány szerinti vegyületek és készítmények előállítását részletesebben a következő példákkal mu-tatjuk be a találmány korlátozásának szándéka nélkül.

1. példa

2-[4-(4-Fluor-benzil)-piperidin-1-karbonil]-6-hidroxi-1H-kinolin-4-on

0,5 g (2,4 mmol) 6-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidrokinolin-2-karbonsav [J. Med. Chem., 17, 685–690. (1974)], 0,75 ml (5,4 mmol) trietil-amin, 0,6 g (2,6 mmol) 4-(4-fluor-benzil)-piperidin-hidroklorid [J. Med. Chem., 35, 4903. (1992)], 1,0 g (2,6 mmol) HBTU [O-benzo-triazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-hexafluoro-foszfát (Advanced Chem. Tech.)] és 15 ml dimetil-formamid keverékét 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet bepároljuk és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk Kieselgel 60 adszor-bens (Merck) és toluol:metanol=4:1 eluens használatá-

val. Így 0,18 g (19%) cím szerinti terméket kapunk. Op.: 190 °C (dietil-éter).

2. példa

2-(4-Benzil-piperidin-1-karbonil)-6-hidroxi-1H-kinolin-4-on

A cím szerinti vegyületet 6-hidroxi-4-oxo-1,4-dihid-rokinolin-2-karbonsavból és 4-benzil-piperidinből állít-juk elő az 1. példában leírt módszer szerint. Op.: 127 °C (dietil-éter).

3. példa

6-Hidroxi-2-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-karbonil]-1H-kinolin-4-on

A cím szerinti vegyületet 6-hidroxi-4-oxo-1,4-dihid-rokinolin-2-karbonsavból és 4-(4-metil-benzil)-piperidinből [J. Org. Chem., 64, 3763. (1999)] állítjuk elő az 1. példá-ban leírt módszer szerint. Op.: 152 °C (dietil-éter).

4. példa

2-[4-(4-Klór-benzil)-piperidin-1-karbonil]-6-hidroxi-1H-kinolin-4-on

A cím szerinti vegyületet 6-hidroxi-4-oxo-1,4-dihid-rokinolin-2-karbonsavból és 4-(4-klór-benzil)-piperidin-ből (C. A. 77, 34 266 w) állítjuk elő az 1. példában leírt módszer szerint. Op.: 194 °C (dietil-éter).

5. példa

2-(4-Benzil-oxi-piperidin-1-karbonil)-6-hidroxi-1H-kinolin-4-on

A cím szerinti vegyületet 6-hidroxi-4-oxo-1,4-dihid-rokinolin-2-karbonsavból és 4-benzil-oxi-piperidinből [Tet-rahedron Lett., 36, 3465. (1995)] állítjuk elő az 1. példá-ban leírt módszer szerint. Op.: 103 °C (dietil-éter).

6. példa

6-Hidroxi-2-(4-fenoxi-metil-piperidin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on

A cím szerinti vegyületet 6-hidroxi-4-oxo-1,4-dihid-rokinolin-2-karbonsavból és 4-fenoxi-metil-piperidinből [DE 254 999 (1977)] állítjuk elő az 1. példában leírt módszer szerint. Op.: 130 °C (dietil-éter).

7. példa

2-[4-(4-Klór-fenoxi)-piperidin-1-karbonil]-6-hidroxi-1H-kinolin-4-on

a) *4-(4-Klór-fenoxi)-piperidin-1-karbonsav-terc-butil-észter*

Argon alatt, 10,0 g (49,7 mmol) 4-hidroxi-piperidin-1-karbonsav-terc-butil-észter [Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 2815 (2000)] 80 ml dimetil-formamiddal készült ke-vert oldatához 3,0 g (60%, 75 mmol) nátrium-hidridet adunk. A reakcióelegyet 40 °C-on keverjük 1 órán át, majd 20 °C-on 5,3 ml (49,7 mmol) 1-klór-4-fluor-benzolt (Aldrich) csepegtetünk hozzá 20 ml dimetil-formamidban oldva. A reakcióelegyet 80 °C-on kever-jük 4 órán át, ezután 20 °C-ra hűtjük, 1 ml etanolt cse-pegtetünk hozzá, 100 ml vízre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan

tisztítjuk Kieselgel 60 (Merck) adszorbens és etil-acetát eluens használatával. Így 11,07 g (75,5%) cím szerinti terméket kapunk. Op.: olaj.

b) 4-(4-Klór-fenoxi)-piperidin-hidroklorid

150 ml 2,5 mólos etil-acetátos hidrogén-klorid-oldathoz 11,07 g (37,5 mmol) 4-(4-klór-fenoxi)-piperidin-1-karbonsav-terc-butil-észtert adunk. A reakcióelegyet 20 °C-on keverjük 3 órán át, majd 50 ml-re bepároljuk. A kivált kristályokat szűrjük és etil-acetáttal mossuk, így 7,0 g (75,2%) cím szerinti terméket kapunk. Op.: 194–196 °C.

c) 2-[4-(4-Klór-fenoxi)-piperidin-1-karbonil]-6-hidroxi-1H-kinolin-4-on

A cím szerinti vegyületet 6-hidroxi-4-oxo-1,4-dihid-rokinolin-2-karbonsavból és 4-(4-klór-fenoxi)-piperidin-ből állítjuk elő az 1. példában leírt módszer szerint. Op.: 91 °C (dietil-éter).

8. példa

6-Hidroxi-2-(4-p-tolil-oxi-piperidin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on

A cím szerinti vegyületet 6-hidroxi-4-oxo-1,4-dihid-rokinolin-2-karbonsavból és 4-p-tolil-oxi-piperidinből [J. Med. Chem., 21, 309. (1978)] állítjuk elő az 1. példában leírt módszer szerint. Op.: 258–260 °C (dietil-éter).

9. példa

6-(4-Benzil-piperidin-1-karbonil)-1,5-dihidrooxazolo[4,5-g]kinolin-2,8-dion

a) 2-(2-Oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il-amino)-but-2-éndisav-dimetil-észter

1,0 g (6,66 mmol) 6-amino-3H-benzoxazol-2-on (US 2806853), 0,9 ml (7,3 mmol) dimetil-acetilén-dikarboxilát (Aldrich) és 15 ml metanol elegyét 2 órán át forraljuk. A reakcióelegyet 20 °C-ra hűtjük, a kivált kristályokat szűrjük és metanollal mossuk, így 1,7 g (87%) cím szerinti terméket kapunk. Op.: 172 °C.

b) 2,8-Dioxo-1,2,5,8-

tetrahidrooxazolo[4,5-g]kinolin-6-karbonsav-metil-észter

10 ml forrásban lévő, kevert Dowtherm A-ba (difenil és difenil-oxid eutektikus elegye) (Fluka) kis részletekben 1,7 g (5,8 mmol) 2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il-amino)-but-2-éndisav-dimetil-észtert adagolunk. A beadagolás után a reakcióelegyet 10 percig forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, a kivált terméket szűrjük és hexánnal mossuk. Így 1,16 g (76%) cím szerinti terméket kapunk. Op.: 297 °C.

c) 2,8-Dioxo-1,2,5,8-tetrahidrooxazolo[4,5-g]kinolin-6-karbonsav

1,16 g (4,4 mmol) 2,8-dioxo-1,2,5,8-tetrahidrooxazolo[4,5-g]kinolin-6-karbonsav-metil-észter, 40 ml metanol, 10 ml víz és 1,25 g (31,2 mmol) nátrium-hidroxid

elegyét 20 °C-on keverjük 1 órán át. A metanolt csökkentett nyomáson lepároljuk, a reakcióelegyet 2 mólos sósavval megsavanyítjuk, a kivált kristályokat szűrjük és vízzel mossuk. Így 0,9 g (82%) cím szerinti terméket kapunk. Op.: >300 °C.

d) 6-(4-Benzil-piperidin-1-karbonil)-1,5-dihidrooxazolo[4,5-g]kinolin-2,8-dion

A cím szerinti terméket 2,8-dioxo-1,2,5,8-tetrahid-rooxazolo[4,5-g]kinolin-6-karbonsavból és 4-benzil-piperidinből állítjuk elő az 1. példában leírt módszer szerint. Op.: 215 °C (dietil-éter).

10. példa

6-Hidroxi-2-(4-fenoxi-piperidin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on

A cím szerinti vegyületet 6-hidroxi-4-oxo-1,4-dihid-rokinolin-2-karbonsavból és 4-fenoxi-piperidinből [J. Med. Chem., 17, 1000–1003. (1974)] állítjuk elő az 1. példában leírt módszer szerint. Op.: 270 °C (dietil-éter).

11. példa

2-(4-Benzil-4-hidroxi-piperidin-1-karbonil)-6-hidroxi-1H-kinolin-4-on

A cím szerinti vegyületet 6-hidroxi-4-oxo-1,4-dihid-rokinolin-2-karbonsavból és 4-benzil-piperidin-4-olból [J. Med. Chem., 42, 2087–2104. (1999)] állítjuk elő az 1. példában leírt módszer szerint. Op.: 178 °C (dietil-éter).

12. példa

2-(4-Benzil-4-hidroxi-piperidin-1-karbonil)-7-hidroxi-1H-kinolin-4-on

a) 2-(4-Benzil-piperidin-1-karbonil)-7-benzil-oxi-1H-kinolin-4-on

A cím szerinti terméket 7-benzil-oxi-4-oxo-1,4-dihid-rokinolin-2-karbonsavból [J. Med. Chem., 34, 1243–1252. (1991)] és 4-benzil-piperidinből állítjuk elő az 1. példában leírt módszer szerint. Op.: 228 °C (izopropanol).

b) 2-(4-Benzil-4-hidroxi-piperidin-1-karbonil)-7-hidroxi-1H-kinolin-4-on

0,5 g (1,1 mmol) 2-(4-benzil-piperidin-1-karbonil)-7-benzil-oxi-1H-kinolin-4-on, 20 ml tetrahidrofurán, 20 ml metanol, 0,2 g 10%-os Pd/C katalizátor elegyét 2 órán át hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, tetrahidrofuránnal mossuk és a szűrletet bepároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítjuk Kieselgel 60 abszorbens (Merck) és toluol:metanol=4:1 eluens használatával. Így 0,32 g (80,7%) cím szerinti terméket kapunk. Op.: 174 °C (dietil-éter).

13. példa

Gyógyászati készítmények előállítása

a) Tabletták

0,01–50% hatóanyagot, 15–50% laktózt, 15–50% burgonyakeményítőt, 5–15% poli(vinil-pirrolidon)-t, 1–5% talkumot, 0,01–3% magnézium-sztearátot, 1–3% koloid szilícium-dioxidot és 2–7% ultraamilopektint

összekeverünk, majd nedvesgranulálás és préselés útján tablettákat állítunk elő.

b) Draszék, filmtabletták

A fenti módon készült tablettákat ismert módon entero- vagy gasztroszolvens filmből, vagy cukorból, festékből és talkumból álló réteggel vonjuk be. A draszékat méhviasz és karnaubaviasz keverékével polírozuk.

c) Kapszulák

0,01–50% hatóanyagot, 1–5% nátrium-lauril-szulfátot, 15–50% keményítőt, 15–50% laktózt, 1–3% koloidális szilícium-dioxidot és 0,01–3% magnézium-sztearátot alaposan összekeverünk, majd a keveréket átszítjuk és keményszelatin-kapszulába töltjük.

d) Szuszpenziók

Szuszpenziót a következő komponensekből állítunk elő: hatóanyag 0,01–15%, nátrium-hidroxid 0,1–2%, citromsav 0,1–3%, nipagin (4-hidroxi-benzoészter-nátrium-só) 0,05–0,2%, nipasol 0,005–0,02%, carbopol (poliakrilsav) 0,01–0,5%, 96%-os etanol 0,1–5%, aromaanyag 0,1–1%, szorbit (70%-os vizes oldat formájában) 20–70% és desztillált víz 30–50%.

A nipagin és citromsav 20 ml desztillált vízzel készült oldatába kis részletekben, intenzív keverés közben beadagoljuk a karbopolt és az oldatot 10–12 órán át állni hagyjuk. Ezután becsöpögtetjük a fenti mennyiségű nátrium-hidroxid 1 ml desztillált vízzel készült oldatát, a szorbit vizes oldatát, végül az etanolos málnaaroma-oldatot keverés közben. Ehhez a vivőanyaghoz kis részletekben hozzáadjuk a hatóanyagot és bemezölő homogenizátorral szuszpendáljuk. Végül a szuszpenziót desztillált vízzel végtérfogatra kiegészítjük és a szuszpenziós szirupot kolloidmalmal át-bocsátjuk.

e) Kúpok

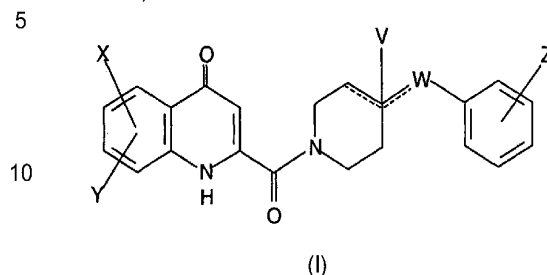
Egy kúpra számolva 0,01–15% hatóanyagot és 1–20% laktózt alaposan összekeverünk, majd 50–95% kúpalapanyagot (például Witepsol 4-et) megolvasztunk, 35 °C-ra visszahűtjük és homogenizátor segítségével elkeverjük benne a hatóanyag és a laktóz keverékét. A kapott keveréket hűtött kúp formákban öntjük.

f) Liofilizált porampullás készítmény

Injekció készítésre alkalmas kétszer desztillált vízzel 5% koncentrációjú mannit- vagy laktózoldatot készítünk. Az oldatot sterilre szűrjük. Ugyancsak injekció készítésére alkalmas kétszer desztillált vízzel 0,01–5% koncentrációjú oldatot készítünk a hatóanyagból is. Ezt az oldatot is sterilre szűrjük. A két oldat aszeptikus körülmények között elegyítjük, és 1 ml-es adagokban ampullákba töltjük, majd az ampullák tartalmát liofilizáljuk, és az ampullákba nitrogéngázt töltve leforrasztjuk azokat. Beadás előtt az ampullák tartalmát vízzel vagy 0,9%-os (fiziológiás) steril desztillált vizes nátrium-klorid-oldatban oldjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű új kinurénsav-amid-származékok,



– ahol

X és Y egymástól függetlenül hidrogénatomot, hidroxil- vagy aminocsoportot, adott esetben egy vagy több halogénatommal tetszőlegesen szubsztituált C_1 – C_4 -alkil-szulfonamido-, C_1 – C_4 -alkanoil-amido-, C_1 – C_4 -alkoxi- vagy C_1 – C_4 -alkoxi-karbonil-csoportot jelent, vagy

a szomszédos X és Y csoportok adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző heteroatommal és $-CH=$ és/vagy $-CH_2-$ csoportokkal együtt egy tetszőlegesen szubsztituált 4–7 tagú homo- vagy heterociklusos gyűrűt képeznek, mely előnyösen morfolin-, pirrol-, pirrolidin-, oxo- vagy tioxo-pirrolidin-, pirazol-, pirazolidin-, imidazol-, imidazolidin-, oxo- vagy tioxo-imidazol- vagy imidazolidin-, 1,4-oxazin-, oxazol-, oxazolidin-, oxo- vagy tioxo-oxazolidin-, vagy 3-oxo-1,4-oxazin-gyűrű lehet,

W jelentése oxigénatom, vagy C_1 – C_4 -alkilén-, C_1 – C_4 -alkenilén-, amino-karbonil-, $-NH-$, $-N(alkil)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH(OH)-$, $-OCH_2-$ csoport, – ahol az alkilcsoport C_1 – C_4 -alkil-csoportot jelent –,

ha a szaggatott vonal (---) egyes C–C kötést jelent, akkor V jelentése hidroxilcsoport vagy hidrogénatom, vagy

ha W jelentése C_1 – C_4 -alkilén vagy C_3 – C_4 -alkenilén-csoport, akkor a szaggatott kötések (---) egyike egy további kettős C–C kötést jelent és ebben az esetben V jelentése egy elektrópár, mely részt vesz a kettős kötésben,

Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, C_1 – C_4 -alkil-, C_1 – C_4 -alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy karboxilcsoport –

valamint ezek optikai antipodjai, racemátjai és sói.

2. Az 1. igénypont oltalmi körébe tartozó (I) általános képletű vegyületek

– ahol

X jelentése hidrogénatom és

Y jelentése hidroxil- vagy benzil-oxi-csoport, vagy a szomszédos X és Y csoportok egy $-NH-CO-O-$ láncot képeznek,

W jelentése oxigénatom, vagy egy C_1 – C_4 -alkilén-, $-CH_2O-$, vagy $-OCH_2-$ csoport,

V jelentése hidroxilcsoport vagy hidrogénatom,

Z jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy egy C_1 – C_4 -alkil-csoport és

a szaggatott kötések (---) egyes C–C kötést jelentenek.

3. Az 1. igénypont oltalmi körébe tartozó alábbi kinurénsav-amid-származékok egyike:

2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-karbonil]-6-hidroxi-1H-kinolin-4-on,

2-(4-benzil-piperidin-1-karbonil)-6-hidroxi-1H-kinolin-4-on,

6-hidroxi-2-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-karbonil]-1H-kinolin-4-on,

2-[4-(4-klór-benzil)-piperidin-1-karbonil]-6-hidroxi-1H-kinolin-4-on,

2-(4-benzil-oxi-piperidin-1-karbonil)-6-hidroxi-1H-kinolin-4-on,

6-hidroxi-2-(4-fenoxi-metil-piperidin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on,

2-[4-(4-klór-fenoxi)-piperidin-1-karbonil]-6-hidroxi-1H-kinolin-4-on,

6-hidroxi-2-(4-p-tolil-oxi-piperidin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on,

6-(4-benzil-piperidin-1-karbonil)-1,5-dihidrooxazolo[4,5-g]kinolin-2,8-dion,

6-hidroxi-2-(4-fenoxi-piperidin-1-karbonil)-1H-kinolin-4-on,

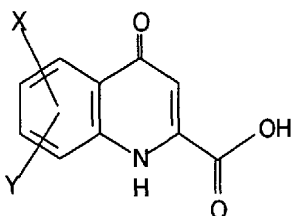
2-(4-benzil-4-hidroxi-piperidin-1-karbonil)-6-hidroxi-1H-kinolin-4-on, és

2-(4-benzil-4-hidroxi-piperidin-1-karbonil)-7-hidroxi-1H-kinolin-4-on.

4. NR2B altípus szelektív NMDA-receptor-antagonista hatású gyógyászati készítmények, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamely (I) általános képletű kinurénsav-amid-származék – ahol X, Y, W, V, Z és a szaggatott kötések (---) jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottal – vagy optikai antipódjai vagy racémátjai vagy sói biológiailag hatásos dózist tartalmaznak a szokásos formulázási segédanyagok, úgymint vivőanyagok, adalékok, hígítóanyagok, stabilizálók, nedvesítőszerke vagy emulgeálók, pH- és ozmózisnyomás-befolyásoló szerek, íz- vagy aromaanyagok, valamint gyógyszer-formulálást könnyítő és lehetővé tevő segédanyagok mellett.

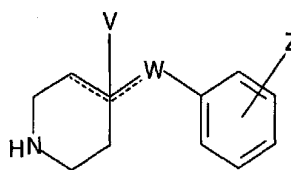
5. Eljárás az (I) általános képletű kinurénsav-amid-származékok – ahol X, Y, W, V, Z és a szaggatott kötések (---) jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottal – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

egy (II) általános képletű karbonsavat



(II)

– ahol X és Y jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottal – vagy annak egy reaktív származékát egy (III) általános képletű aminnal



(III)

10 – ahol Z, V, W és a szaggatott vonal (---) jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottal – reagáltunk,

majd az így kapott (I) általános képletű kinurénsav-amid-származékokat – ahol X, Y, Z, V, W és a szaggatott vonal (---) jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottal – kívánt esetben további szubsztituensek bevitelével, és/vagy a meglevők módosításával, és/vagy lehasításával az (I) általános képlet fogalmi körén belül eső valamely más vegyülettel és/vagy sóval alakítjuk, és/vagy a só formájában kapott (I) általános képletű kinurénsav-amid-származékokat sóikból felszabadítjuk, és/vagy a kapott racémátokat ismert módszerekkel rezolváljuk optikailag aktív savak vagy bázisok alkalmazásával.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű karbonsavakat – ahol X és Y jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottal – a (III) általános képletű aminokkal – ahol Z, V, W és a szaggatott vonal (---) jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottal – előnyösen valamely bázis jelenlétében reagáltatjuk.

7. Az 5. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű karbonsavakat – ahol X és Y jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottal – a (III) általános képletű aminokkal – ahol Z, V, W és a szaggatott vonal (---) jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottal – trietil-amin és O-benzo-triazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-hexafluoro-foszfát (HBTU) jelenlétében, dimetil-formamidban reagáltatjuk.

8. Eljárás NR2B altípus szelektív NMDA-receptor-antagonista hatású gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamely (I) általános képletű kinurénsav-amid-származékot – ahol X, Y, Z, V, W és a szaggatott vonal (---) jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottal – vagy optikai antipódjait vagy racémátját vagy valamely gyógyászatilag elfogadható savakkal és bázisokkal képzett sóját a szokásos formulázási segédanyagokkal, úgymint vivőanyagokkal, adalékokkal, hígítóanyagokkal, stabilizálókkal, nedvesítőszerke vagy emulgeálók, pH- és ozmózisnyomás-befolyásoló szerekkel, íz- vagy aromaanyagokkal, valamint gyógyszer-formulálást könnyítő és lehetővé tevő segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk.

9. Az (I) általános képletű új kinurénsav-amid-származék – ahol X, Y, Z, V, W és a szaggatott vonal (---) jelentése megegyezik az 1. igénypontban megadottal – vagy optikai antipódjai vagy racémátja vagy valamely gyógyászatilag elfogadható savakkal és bázisokkal képzett sója alkalmazása traumás agy- vagy ge-

rincvelő-sérülések, HIV-fertőzés következtében fellépő idegsérülések, amiotrofikus laterális szklerózis, az opioidokkal történő kezelés során kialakuló tolerancia, illetve dependencia kezelésére, elvonási tünetek például alkohol, opioidok vagy kokain, ischaemiás CNS-rendellenességek, krónikus neurodegeneratív rendellenességek, úgymint Alzheimer-kór, Parkinson-kór, Huntington-kór, fájdalom és krónikus fájdalmi állapo-

5

tok, úgymint neuropatiás fájdalom vagy rákos fájdalom, epilepszia, szorongás, depresszió, migrén, pszichózis, izomgörcsök, különböző eredetű dementia, hipoglikémia, a retina degeneratív rendellenességei, glaukóma, asztma, tinnitus, amino-glikozid-antibiotikum által kiváltott halláskárosodás kezelésére, illetve tüneteik enyhítésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására.

Kiadja a Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest
Felelős vezető: Szabó Richárd osztályvezető
Windor Bt., Budapest