

P03 004 27

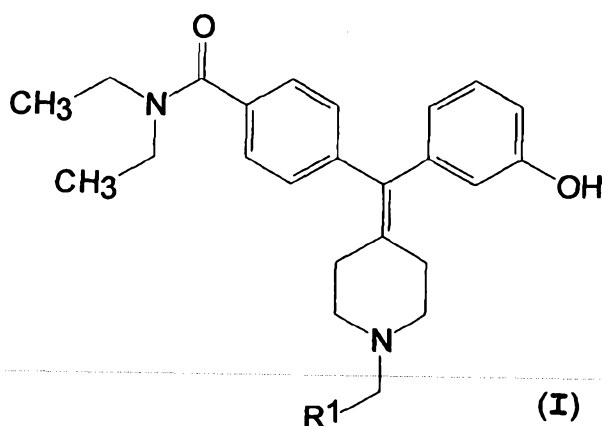
KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

[(Hidroxi-fenil)-4-piperidinilidén-metil]-benzamid-származékok

fájdalom kezelésére, eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát az



általános képletű vegyületek — ahol

R^1 fenil-, piridil-, tienil-, furil-, imidazolil-, triazolil- vagy tiazolil-csoport, ahol bármely R^1 fenilgyűrű vagy R^1 heteroaromás gyűrű adott esetben és egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3 szubsztituenszt hordozhat az alkil-, nitro-, trifluor-metil-, alkoxi-csoportok, klór-, fluor- bróm- vagy jódatomok közül, és a fenilgyűrűn és a heteroaromás gyűrűn a szubsztituensek a gyűrű bármelyik szénatomján lehetnek — és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és előállításuk és alkalmazásuk képezik.

PK

P0300427

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

75.399/RAZ

[(Hidroxi-fenil)-4-piperidinilidén-metil]-benzamid-származékok

fájdalom kezelésére, előállításukra, és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
KÖZZETETELI FELDANY

A találmány új vegyületekre, ezek előállítására szolgáló eljárásokra, alkalmazásukra és az új vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik. Az új vegyületek a gyógyászatban, különösen a fájdalom kezelésére alkalmazhatók.

A δ receptorról kimutatták, hogy szerepe van számos testi funkcióban, mint például a keringési vagy fájdalom-rendszerekben. Ezért a δ receptor ligandumai alkalmazhatók lehetnek fájdalomcsillapító és/vagy vérnyomáscsökkentő szerekként. A δ receptor ligandumairól kimutatták továbbá, hogy immunmodulátor hatásuk is van.

Az opioid receptoroknak legalább három (μ , δ és κ) csoportját azonosították, és mindhárom megjelenik számos fajnak, köztük az embernek központi és perifériás idegrendszerében. Különböző állati modelleknél figyeltek meg fájdalomcsillapítást, amikor egy vagy több ilyen receptort aktiváltak.

A jelenleg hozzáférhető szelektív opioid δ ligandumok kevés kivétellel peptid típusúak, és nem alkalmasak szisztémás beadásra. A nem peptid típusú δ -agonisták egyik példája az SNC80 [Bilsky E.J. et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273(1) 359-366 (1995)]. Igény van azonban szelektív δ -agonisták iránt, amelyeknek nemcsak szelektivitása, hanem mellékhatás-profilja is kedvezőbb.

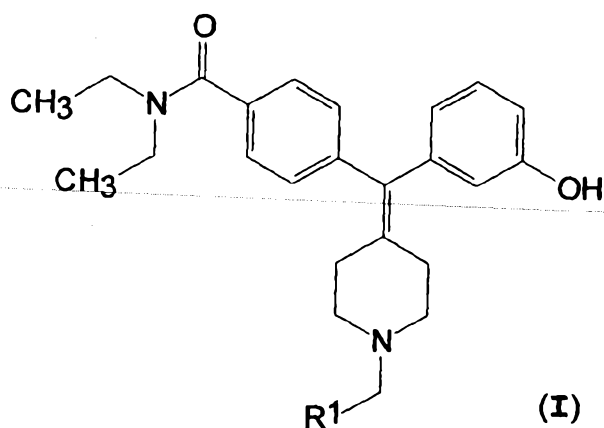
A találmány alapjául szolgáló probléma tehát az volt, hogy új fájdalomcsillapítókat találjunk, amelyek kedvezőbb fájdalomcsillapító hatással bírnak, mellékhatás-profiljuk felülmúlja az ismert μ -agonistákét, és általános hatásuk is kedvezőbb.

A korábban ismert fájdalomcsillapítók számos hátrányai közé

tartozik gyenge farmakokinetikájuk, valamint az, hogy szisztémás úton beadva nincs fájdalomcsillapító hatásuk. Azt is dokumentálták továbbá, hogy a korábban leírt δ -agonista vegyületek szisztémásan beadva görcsöket idéznek elő.

Azt találtuk, hogy a WO 98/28275 számú szabadalmi iratban specifikusan nem közölt, de az oltalmi körébe tartozó egyes vegyületek meglepően fokozott δ -agonista tulajdonságokat és in-vivo hatást mutatnak.

A találmány



általános képletű új vegyületeket bocsát rendelkezésre, amelyek képletében

R^1 jelentése a

- (i) fenil-;
- (ii) piridil-;
- (iii) tienil-;
- (iv) furil-;
- (v) imidazolil-;
- (vi) triazolil-;
- (vii) tiazolil-csoportok

közül választható csoport,

amely csoportokban bármelyik R^1 fenilgyűrű vagy bármelyik R^1 heteroaromás gyűrű adott esetben és egymástól függetlenül 1, 2

vagy 3 szubsztituenszt hordozhat, amely szubsztituens egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, nitro-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoport, továbbá klór-, fluor- bróm- vagy jódatom lehet. A fenilgyűrűn és a heteroaromás gyűrűn a szubsztituensek a gyűrű bármelyik szénatomján lehetnek.

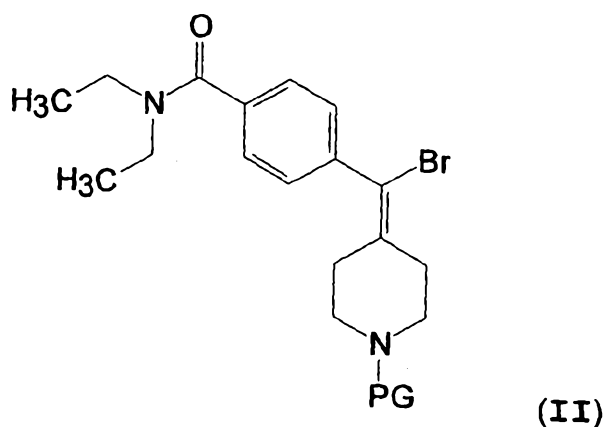
A találmány előnyös megvalósítási formája olyan **(I)** általános képletű vegyület, amelyben R^1 jelentése a fentebb megadott, és mindegyik R^1 fenilgyűrű és mindegyik R^1 heteroaromás gyűrű egymástól függetlenül metilcsoporttal lehet szubsztituálva.

A találmány előnyösebb megvalósítási formája olyan **(I)** általános képletű vegyület, amelynek képletében R^1 jelentése piridil-, tienil- vagy furil-csoport.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá az **(I)** általános képletű vegyületek sói és enantiomerei, valamint az enantiomerek sói is.

Amennyiben a fenilgyűrű és a heteroaromás gyűrű(k) szubsztituálva vannak, a szubsztituensek előnyösen a trifluor-metil-, metilcsoport, valamint a jód-, bróm-, fluor- és klóratomok közül választhatók.

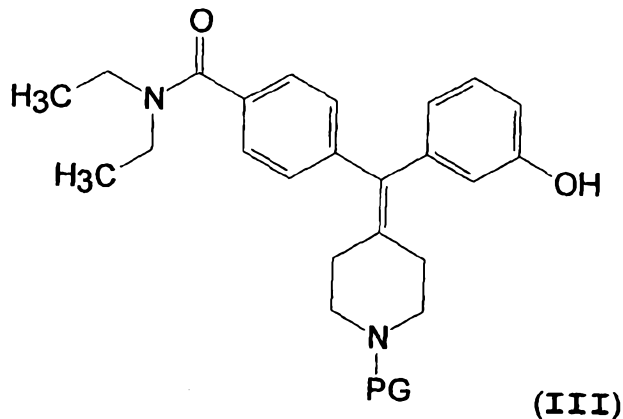
Az 1. reakcióvázlat g) reakciólépésében, (lásd alább), egy



általános képletű közbenső terméket — amely képletben PG jelentése uretán- vagy benzil-típusú védőcsoport, például terc-butoxi-



-karbonil-csoport (Boc) — (3-hidroxi-fenil)-boronsavval reagáltatunk egy palládium-katalizátor, például $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ alkalmazásával, egy bázis, például nátrium-karbonát jelenlétében egy



általános képletű vegyületté, majd a védőcsoportot szokásos körülmények között eltávolítjuk, és redukív körülmények között egy $\text{R}^1\text{-CHO}$ általános képletű vegyülettel alkilezve egy (I) általános képletű vegyületet kapunk.

Alkalmas palládium katalizátorok lehetnek, korlátozás nélkül, PdCl_2 (foszfinnal), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (foszfinnal), $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ CH_2Cl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ és Pd/C .

Alkalmas bázisok lehetnek, korlátozás nélkül, trietil-amin, nátrium- és kálium-karbonát.

Alkalmas redukálószeresek lehetnek, korlátozás nélkül, nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)] és nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát(III)].

A találmány szerinti új vegyületek a gyógyászatban alkalmazhatók különösen különböző fájdalmi állapotok, például krónikus fájdalom, neuropátiás fájdalom, akut fájdalom, rák okozta fájdalom, reumatoid artritisz által okozott fájdalom, migrén, belső szervek fájdalma, stb. kezelésére. Ez a felsorolás azonban nem tekinthető teljesnek.



A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók immunmodulátorként, különösen autoimmun betegségeknél, például artritisznél, továbbá bőrátültetésnél, szervátültetésnél és hasonló sebészeti beavatkozásoknál, kollagén betegségeknél, különböző allergiáknál, valamint daganatellenes és vírusellenes szerekként.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók olyan betegségeknél, amelyeknél az opioid receptorok degenerációja vagy diszfunkciója áll fenn, vagy ebbe a paradigmába sorolható. Ide tarthatnak a találmány szerinti vegyületek izotóppal jelzett változatai a diagnosztikában, és a képalkotó módszerekben, például a pozitron emissziós tomográfiában (PET).

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók hasmenés, depresszió, idegesség, vizelet inkontinencia, különböző mentális betegségek, köhögés, tüdőödéma, különböző gyomor-bélrendszeri rendellenességek, gerincsérülés és kábítószerfüggés kezelésére, beleértve az alkohol, nikotin, opiát és egyéb kábítószer használatát, továbbá a szimpatikus idegrendszer rendellenességeit, például a magas vérnyomást.

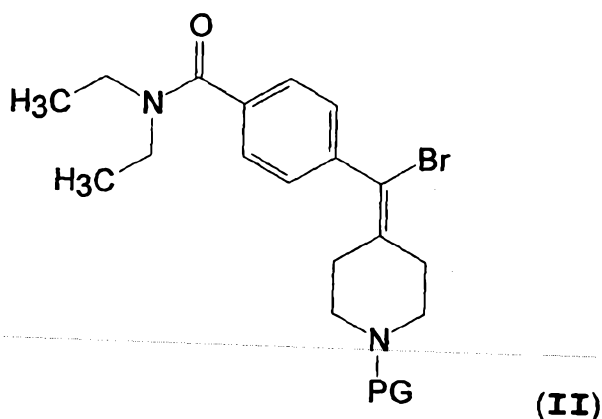
A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók analgetikumként általános és monitorozott érzéstelenítésnél. A különböző tulajdonságú szerek kombinációja gyakran használatos az érzéstelenített állapot fenntartásához szükséges hatások (például amnézia, fájdalomcsillapítás, izomrelaxáció és nyugtatás) kiegyensúlyozására. Ebbe a kombinációba tartoznak még az inhalációs érzéstelenítők, altatók, nyugtatók, neuromuszkuláris blokkolók és opiátok.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá az **(I)** általános képletű vegyületek alkalmazása a fenti állapotok kezelésére

szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány további szempontja fenti állapotokban szenvedő alany kezelésére szolgáló eljárás, amelyben az **(I)** általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adjuk be az ilyen kezelésre szoruló betegnek.

A találmány további tárgyát képezik a



általános képletű intermedierek, amely képletben PG jelentése uretán- vagy benzil-típusú védőcsoport, például terc-butoxi-karbonil-csoport (Boc).

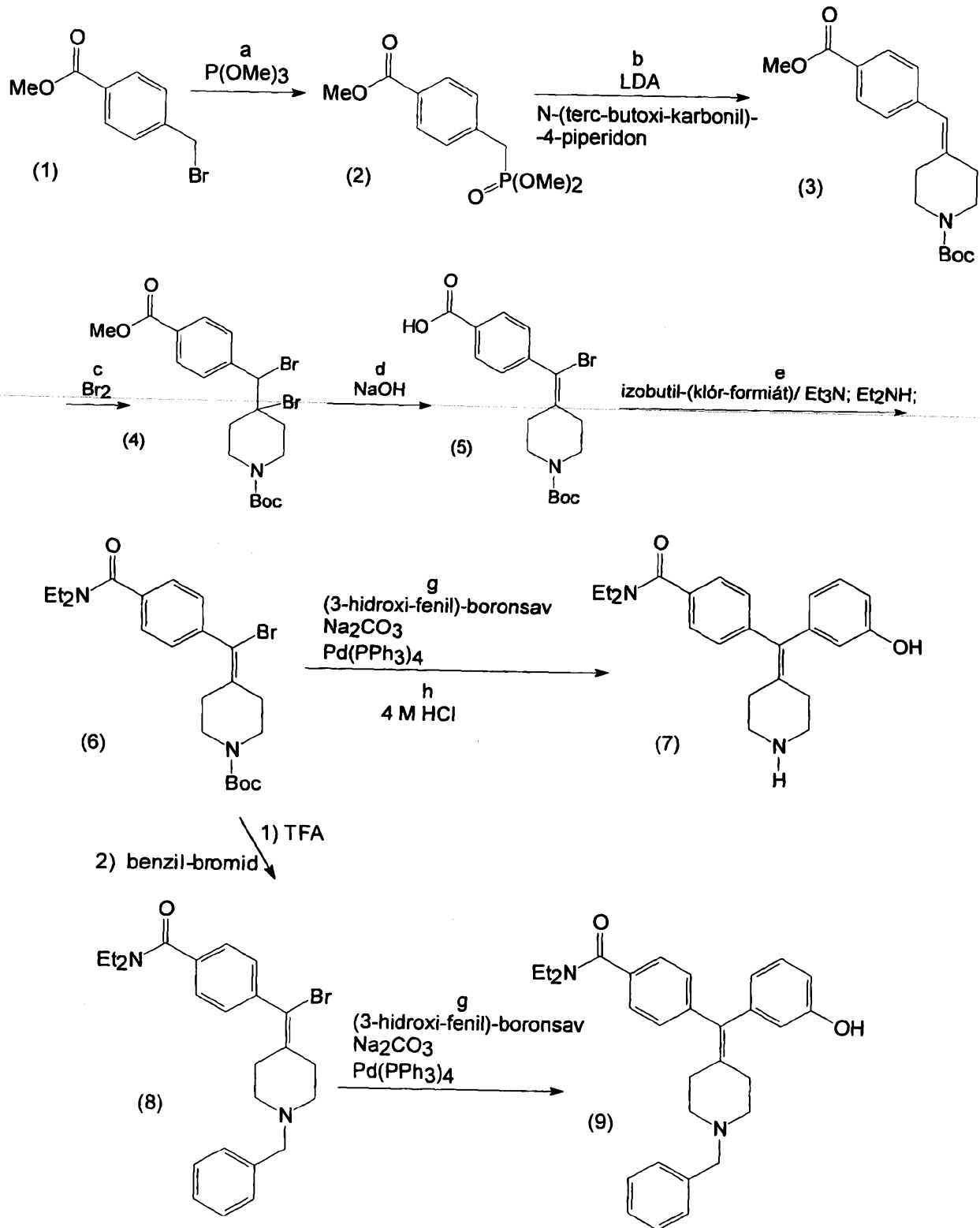
Előállítás

A találmány szerinti vegyületek ismert módszerekkel állíthatók elő, amelyek megtalálhatók például a következő irodalmi közleményekben: Jerry March: *Advanced Organic Chemistry*, third edition, John Wiley and Sons Inc.; New York (1985): (a) reakció: 848 oldal; (b) reakció: 848 oldal; (c) reakció: 657 oldal; (d) reakció: 875 oldal; (e) reakció: 371-373 oldal; (f) reakció: 364-366 oldal; (g) reakció: N. Miyakura and A. Suzuki: *Chem Rev.*, 95, 2457-2483 (1995); (h) reakció: Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts: *Protective Groups in Organic Synthesis*, second edition, John Wiley and Sons Inc.; New York (1991). Ezeket itt egészükben hivatkozásként tekintjük.

PÉLDÁK

A találmányt részletesebben a következő példák szemléltetik, amelyek nem tekinthetők a találmány korlátozásaként.

1. reakcióvázlat





1. példa:

N,N-Dietil-4-[(3-hidroxi-fenil)-(4-piperidinilidén)-metil]-benzamid (7. vegyület)

(i) 4-[(4-Metoxi-karbonil)-benzilidén]-piperidin-1-karbonsav-terc-butyl-észter (3. vegyület)

11,2 g (49 mmol) **(1)** képletű vegyület és 25 ml trimetil-foszfin keverékét nitrogén atmoszférában visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 5 órát. A trimetil-foszfin feleslegét toluollal együtt desztillálva eltávolítjuk, így kvantitatív termeléssel kapjuk a **(2)** képletű vegyületet.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,20 (d, 2H, $J=22$ Hz), 3,68 (d, 3H 10,8 Hz), 3,78 (d, 3H, 11,2 Hz), 3,91 (s, 3H), 7,38 (m, 2H), 8,00 (d, 2H, $J=8$ Hz).

(ii) Az előző termék **(2)** képletű vegyület 200 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatához 32,7 ml (49 mmol; 1,5 M hexánban) lítium-diizopropil-amid-oldatot adunk cseppenként -78°C -on. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, majd hozzáadjuk 9,76 g (49 mmol) N-(terc-butoxi-karbonil)-4-piperidon 100 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát. 12 óra után a reakciót 300 ml víz hozzáadásával leállítjuk, és az elegyet 3x300 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton megszárítva és bepárolva kapjuk a nyers terméket, amelyet flash-kromatográfiával tisztítva 5,64 g (35%) **(3)** vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként:

IR (NaCl) 3424, 2974, 2855, 1718, 1688, 1606, 1427, 1362, 1276 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,44 (s, 1H), 2,31 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 2,42 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 3,48 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,33 (s, 1H), 7,20 (d, $J=6,7$ Hz, 2H), 7,94 (d,

$J=6,7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 28,3, 29,2 36,19, 51,9, 123,7, 127,8, 128,7, 129,4, 140,5, 142,1, 154,6, 166,8.

(iii) 4-Bróm-4-(bróm-[4-(metoxi-karbonil)-fenil]-metil)-piperidin-1-karbonsav-terc-butyl-észter (4. vegyület)

5,2 g (16 mmol) **(3)** képletű vegyület és 1,0 g kálium-karbonát 200 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatához 2,9 g (18 mmol) bróm 30 ml metilén-dikloriddal készített oldatát adjuk 0 °C-on. Az elegyet 1,5 órát hagyjuk állni, majd a kálium-karbonátot kiszűrjük, és az oldatot betöményítjük. A maradékot 200 ml etil-acetátban oldjuk, 200 ml vízzel, 200 ml 0,5 M sósavoldattal, majd 200 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton megszárítjuk. Az oldószer eltávolítása után kapott nyers terméket metanolból átkristályosítva, 6,07 g (78%) **(4)** képletű vegyületet kapunk, fehér szilárd anyagként.

IR (NaCl) 3425, 2969, 1725, 1669, 1426, 1365, 1279, 1243 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,28 (s, 9H), 1,75 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,1 (m, 4H), 3,08 (br, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,08 (br, 4H), 5,14 (s, 1H), 7,57 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J=8,4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 28,3, 36,6, 38,3, 40,3, 52,1, 63,2, 72,9, 129,0, 130,3, 130,4, 141,9, 154,4, 166,3.

(iv) 4-[Bróm-(4-karboxi-fenil)-metilén]-piperidin-1-karbonsav-terc-butyl-észter (5. vegyület)

5,4 g (11 mmol) **(4)** képletű vegyület 300 ml metanollal készített oldatát és 100 ml 2,0 M nátrium-hidroxid-oldatot melegítünk 40 °C-on 3 órát. A szilárd anyagot leszűrjük, és egy éjszakán át vákuumban szárítjuk. A száraz sót 40%-os vizes acetonitrilben oldjuk, és a pH-t tömény sósavval 2-re állítjuk. A kívánt 3,8 g



(87%) **(5)** képletű vegyületet leszűrve, fehér porként kapjuk.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 2,22 (dd, $J=5,5$ Hz, 6,1 Hz, 2H), 2,64 (dd, $J=5,5$ Hz, 6,1 Hz, 2H), 3,34 (dd, $J=5,5$ Hz, 6,1 Hz, 2H), 3,54 (dd, $J=5,5$ Hz, 6,1 Hz, 2H), 7,35 (d, $J=6,7$ Hz, 2H), 8,08 (d, $J=6,7$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 28,3, 31,5, 34,2, 44,0, 115,3, 128,7, 129,4, 130,2, 137,7, 145,2, 154,6, 170,3.

(v) 4-(Bróm-[(4-(diethyl-karbamoil)-fenil]-metilén)-piperidin-1-karbonsav-terc-butyl-észter (6. vegyület)

1,0 g (2,5 mmol) **(5)** képletű vegyület 10 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatához 450 mg (3,3 mmol) izobutil-(klór-formiát)-ot adunk -20 °C-on. 20 percig -20 °C-on tartjuk, azután 4 ml dietil-amint adunk hozzá, majd a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. 1,5 óra múlva az oldószerket elpárologtatjuk, és a maradékot megoszlatjuk etil-acetát és víz között. A szerves fázist nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer eltávolításával kapjuk a nyers terméket, amelyet flash-kromatográfiával tisztítva 800 mg (73%) **(6)** képletű vegyületet kapunk fehér tűkként.

IR (NaCl) 3051, 2975, 1694, 1633, 1416, 1281, 1168, 1115 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,13 (br, 3H), 1,22 (br, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,22 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 7,31 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J=8,0$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 12,71, 14,13, 28,3, 31,5, 34,2, 39,1, 43,2, 79,7, 115,9, 126,3, 129,3, 136,8, 137,1, 140,6, 154,6, 170,5.

(vi) (3-Hidroxi-fenil)-boronsav

8,65 g (50 mmol) 3-bróm-fenol 150 ml vízmentes tetrahidro-



furánnal készített oldatához 2,4 g (60 mmol) 60%-os nátrium-hidridet adunk szobahőmérsékleten. Egy óra múlva 50 ml (65 mmol) 1,3 M szek-butyl-lítium-oldatot adunk cseppenként az oldathoz -78 °C-on. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 30 percig kevertetjük, majd 15 ml trimetil-borátot adunk hozzá. Az elegyet 2 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd a reakciót 50 ml víz hozzáadásával leállítjuk és az elegyet 2 x 100 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton megszárítva és bepárolva 4,0 g (58%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként, amelyet a Suzuki-féle kapcsolási reakciókhoz további tisztítás nélkül alkalmazunk.

(vii) N,N-Dietil-4-[(3-hidroxi-fenil)-4-piperidinilidén-metil]-benzamid (7. vegyület)

451 mg (1,0 mmol) (6) képletű vegyület, 230 mg (1,7 mmol) (3-hidroxi-fenil)-boronsav, 2,5 ml 2 M nátrium-karbonát-oldat, és 20 mg tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) 5 ml gázmentesített toluollal és 5 ml gázmentesített etanollal készített oldatának elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk 90°C-on 4 óra hosszat nitrogén atmoszférában. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és 2x200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton megszárítva és bepárolva a nyers terméket kapjuk.

A fenti terméket 4,0 M sósavas dioxánnal melegítjük 50 °C-on 2 órát. Bepárlás után a maradékot 100 ml 1 M sósavban oldjuk és a szennyezéseket 3x100 ml dietil-éterrel extraháljuk. A vizes fázist ammónium-hidroxid-oldattal lúgosítjuk, és 3x100 ml meti-



lén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton megszá-
rítva és bepárolva 305 mg (88%) cím szerinti **(7)** képletű vegyü-
letet kapunk.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (3H, br m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 1,23 (3H, br m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 2,33 (4H, m, piperidin CH-), 2,89 (4H, m, piperidin CH-), 3,29 (3H, br m, NH & $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N-}$), 3,53 (2H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N-}$), 4,71 (1H, s, OH), 6,57 (2H, m, ArH), 6,65 (1H, m, ArH), 7,09 (1H, m, ArH), 7,12 (2H, d, $J=8,0$ Hz, ArH), 7,28 (2H, d, $J=8,0$ Hz, ArH).

HCl sója: olvadáspont > 130 °C (boml.).

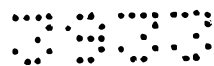
IR (NaCl) 2975, 1598, 1442, 1293 cm^{-1} .

2. példa:

**N,N-Dietil-4-[(3-hidroxi-fenil)-4-piperidinilidén-metil]-
-benzamid (9. vegyület)**

**(i) N,N-Dietil-4-(bróm-N-benzil-4-piperidinilidén-metil)-
-benzamid (8. vegyület)**

2,26 g (5,0 mmol) a fenti 1. példa (v) lépésében előállított **(6)** képletű vegyülethez 25 ml trifluor-ecetsav 25 ml metilén-
-dikloriddal készített elegyét adjuk szobahőmérsékleten. 2 óra
múlva a reakcióelegyet betöményítjük, a maradékot 20 ml aceto-
nitrilben oldjuk, és 5,0 mmol benzil-bromiddal reagáltatjuk szo-
bahőmérsékleten 2 óra hosszat. A reakcióelegyet betöményítjük és
100 ml etil-acetátban oldjuk. A szerves oldatot 1 M ammónium-
-hidroxid-oldattal és nátrium-klorid-oldattal mossuk, és magné-
zium-szulfáton megszáritjuk. Az oldószerek eltávolítása után ka-
pott nyers terméket flash-kromatográfiával tisztítva 1,0 g (45%)



(8) képletű vegyületet kapunk, olajként.

IR (NaCl) 2971, 1630, 1427, 1287, 1094 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,13 (br, 3H), 1,23 (br, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 3,53 (br, 4H), 7,31 (m, 4H).

(ii) **N,N-Dietil-4-[(3-hidroxi-fenil)-N-benzil-4-piperidini-lidén]-metil}-benzamid (9. vegyület)**

600 mg (1,36 mmol) a fenti (i) lépésben készített (8) képletű vegyület, 414 mg (3,0 mmol) (3-hidroxi-fenil)-boronsav, 3,0 ml 2 M nátrium-karbonát-oldat, és 20 mg tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0) 5 ml gázmentesített toluollal és 5 ml gázmentesített etanollal készített oldatának keverékét visszafolyató hűtő alatt forraljuk 90 °C-on 2 óra hosszat nitrogén atmoszférában. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és 2x100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepárolva a nyers terméket kapjuk. Az oldószerek eltávolítása után kapott nyers terméket flash-kromatográfiával tisztítva 482 mg (78%) cím szerinti (9) képletű vegyületet kapunk.

IR (NaCl) 3350, 2974, 1606, 1442, 1291 cm^{-1} .

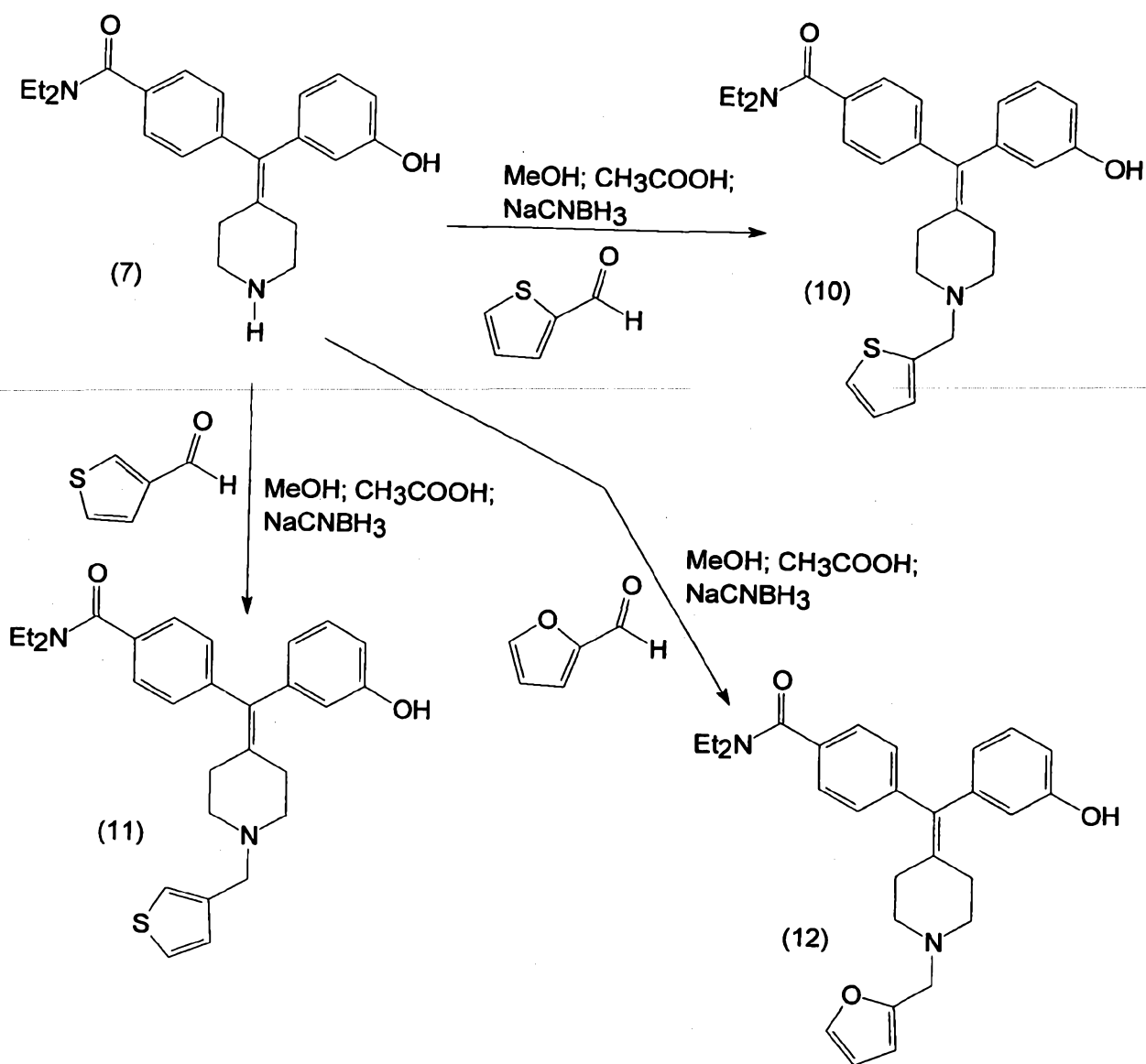
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (3H, br m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 1,24 (3H, br m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 2,36 (4H, m, piperidin CH-), 2,46 (4H, m, piperidin CH-), 3,26 (2H, br m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N-}$), 3,53 (4H, br m, PhCH_2N & $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N-}$), 6,53 (1H, m, ArH), 6,57 (1H, m, ArH), 6,63 (1H, m, ArH), 7,07 (3H, m, ArH), 7,25 (7H, m, ArH).

3-11. példa:

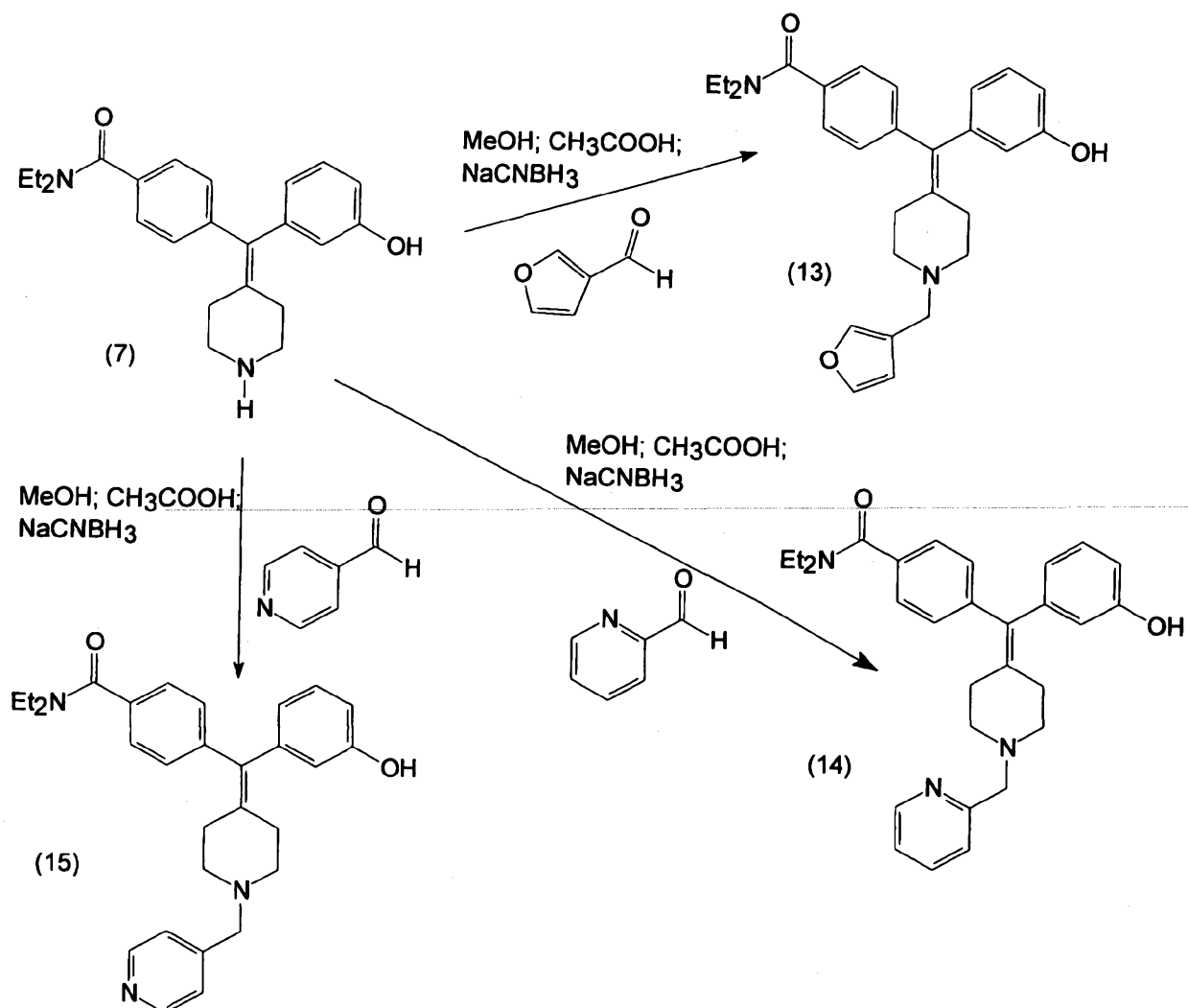
A 3-11. példákban szereplő (10)-(18) képletű vegyületek az

alábbi 2. reakcióvázlat szerinti eljárásokkal állíthatók elő.

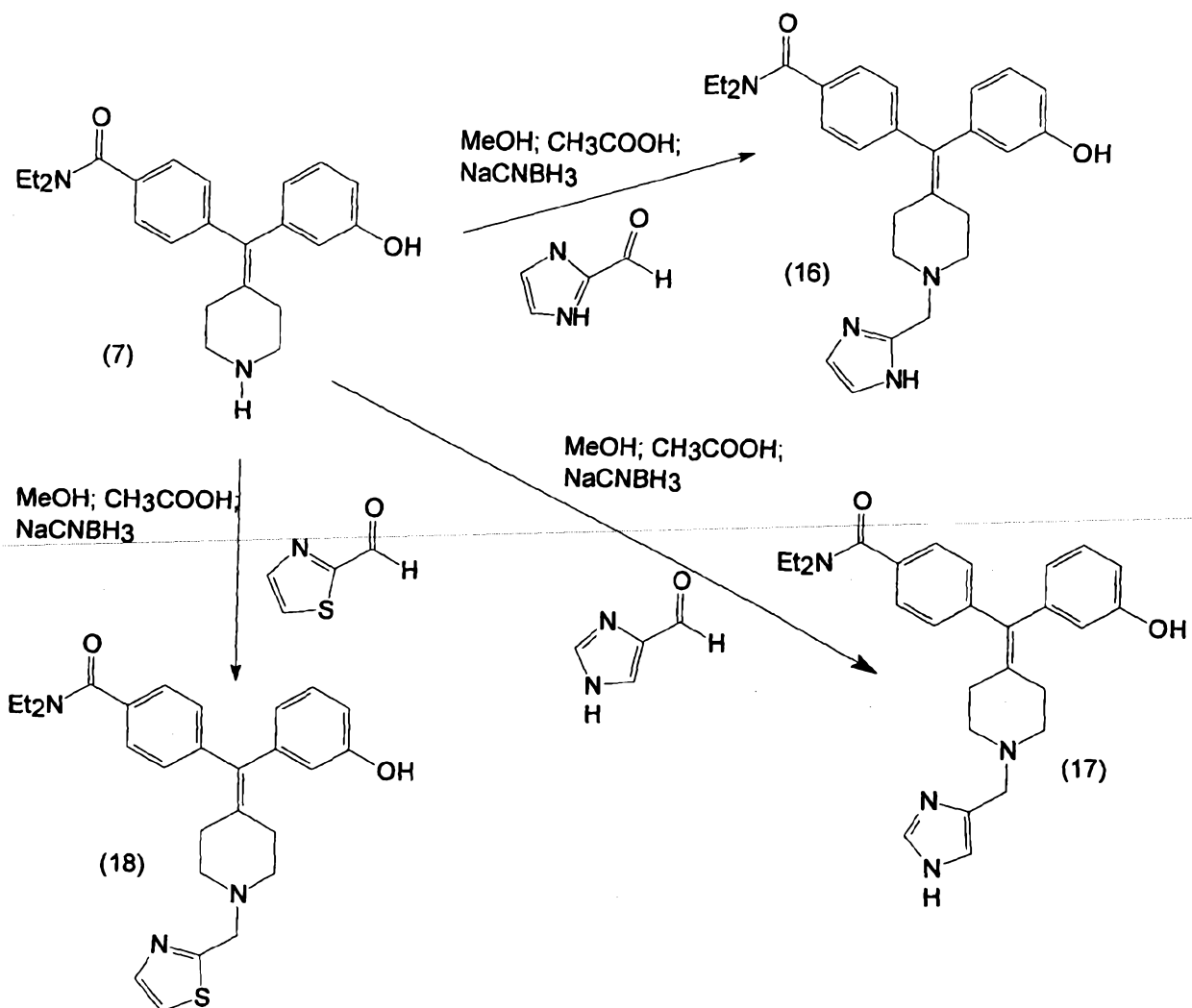
2. reakcióvázlat (1/3)



2. reakcióvázlat (2/3)



2. reakcióvázlat (3/3)



3. példa:

N,N,-Diethyl-4-{(3-hidroxi-fenil-[1-(2-tienil-metil)-4-piperidinilidén]-metil}-benzamid (10. vegyület)

600 mg (1,65 mmol) szekunder amin 15 ml metanollal készített szobahőmérsékletű oldatához 153,8 µl (1,65 mmol) 2-tiofénkarboxaldehidet, majd 1 ml ecetsavat adunk. Az elegyet 2 óra hosszat kevertetjük, majd 311 mg (4,95 mmol) nátrium-[ciano-trihidridoborát(III)]-ot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd vizet adunk hozzá és metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített metilén-dikloridos extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson bepároljuk. Fordított fázisú tisztítás.

(M+1) számított: 461,64; (M+1) talált: 461,06.

Az elemanalízis eredményei a $C_{28}H_{32}N_2O_2S \times 1,60 C_2H_2O_2F_3 \times 0,20 H_2O$ összegképletre:

számított: C% 57,95; H% 5,30; N% 4,33;

talált: C% 57,90; H% 5,34; N% 4,36.

1H NMR (CD_3OD) 7,54 (dd, 1H, $J=5,2, 1,6$ Hz), 7,25 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,23-7,24 (m, 1H), 7,15 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,03-7,08 (m, 2H), 6,58-6,62 (dd, 1H, $J=8,0, 2,8$ Hz), 6,52-6,55 (dd, 1H, $J=7,6, 1,6$ Hz), 6,44-6,46 (dd, 1H, $J=2,8, 1,6$ Hz), 4,50 (s, 2H), 3,40-3,50 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 1,10-1,15 (m, 3H), 1,00-1,05 (m, 3H).

4. példa:

N,N-Diethyl-4-{(3-hidroxi-fenil)-[1-(3-tienil-metil)-4-piperidinilidén]-metil}-benzamid (11. vegyület)



500 mg (1,37 mmol) szekunder amin 13 ml metanollal készített szobahőmérsékletű oldatához 144,0 μ l (1,65 mmol) 3-tiofénkarboxaldehydet, majd 1 ml ecetsavat adunk. Az elegyet 3 óra hosszat kevertetjük, majd 258 mg (4,11 mmol) nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)]-ot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd vizet adunk hozzá és metilén-dikloriddal extraháljuk. A vizes fázist kálium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, és ismét extraháljuk metilén-dikloriddal. Az egyesített metilén-dikloridos extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton megszárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Fordított fázisú tisztítás.

(M+1) számított: 461,64; (M+1) talált: 461,07.

Az elemanalízis eredményei a $C_{28}H_{32}N_2O_3 \times 1,30 C_2HO_2F_3 \times 0,10 H_2O$ összegképletre:

számított: C% 61,81; H% 5,68; N% 4,71;

talált: C% 61,88; H% 5,74; N% 4,73.

1H NMR (CD_3OD) 7,58 (d, 1H, $J=1,6$ Hz), 7,26 (d, 2H $J=8,0$ Hz), 7,16 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,07 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,62-6,64 (m, 1H), 6,60-6,61 (m, 1H), 6,53-6,55 (m, 1H), 6,46-6,47 (m, 1H), 6,43-6,45 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,40-3,50 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,55-2,80 (m, 2H), 2,35-2,50 (m, 2H), 1,15-1,20 (t, 3H, $J=6,4$ Hz), 1,00-1,05 (t, 3H, $J=6,4$ Hz).

5. példa:

N,N-Dietil-4-[[1-(2-furil-metil)-4-piperidinilidén-]-(3-hidroxi-fenil)-metil-}-benzamid (12. vegyület)

500 mg (1,37 mmol) szekunder amin 13 ml metanollal készített

szobahőmérsékletű oldatához 136,0 μ l (1,65 mmol) 2-furánkarboxaldehydet, majd 1 ml ecetsavat adunk. Az elegyet 3 óra hosszat kevertetjük, majd 258 mg (4,1 mmol) nátrium-[ciano-trihidridoborát(III)]-ot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd vizet adunk hozzá és metilén-dikloriddal extraháljuk. A vizes fázist kálium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, és metilén-dikloriddal ismét extraháljuk. Az egyesített metilén-dikloridos extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Fordított fázisú tisztítás.

(M+1) számított: 445,57; (M+1) talált: 445,13.

Az elemanalízis eredményei a $C_{31}H_{33}N_3O_2 \times 1,80 C_2HO_2F_3 \times 0,80 H_2O$

összegképletre:

számított: C% 59,43; H% 5,25; N% 6,01;

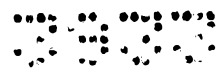
talált: C% 59,38; H% 5,24; N% 5,98.

1H NMR (CD_3OD) 8,80-8,88 (m, 1H), 8,30-8,42 (m, 1H), 7,80-7,92 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,16-7,24 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,86-3,62 (m, 9H), 2,48-2,66 (m, 1H), 2,06-2,36 (m, 2H), 1,06-1,16 (m, 3H), 0,94-1,04 (m, 3H).

6. példa:

N,N-Dietil-4-[[1-(3-furil-metil)-4-piperidinilidén]-(3-hidroxifenil)-metil]-benzamid (13. vegyület)

300 mg (0,82 mmol) szekunder amin 8 ml metanollal készített szobahőmérsékletű oldatához 214,0 μ l (2,47 mmol) 3-furánkarboxaldehydet, majd 0,5 ml ecetsavat adunk. Az elegyet 2 óra hosszat kevertetjük, majd 155 mg (2,47 mmol) nátrium-[ciano-



-trihidrido-borát(III)]-ot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd a reakciót nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadásával leállítjuk, és az elegyet metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített metilén-dikloridos extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton megszárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Fordított fázisú tisztítás.

(M+1) számított: 445,57; (M+1) talált: 445,15.

Az elemanalízis eredményei a $C_{28}H_{32}N_2O_3 \times 0,5 C_2HO_2F_3 \times 0,70 H_2O$ összegképletre:

számított: C% 69,20; H% 6,55; N% 5,56;

talált: C% 69,14; H% 6,57; N% 5,28.

1H NMR (CD_3OD) 7,75 (s, 1H), 7,61-7,62 (m, 1H), 7,33 (d, 2H $J=8,0$ Hz), 7,13 (dd, 1H, $J=8,4, 8,0$ Hz), 6,66-6,69 (m, 1H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,51-6,53 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,45-3,55 (m, 4H), 3,25-3,30 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 2H), 1,15-1,25 (m, 3H), 1,05-1,15 (m, 3H).

7. példa:

N,N-Dietil-4-{(3-hidroxi-fenil)-[1-(2-piridinil-metil)-4-piperidinilidén]-metil}-benzamid (14. vegyület)

384,3 mg (1,05 mmol) szekunder amin 10 ml metanollal készített szobahőmérsékletű oldatához 201,0 μ l (2,11 mmol) 2-piridin-karboxaldehidet, majd 1 ml ecetsavat adunk. Az elegyet 30 percig kevertetjük, majd 199 mg (3,16 mmol) nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)]-ot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd vizet adunk hozzá és metilén-dikloriddal extraháljuk. A vizes fázist kálium-hidrogén-karbonáttal semlegesít-



jük, és metilén-dikloriddal ismét extraháljuk. Az egyesített metilén-dikloridos extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton megszárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Fordított fázisú tisztítás.

(M+1) számított: 456,60; (M+1) talált: 456,12.

Az elemanalízis eredményei a $C_{29}H_{33}N_3O_2 \times 1,70$ $C_2H_2O_2F_3 \times 0,80$ H_2O összegképletre:

számított: C% 59,26; H% 5,45; N% 6,40;

talált: C% 59,21; H% 5,46; N% 6,35.

1H NMR (CD_3OD) 8,57 (d, 1H, $J=5,2$ Hz), 7,78 (dt, 1H, $J=8,0, 1,2$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,34 (dd, 1H, $J=8,2, 5,2$ Hz), 7,24 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,15 (d, 2H, $J=8,0$ Hz) 7,05 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,59 (dd, 1H, $J=8,0, 2,4$ Hz), 6,54 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,45 (dd, 1H, $J=2,4, 1,2$ Hz), 4,39 (s, 2H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,26-3,34 (m, 4H), 3,16-3,22 (m, 2H), 2,54-2,64 (m, 4H), 1,13 (t, 3H, $J=6,4$ Hz), 1,01 (t, 3H, $J=6,4$ Hz).

8. példa:

N,N-Dietil-4-[(3-hidroxi-fenil)-[1-(4-piridinil-metil)-4-piperidinilidén]-metil]-benzamid (15. vegyület)

300 mg (0,82 mmol) szekunder amin 8 ml metanollal készített szobahőmérsékletű oldatához 236 mg (2,47 mmol) 4-piridinkarboxaldehydet, majd 0,5 ml ecetsavat adunk. Az elegyet 30 percig kevertetjük, majd 155 mg (2,47 mmol) nátrium-[ciano-trihidridoborát(III)]-ot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd a reakciót nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadásával leállítjuk, és az elegyet metilén-dikloriddal extraháljuk.



Az egyesített metilén-dikloridos extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Fordított fázisú tisztítás.

(M+1) számított: 456,60; (M+1) talált: 456,10.

Az elemanalízis eredményei a $C_{29}H_{33}N_3O_2 \times 1,80$ $C_2HO_2F_3 \times 0,40$ H_2O összegképletre:

számított: C% 58,61; H% 5,37; N% 6,29;

talált: C% 58,64; H% 5,32; N% 6,46.

1H NMR (CD_3OD) 8,64 (s, 2H), 7,61 (d, 2H, $J=5,2$ Hz), 7,25 (2H, $J=8,0$ Hz), 7,14 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,05 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,59 (dd, 1H, $J=8,0$, 1,6 Hz), 6,53 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,43-6,46 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,42-3,44 (m, 2H), 3,18-3,24 (m, 6H), 2,54-2,57 (m, 4H), 1,13 (t, 3H, $J=6,4$ Hz), 1,02 (t, 3H, $J=6,4$ Hz).

9. példa:

N,N-Dietil-4-[(3-hidroxi-fenil)-[1-(1H-2-imidazolil-metil)-4-piperidinilidén]-metil]-benzamid (16. vegyület)

300 mg (0,82 mmol) szekunder amin 8 ml metanollal készített szobahőmérsékletű oldatához 237,3 mg (2,47 mmol) 2-imidazolkarboxaldehidet, majd 0,5 ml ecetsavat adunk. Az elegyet egy éjjelen át kevertetjük, majd 155 mg (2,47 mmol) nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)]-ot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd a reakciót nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadásával leállítjuk, és az elegyet metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített metilén-dikloridos extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Fordított fázisú tisztítás.



(M+1) számított: 445,58; (M+1) talált: 445,16.

Az elemanalízis eredményei a $C_{27}H_{32}N_4O_2 \times 2,20 C_2HO_2F_3 \times 0,50 H_2O$ összegképletre:

számított: C% 54,07; H% 5,11; N% 8,08;

talált: C% 54,04; H% 5,05; N% 8,09.

1H NMR (CD_3OD) 7,38 (s, 2H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,11 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,0 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,55 (dd, 1H, $J=8,0, 3,6$ Hz), 6,49-6,50 (m, 1H), 6,42-6,43 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,41-3,43 (m, 2H), 3,18-3,20 (m, 3H), 2,79-2,82 (m, 4H), 2,39-2,45 (m, 4H), 1,08-1,16 (m, 3H), 0,96-1,16 (m, 3H).

10. példa:

N,N-Dietil-4-[(3-hidroxi-fenil)-[1-(1H-4-imidazolil-metil)-4-piperidinilidén]-metil]-benzamid (17. vegyület)

300 mg (0,82 mmol) szekunder amin 10 ml metanollal készített szobahőmérsékletű oldatához 94,9 mg (0,99 mmol) 4(5)-imidazol-karboxaldehidet, majd 0,5 ml ecetsavat adunk. Az elegyet 1 óra hosszat kevertetjük, majd 62,1 mg (0,99 mmol) nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)]-ot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd a reakciót nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadásával leállítjuk, és az elegyet metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített metilén-dikloridos extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton megszárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Fordított fázisú tisztítás.

(M+1) számított: 445,58; (M+1) talált: 445,16.

Az elemanalízis eredményei a $C_{27}H_{32}N_4O_2 \times 2,20 C_2HO_2F_3$ összegképletre:



számított: C% 54,23; H% 4,96; N% 8,06;

talált: C% 54,43; H% 4,99; N% 7,73.

^1H NMR (CD_3OD) 8,54 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,23 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,13 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,03 (dd, 1H, $J=8,0, 7,6$ Hz), 6,57-6,59 (m, 1H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,43-6,44 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,41-3,43 (m, 2H), 3,18-3,23 (m, 8H), 2,53-2,56 (m, 4H), 1,08-1,16 (m, 3H), 0,96-1,04 (m, 3H).

11. példa:

N,N-Dietil-4-{(3-hidroxi-fenil)-[1-(2-1,3-tiazolil-metil)-4-piperidinilidén]-metil}-benzamid (18. vegyület)

143,2 mg (0,39 mmol) szekunder amin 4 ml metanollal készített szobahőmérsékletű oldatához 41,4 μl (0,47 mmol) 2-tiazolkarboxaldehydet, majd 0,2 ml ecetsavat adunk. Az elegyet 1 óra hosszat kevertetjük, majd 129,6 mg (1,48 mmol) nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)]-ot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, majd a reakciót nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadásával leállítjuk- és az elegyet metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített metilén-dikloridos extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton megszáritjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Fordított fázisú tisztítás.

(M+1) számított: 462,63; (M+1) talált: 462,10.

Az elemanalízis eredményei a $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \times 1,10 \text{ C}_2\text{HO}_2\text{F}_3 \times 1,10 \text{ H}_2\text{O}$ összegképletre:

számított: C% 57,79; H% 5,70; N% 6,92;

talált: C% 57,75; H% 5,60; N% 7,13.

^1H NMR (CD_3OD) 7,86 (d, 1H, $J=4,0$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J=4,0$ Hz),



7,26 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,16 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,07 (dd, 1H, J=8,4, 8,0 Hz), 6,60-6,62 (m, 1H), 6,54-6,56 (m, 1H), 6,46-6,47 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,21-3,45 (m, 8H), 2,56-2,58 (m, 4H), 1,12-1,20 (m, 3H), 1,00-1,08 (m, 3H).

GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

A találmány szerinti új vegyületek beadhatók orális, intramuszkuláris, szubkután, topikális, intranazális, intraperitoneális, intrathoraciális, intravénás, epidurális, intrathecalis, intracerebroventrikuláris úton vagy izületbe adott injekcióval.

A beadás előnyösen orális, intravénás vagy intramuszkuláris úton történhet.

A dózis a beadás útjától, a betegség súlyosságától, a beteg életkorától és testtömegétől, valamint az orvos által mérlegelt egyéb tényezőktől függ, amikor az illető beteg számára legalkalmasabb egyéni étrendet és dózis szintet meghatározza.

A találmány szerinti vegyületekből gyógyszerkészítmények előállításához használt inert, gyógyszerészetileg elfogadható hordozók szilárd vagy folyékony anyagok lehetnek. A szilárd készítmények lehetnek porok, tabletták, diszpergálható granulátumok, kapszulák, ostyatokok és kúpok.

A szilárd hordozó állhat egy vagy több vegyületből, amelyek szerepelhetnek hígítóként, ízesítő/illatosító anyagként, síkosítóként, szuszpendáló anyagként, kötőanyagként vagy a tablettaszétesését elősegítő anyagként, és lehet kapszulázó anyag is.

Porokban a hordozó finom eloszlású szilárd anyag, amely ke-



veréket alkot a aktív komponenssel. Tablettákban az aktív komponst a kötőanyag tulajdonságú hordozóval keverjük össze megfelelő arányban, és a kívánt alakra és méretre préseljük.

Kúp készítmények előállításánál alacsony olvadáspontú viaszt, például zsírsav-gliceridek keverékét és kakaóvaját olvasztunk meg, és eben diszpergáljuk az aktív komponst, például keveréssel. Az olvadt homogén elegyet megfelelő méretű öntőformába öntjük, és hagyjuk lehűlni és megszilárdulni.

Megfelelő vivőanyagok a magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, laktóz, cukor, pektin, dextrin, keményítő, tragakantha, metil-cellulóz, nátrium-(karboxi-metil)-cellulóz, alacsony olvadáspontú viasz, kakaóvaj és hasonlóok.

A sók magukban foglalják a gyógyszerészetileg elfogadható sókat, de nem korlátozódnak csak ezekre. A találmány oltalmi körén belüli gyógyszerészetileg elfogadható sók: acetát, benzolszulfonát, benzoát, hidrogén-karbonát, hidrogén-tartarát, bromid, kalcium-acetát, camsylate, karbonát, klorid, citrát, dihidroklorid, edetát (etilén-diamin-tetraecetsav-só), edisylate, estolate, esylate, fumarát, glucaptate, glukonát, glutamát, glycollylarsanilate, hexil-rezorcinát, hydrabamine, hidrobromid, hidroklorid, hidrox-naftoát, izetionát, laktát, laktobionát, malát, maleát, mandelát, mezilát, metil-bromid, metil-nitrát, metil-szulfát, mukát, napsylate, nitrát, pamoát (embonát), pantotenát, foszfát/difoszfát, poligalakturonát, szalicilát, sztearát, szubacetát, szukcinát, szulfát, tannát, tartarát, teoclate, triethiodide, benzathine, klórprokain, kolin, dietanolamin, etilén-diamin, meglumine, prokain, aluninium, kalcium, lítium, mag-



nézium, kálium, nátrium és cink.

A találmány oltalmi körén belüli gyógyszerészetileg nem elfogadható sók: hidrojodid, perklorát és tetrafluoro-borát.

Gyógyszerészetileg előnyös, elfogadható sók a hidrokloridok, szulfátok és didrogén-tartarátok. A hidroklorid- és szulfát-sók különösen előnyösek.

A készítmény kifejezésbe az aktív komponensnek egy kapszulázó anyaggal, mint hordozóval egy kapszulát adó formulációja is beleértendő, amelyben az aktív komponens (egyéb hordozóval vagy anélkül) egy hordozóval van körülvéve, vagyis társítva. Hasonlóképpen az ostyatokok is ide értendők.

A tabletták, porok, ostyatokok és kapszulák szilárd gyógyszerformákként alkalmazhatók, orális beadásra.

A folyékony gyógyszerkészítmények oldatok, szuszpenziók és emulziók. Folyékony készítmények példáulként említhetők az aktív vegyületek steril vízzel vagy víz-propilén-glikol elegyekkel készített oldatai, amelyek parenterális beadásra alkalmasak. Folyékony készítmények előállíthatók az aktív komponens vizes poli(etilén-glikol) oldatokban való oldásával is.

Orális beadásra alkalmas vizes oldatok készíthetők az aktív komponens vízben való oldásával, és kívánság szerint megfelelő színezőanyagok, ízesítők, stabilizátorok, és sűrítők hozzáadásával. Orális felhasználásra szánt vizes szuszpenziók készíthetők oly módon is, hogy a finom eloszlású aktív komponenst vízben diszpergáljuk valamilyen viszkózus anyaggal, például természetes szintetikus kaucsukokkal, gyantákkal, cellulózzal, metil-cellulózzal, nátrium-(karboxi-metil)-cellulózzal vagy egyéb, a gyógy-



szerek formulázásánál ismert szuszpendáló szerekkel együtt.

A gyógyszerkészítményeket előnyösen dózis-egységekben állítják elő. Ebben a formában a gyógyszerkészítményt az aktív komponst alkalmas mennyiségét tartalmazó egységekben állítjuk elő. Az egység-dózis lehet csomagolt készítmény, a csomagolás a készítmény egységnyi mennyiségeit tartalmazza, például csomagolt tabletták, kapszulák, vagy fiolákban kisserelt porok, illetve ampullák. Az egység-dózis lehet kapszula, ostyatok vagy maga a tabletta vagy ezen csomagolt formák megfelelő mennyisége.

BIOLÓGIAI ÉRTÉKELÉS

In vitro modell

Sejttenyészet

A. Klónozott emberi μ , δ és κ receptorokat és neomicin rezisztenciát kifejező emberi 293S sejteket tenyésztettünk szuszpenzióban 37 °C-on 5% szén-dioxid jelenlétében rázópalackokban, amelyek kalciummentes DMEM-t, 10% FBS-t, 5% BCS-t, 0,1% Pluronic F-68-at és 600 $\mu\text{g/ml}$ geneticint tartalmaztak.

B. Egerek és patkányok agyvelőit megmértük, és jéghideg PBS-ben öblítettük, amely 2,5mM EDTA-t (pH 7,4) tartalmazott. Az agyvelőket ezután egy polytronnal homogenizáltuk 15 másodpercig (egér), illetve 30 másodpercig (patkány) jéghideg lízis pufferban (50 mM Tris, pH 7,0, 2,5 mM EDTA, fenil-metil-szulfonil-fluoriddal, amelyet közvetlenül a felhasználás előtt adtunk 0,5 M DMSO:etanol törzsoldatból vett 0,5 mM-hez).

Membránpreparálás

A sejteket ülepítés után újraszuszpendáltuk lízis pufferban (50 mM Tris, pH 7,0, 2,5 mM EDTA, PMSF-fel, amelyet közvetlenül



a felhasználás előtt adtunk 0,1 M etanos törzsoldatból vett 0,1 mM-hez), jégen inkubáltuk 15 percig, majd polytronnal homogenizáltuk 30 másodpercig. A szuszpenziót maximum 1000 g-nél centrifugáltuk 10 percen át 4 °C-on. A felülúszót jégen eltettük, és a centrifuga-üledéket újra szuszpendáltuk, és centrifugáltuk, mint előzőleg. A két centrifugálás felülúszóját egyesítettük, és maximum 46000 g-nél centrifugáltuk 30 percig. A centrifuga-pogácsát újra szuszpendáltuk hideg Tris pufferben (50 mM Tris/Cl, pH 7,0), és ismét centrifugáltuk. A végső centrifuga-üledéket újra szuszpendáltuk membrán-pufferben (50 mM Tris, 0,32 mM szacharóz, pH 7,0). 1 ml-es alikvot részeket polipropilén csövekben szárazjég/etanolban lefagyasztottunk, és -70 °C-on tartottuk felhasználásig. A fehérje koncentrációkat módosított Lowry-módszerrel, nátrium-dodecil-szulfáttal határoztuk meg.

Kötési vizsgálatok

A membránokat 37 °C-on felengedtük, jégbe hűtöttük, és háromszor áteresztettük egy 25-ös kaliberű tűn, majd kötési pufferral [50 mM Tris, 3 mM MgCl₂, 1 mg/ml BSA (Sigma A-7888), pH 7,4, amelyet egy 0,22 m szűrőn való szűrés után 4 °C-on tároltunk, és amelyhez frissen adtunk 5 µg/ml aprotinint, 10 µM bestatint, 10 µM diprotin-A-t, DTT-t nem] hígítottuk. 100 µl alikvot részeket adtunk 12x75 mm-es jegelt polipropilén csövekbe, amelyek a megfelelő radioligandum 100 µl-ét és 10 µl tesztvegyületet tartalmaztak különböző koncentrációkban. A teljes (TB) és nem-specifikus (NS) kötést 10 µM naloxon távollétében, illetve jelenlétében határoztuk meg. A csöveket örvénykeverővel megkevertük, és inkubáltuk 25 °C-on 60-75 percig, majd a tartal-



mukat vákuummal történő gyors szűrés közben kimostuk csövenként körülbelül 12 ml jéghideg mosó pufferral (50 mM Tris, pH 7,0, 3 mM $MgCl_2$), a szűrés GF/B szűrőn (Whatman) történt, amelyet előzőleg legalább 2 órán át áztattunk 0,1%-os poli(etilén-imin)-ben. A szűrőn maradó radioaktivitást (dpm) egy beta-számlálóval mértük, miután a szűrőket legalább 12 órán át áztattuk 6-7 ml szcintillációs folyadékot tartalmazó mini-fiolákban. Amikor a vizsgálatot 96-os mély vájatú lemezekben végeztük, a szűrés 96-os PEI-be áztatott szűrőkön történt, amelyeket 3x1 ml mosó pufferrel mostunk, és 2 órán át szárítottunk szárítószekrényben 55 °C-on. A szűrőlapok beütésszámaikat egy TopCount-ban (Packard) mértük vájatonként 50 μ l MS-20 szcintillációs folyadék hozzáadása után.

Funkcionális vizsgálatok

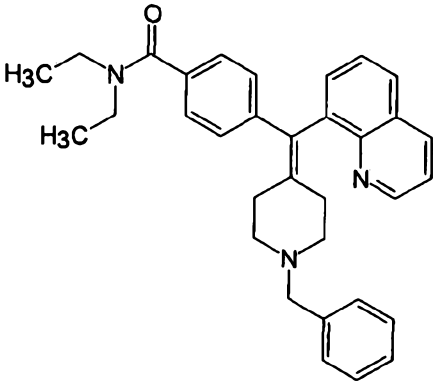
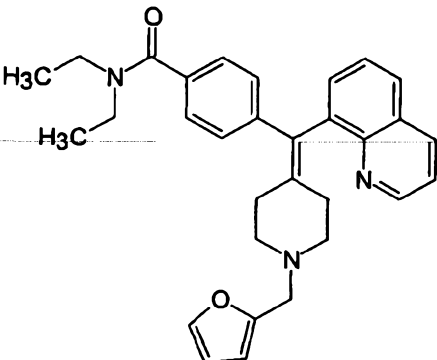
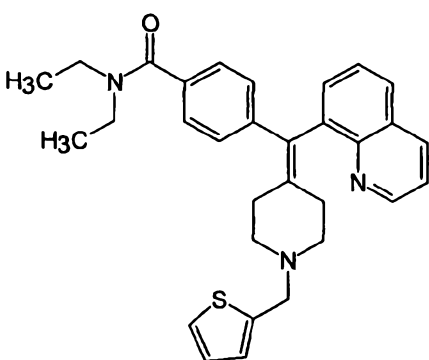
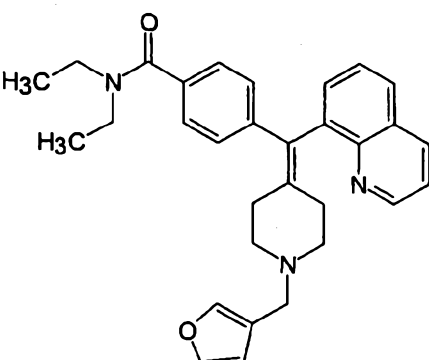
A vegyületek agonista aktivitását úgy mérjük, hogy meghatározzuk, milyen fokban aktiválja a vegyület-receptor komplex a GTP kötését a G-proteinekhez, amelyekhez a receptorok kötődnek. A GTP kötési vizsgálatban a $GTP[\gamma]^{35}S$ kapcsolódik a teszt vegyületekhez és a klónozott humán opioid receptorokat kifejező HEK-293S sejtek membránjaihoz vagy a patkány és egér agyvelő homogenizátumok membránjaihoz. Az agonisták stimulálják a $GTP[\gamma]^{35}S$ kötődését ezekben a membránokban. A vegyületek EC_{50} és E_{max} értékeit a dózis-válasz görbékből határozzuk meg. A dózis-válasz görbének a delta antagonistá naltrexon általi jobbra tolásával igazoljuk, hogy az antagonistá aktivitást a delta receptorok közvetítik.

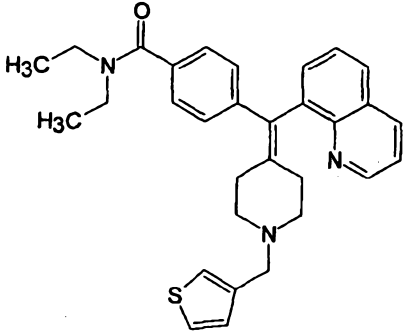
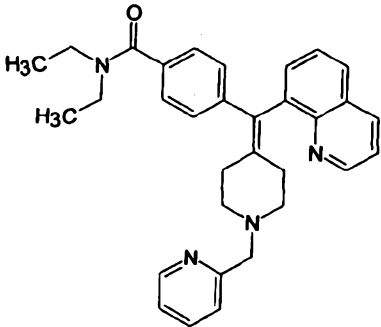
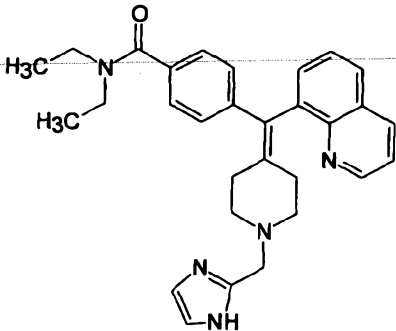
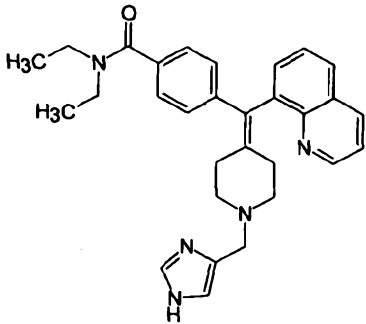
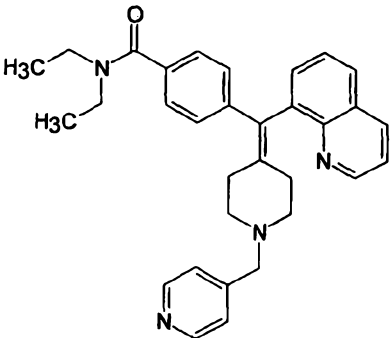
Adat analízis

A specifikus kötést (SB) TB-NS-ben számítottuk, és az SB-t a

különböző teszt vegyületek jelenlétében a kontrol SB százalékában fejeztük ki. Az IC_{50} és a Hill koefficiens (n_H) értékeit a ligandumokra specifikusan kötött radioligandum eltolási logit diagramokból vagy görbeillesztő programokkal számítottuk ki, mint például a Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot, vagy ReceptorFit. A K_i értékeit a Cheng-Prussoff egyenlettel számítottuk ki. Az IC_{50} , K_i és n_H átlagos $\pm$ S.E.M. értékeit a legalább három eltolási görbében tesztelt ligandumokra közöltük. A biológiai adatokat a következő oldalakon, az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat: Biológiai adatok

Példa száma	Molekulaszerkezet	Hdelta		Hdelta		Patkányagy		Egéragy	
		EC50	EC50	%EMax		EC50	%EMax	EC50	%EMax
2		1,08	0,49	90,48		3,88	103,53	3,6	111,62
3		0,727	0,18	102,7		4,29	129,65	8,39	145,68
4		0,762	0,26	98,49		1,85	120,16	3,71	140,12
5		0,404	0,14	99,04		1,05	135,2	2,06	146,91

6		0,549	0,38	122,78	3,45	134,62	4,41	140,21
7		0,563	0,25	97,6	2,32	126,28	2,88	124,31
8		0,381	0,28	110,98	3,84	148,15	4,59	138,38
9		0,808	1,9	100,25	38,34	112,17	59,61	122,69
10		0,765	0,8	118,41	33,5	108,52	37,8	110,11

Receptor telítési vizsgálatok

A radioligandum K_D értékeket úgy határoztuk meg, hogy a kötésvizsgálatokat a sejtmembránokon végeztük a megfelelő radioligandumokkal a becsült K_D 0,2-5-szörös koncentrációinál (10-szeres koncentrációig, ha a kívánt radioligandum mennyiségek lehetségesek). A specifikus radioligandum kötést pmol/mg membrán proteinben fejeztük ki. A K_D és B_{max} egyedi kísérletekből származó értékeit úgy kaptuk meg, a specifikusan kötött (B) és a szabad (F) radioligandum görbéket nem-lineárisan illesztettük egy one-site modell szerint.

A MECHANO-ALLODYNIA MEGHATÁROZÁSA A VON FREY TESZT SEGÍTSÉGÉVEL.

A tesztet 08:00 és 16:00 óra között hajtottuk végre *Chaplan et al. (1994)* szerint. A patkányokat egy plexiüveg ketrecbe helyeztük, amelynek drótháló padozatán keresztül az állat lába hozzáférhető volt, és az állatnak 10-15 perc megszokási időt engedtünk. A tesztelt terület az állat bal hátsó lábának közepe volt, kikerülve a kevésbé érzékeny ujjbegyet. A talpat egy 8-as sorozat von Frey-féle, logaritmikusan növekvő merevségű (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51 és 14,14 g, *Stoelting, Ill., USA*) szőrszállal érintettük. A von Frey-féle szőrszálat alulról, a dróthálón keresztül alkalmaztuk, a talp felületére merőlegesen, megfelelő erővel, hogy enyhén meggörbüljön, és így tartottuk körülbelül 6-8 másodpercig. Pozitív válaszként értékeltük, ha az állat azonnal visszahúzta a lábát. Az állat összerándulása rögtön a szőrszál visszahúzása után ugyancsak pozitív választ jelentett. Az állat járkálása bizonytalan választ jelentett, ilyen esetben a stimulálást megismételtük.



VIZSGÁLAT LEÍRÁSA

Az állatokat az operáció utáni első napon vizsgáltuk az FCA-val kezelt csoport esetében. Az 50%-os visszahúzási küszöböt Dixon (1980) fel-le módszerével határoztuk meg. A vizsgálatot a 2,04 g-os szőrszállal kezdtük, amely a sorozat közepén van. A stimulálást mindig folyamatos sorrendben, növekvő vagy csökkenő irányban végeztük. Ha az elsőnek választott szőrszál hatására nem volt visszahúzási válasz, erősebb stimulálást végeztünk, ha az állat visszahúzta a lábát, az eggyel gyengébb stimulus következett. A módszer szerinti optimális küszöb-számításhoz az 50%-os küszöb közvetlen közelében 6 válaszra van szükség, és ennek a 6 válasznak a számolása az első megváltozott válasznál kezdődik, például a küszöb első keresztezésénél. Olyan esetekben, amikor a küszöb kívül esett a stimulusok tartományán, a 15,14 (normális érzékenység), illetve a 0,41 (maximálisan allodynikus) értéket vettük. A pozitív és negatív válaszokat táblázatba foglaltuk, ahol X = nincs visszahúzás, O = van visszahúzás, és az 50%-os visszahúzási küszöböt a következő képlettel interpoláltuk:

$$50\% \text{ g küszöb} = 10^{(X_f + k_\delta)} / 10000$$

amely képletben X_f = az utolsó alkalmazott von Frey-féle szőrszál értéke logaritmikus egységekben, k = táblázatból vett érték [Chaplan et al., (1984)], a pozitív/negatív válaszokra; és δ = a stimulusok közötti átlagos különbség (logaritmikus egységekben). Itt $\delta = 0,224$.

A von Frey-féle küszöbértékeket a maximális lehetséges hatás százalékára (% MPE) konvertáltuk Chaplan et al., (1984) szerint.

A következő képletet használtuk a % MPE kiszámításához:



$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{vegyülettel mért küszöb (g)} - \text{allodynia küszöb}}{\text{kontroll küszöb (g)} - \text{allodynia küszöb (g)}} \times 100$$

A TESZT VEGYÜLET BEADÁSA

A patkányoknak a teszt vegyületet injekcióban (szubkután, intraperitoneálisan vagy intravénásan) vagy orálisan adtuk be a von Frey teszt előtt, a teszt vegyület beadása és von Frey teszt között eltelt idő a vegyülettől függően változott.

WRITHING-TESZT

Egereknél az intraperitoneálisan beadott ecetsav abdominális összehúzódot idéz elő. Ennek hatására a testük tipikus módon megnyúlik. Analgetikus szerek beadásának hatására ez a mozgás kevésbé gyakran figyelhető meg, és a kiválasztott vegyület potenciálisan jó jelölt lehet.

A Writhing-reflex a következő esetekben tekinthető teljesnek és tipikusnak: az állat nincs mozgásban; hátának alsó része enyhén lesüllyedt, mindkét lábának talpi része látható. Ebben a tesztben a találmány szerinti vegyületek a Writhing-válaszok jelentős gátlását mutatták 1-100 $\mu\text{mol/kg}$ orális beadása esetén.

(i) Oldat készítés

Ecetsav (AcOH): 120 μl ecetsavat adunk 19,88 ml desztillált vízhez, hogy 20 ml végső térfogatú és 0,6% végső koncentrációjú AcOH-t kapjunk. Az oldatot összekeverjük (örvénykeverő) és az injekcióra kész.

Vegyület (hatóanyag): Mindegyik vegyületet a szokásos eljárásokkal állítjuk elő, és a legalkalmasabb hordozó anyagban oldjuk.

(ii) Az oldatok beadása

A vegyületet (hatóanyagot) orálisan, intraperitoneálisan (i.p.), szubkután (s.c.) vagy intravénásan (i.v.) adjuk be 10 ml/kg mennyiségben (az átlagos egér testtömeget figyelembe véve) 20, 30 vagy 40 perccel (a vegyület osztályozása és tulajdonságai szerint) a teszt előtt. Amennyiben a vegyületet centrálisan adjuk be: intraventrikulárisan (i.c.v.) vagy intrathekálisan (i.t.), akkor 5 μ l-t adunk.

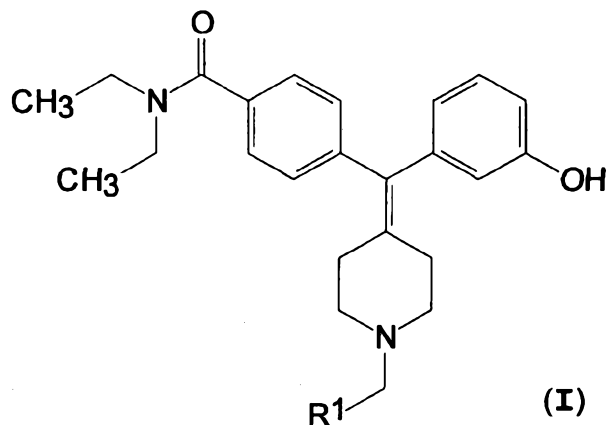
Az ecetsavat intraperitoneálisan (i.p.) adjuk be, két helyen 10 ml/kg mennyiségben (az átlagos egér testtömeget figyelembe véve) közvetlenül a teszt előtt.

(iii) Tesztelés

Az állatot (egert) 20 percen át megfigyeljük, és az események (Writhing-reflex) számát feljegyezzük, majd a kísérlet végén összeállítást készítünk. Az egereket egyéni „cipősdoboz” ketrecben tartjuk, kontakt alommal. Egy időben rendszerint négy egeret figyelünk meg, egy a kontroll állat és négy a hatóanyaggal kezelt.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek — amely képletben

R¹ jelentése a

- (i) fenil-;
- (ii) piridil-;
- (iii) tienil-;
- (iv) furil-;
- (v) imidazolil-;
- (vi) triazolil- és
- (vii) tiazolil-csoportok

közül választható csoport,

amely csoportokban bármelyik R¹ fenilgyűrű vagy bármelyik R¹ heteroaromás gyűrű adott esetben és egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3 szubsztituenszt hordozhat, amely szubsztituens egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, nitro-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoport, továbbá klór-, fluor- bróm- vagy jódatom lehet — és sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben bármelyik R^1 fenilgyűrű vagy bármelyik R^1 heteroaromás gyűrű adott esetben és egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3 szubsztituenszt hordozhat, amely szubsztituens metil-, trifluor-metil-csoport, klór-, fluor- bróm- vagy jódatom lehet.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben bármelyik R^1 fenilgyűrű vagy bármelyik R^1 heteroaromás gyűrű adott esetben és egymástól függetlenül metilcsoporttal lehet szubsztituálva.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése piridil-, tienil- vagy furil-csoport.

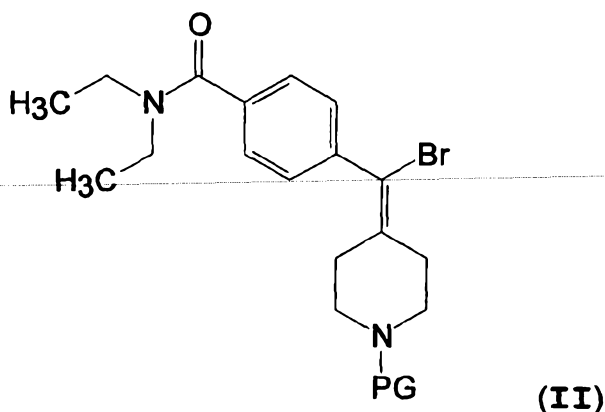
5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek a következők közül:

- N,N-dietil-4-[[(3-hidroxi-fenil)-N-benzil-4-piperidinilidén]-metil]-benzamid;
- N,N-dietil-4-[(3-hidroxi-fenil)-[1-(2-tienil-metil)-4-piperidinilidén]-metil]-benzamid;
- N,N-dietil-4-[(3-hidroxi-fenil)-[1-(3-tienil-metil)-4-piperidinilidén]-metil]-benzamid;
- N,N-dietil-4-[[1-(2-furil-metil)-4-piperidinilidén]-(3-hidroxi-fenil)-metil]-benzamid;
- N,N-dietil-4-[[1-(3-furil-metil)-4-piperidinilidén]-(3-hidroxi-fenil)-metil]-benzamid;
- N,N-dietil-4-[(3-hidroxi-fenil)-[1-(2-piridil-metil)-4-piperidinilidén]-metil]-benzamid;
- N,N-dietil-4-[(3-hidroxi-fenil)-[1-(4-piridil-metil)-4-piperidinilidén]-metil]-benzamid;
- N,N-dietil-4-[(3-hidroxi-fenil)-[1-(1H-imidazol-2-il-metil)-4-piperidinilidén]-metil]-benzamid;

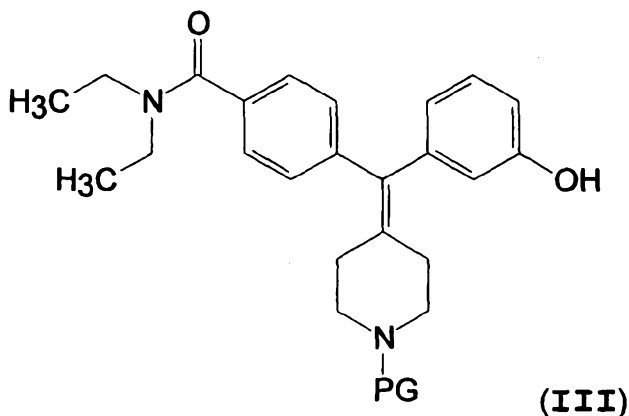
- N,N-dietyl-4-((3-hidroxi-fenil)-[1-(1H-imidazol-4-il-metil)-4-piperidinilidén]-metil)-benzamid; és
- N,N-dietyl-4-((3-hidroxi-fenil)-[1-(1,3-tiazol-2-il-metil)-4-piperidinilidén]-metil)-benzamid.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek hidroklorid, dihidroklorid, szulfát, tartarát, di(trifluor-acetát) és citrát só formájában.

7. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy



általános képletű vegyületet — amely képletben PG egy uretán- vagy benzil-típusú védőcsoport, például terc-butoxi-karbonil-csoport (Boc) — (3-hidroxi-fenil)-boronsavval reagáltatunk palládium katalizátor alkalmazásával, egy bázis jelenlétében, egy



általános képletű vegyületté, amelyről a védőcsoportot a szoká-



sos módon eltávolítjuk, és redukzív körülmények között egy R^1-CHO általános képletű vegyülettel alkilezzük **(I)** általános képletű vegyületté.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek gyógyászatban történő alkalmazásra.

9. A 8. igénypont szerinti vegyületek fájdalomcsillapítás kezelésére.

10. A 8. igénypont szerinti vegyületek gastrointestinális rendellenességek kezelésére.

11. A 8. igénypont szerinti vegyületek gerincsérülések kezelésére.

12. A 8. igénypont szerinti vegyületek a szimpatikus idegrendszer rendellenességeinek kezelésére.

13. Az 1. igénypont szerinti **(I)** általános képletű vegyületek alkalmazása fájdalom, gastrointestinális rendellenességek vagy gerincsérülések kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

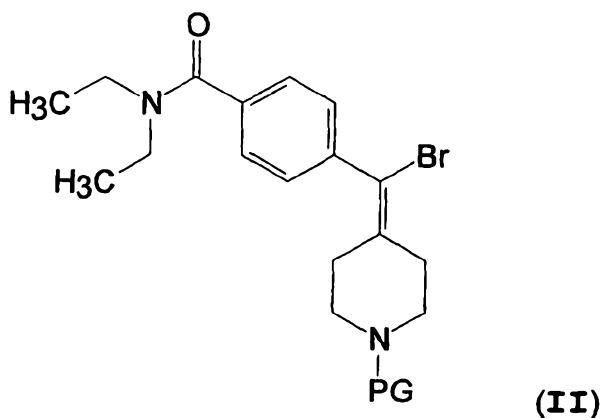
14. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy 1. igénypont szerinti **(I)** általános képletű vegyületet tartalmaz egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval társítva.

15. Eljárás fájdalom kezelésére, azzal jellemezve, hogy a fájdalom kezelésére szoruló betegnek egy 1. igénypont szerinti **(I)** általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adjuk be.

16. Eljárás gastrointestinális rendellenességek kezelésére, azzal jellemezve, hogy a gastrointestinális rendellenességek kezelésére szoruló betegnek egy 1. igénypont szerinti **(I)** általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adjuk be.

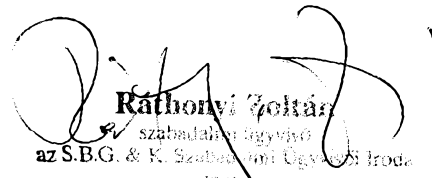
17. Eljárás gerincsérülések kezelésére, azzal jellemezve, hogy a gerincsérülések kezelésére szoruló betegnek egy 1. igény-pont szerinti **(I)** általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adjuk be.

18. A



általános képletű vegyületek, amelyek képletében PG jelentése egy uretán- vagy benzil-típusú védőcsoport.

A meghatalmazott:


Ráthonyi Zoltán
szabadalmi ügyvéd
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvédi Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 115.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

rajz nélkül
2003. 02. 28. PK