

71.274/SZE

4-benzil-piperidin alkilszulfoxid heterociklusok és használatuk  
altípus-szelektív NMDA antagonistaként és  
ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

# KIVONAT

a(ii) általános képletű

A találmány tárgyát 4-benzil-piperidin alkilszulfoxid heterociklusok képezik. A találmány szerinti vegyületek az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor altípusok szelektív antagonistái. A találmány tárgyát képezi továbbá a 4-benzil-piperidin alkilszulfoxid heterociklusok használata neuroprotektív ágensként.

A (II) általános képletű vegyület, vagy ennek sztereoizomerjei vagy gyógyászatilag elfogadható sói, amikben R és R' jelentése egymástól függetlenül az alábbi csoportból választható: hidrogénatom, hidrox-, alkil-csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, karboxaldehyd, aldehyd-amin-, alacsonyabb szénatomszámú alkoxi karbonilmetil-, hidrox alacsony szénatomszámú alkil-, hidrazinokarbonilmetil-, acetamido-, aril-, aralkil-, amino-, halogénezett alkilcsoport, alacsony szénatomszámú alkilamino-csoport vagy alacsony szénatomszámú alkoxi-csoport;

R'' és R''' egymástól függetlenül az alábbi csoportból választható: hidrogénatom, hidrox-, alkil-csoport, halogénatom, aminocsoport, halogénezett alkilcsoport, alacsonyabb szénatomszámú aminocsoport vagy alacsonyabb szénatomszámú alkoxi-csoport;

X jelentése hidrogénatom vagy hidroxicsoport;

Z jelentése  $-\text{CH}_2-$  vagy  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ ;

n értéke 2-4 között van; és

Y jelentése O, NH vagy S.

A találmány tárgya továbbá a (II) általános képlettel vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és azok alkalmazására is kiterjed. A találmány szerinti vegyületeknek egy különösen előnyös használatuk a Parkinson kór kezelése.

PK

70102471

S.B.G. & K.  
Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda  
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323



A2

71.274/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

## 4-benzil-piperidin alkilszulfoxid heterociklusok és használatuk altípus-szelektív NMDA antagonistaként

A jelen találmány tárgyát 4-benzil-piperidin alkilszulfoxid heterociklusok képezik. A jelen találmány szerinti vegyületek az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor altípusok szelektív antagonistái. A jelen találmány tárgyát képezi továbbá a 4-benzil-piperidin alkilszulfoxid heterociklusok használata neuroprotektív ágensként, olyan állapotok kezelésére, mint például a sztrók, az agyi iszkémia, központi idegrendszeri trauma, a látófolt, valamint a retina más degeneratív betegségei, a hipoglikémia, a szorongás, a pszichózis, az asztma, a glaukóma, a CMV retinitisz, a vizelet-visszatartási problémák, a fülzúgás, az aminoglikozid antibiotikumok által indukált halláskárosodás, görcsök, a migrénes fejfájás, a krónikus fájdalom, a depresszió, az opioid tolerancia vagy megvonás, vagy a neurodegeneratív rendellenességek, azaz például a lathyrism nevű betegség, az Alzheimer kór, a Parkinson kór és a Huntington kór. A jelen találmány szerinti vegyületeknek egy különösen előnyben részesített használata a Parkinson kór kezelése.

A 4-benzil-piperidin analógokat, amik jól használhatók altípus-szelektív NMDA receptor antagonistaként, a WO 97/23216 számú PCT nemzetközi szabadalmi bejelentésben

ismertetik. Azonban nem írnak le szulfoxid funkciós csoportokkal rendelkező piperidin analógokat.

A I általános képletű benzilpiperidin származékokat az 5,698,553 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban is ismertetik, amely általános képletben

$R^1$  jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy nitrocsoport,

$R^2$  jelentése benzilcsoport, ami vagy helyettesítve van, vagy nincs helyettesítve az aromás részben, a piperidin gyűrű 2-es, 3-as vagy 4-es pozíciójában, azzal a feltétellel, hogy  $R^2$  nem 4-benzil-csoport, azaz az  $R^2$  nem a piperidin gyűrű 4-es pozíciójában van, ha X jelentése  $-CO-$ , Y és Z jelentése  $-CH_2$  csoport és  $R^1$  jelentése hidrogénatom,

$R^3$  jelentése hidrogénatom vagy A,

X jelentése  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-CO-$  vagy  $-SO_2-$ ,

Y jelentése  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ , vagy egy másik változat szerint  $-CO-$ , ha X jelentése  $-CO-$  és Z jelentése  $-NH-$  vagy  $-NA-$ ,

Z jelentése  $-CH_2-$ ,  $-C(A)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CO-$ ,  $-NH-$ ,  $-NA-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  vagy egy kötés, aholis az X-Y vagy az Y-Z nem  $-O-O-$ ,  $-S-S-$ ,  $-NH-O-$ ,  $-O-NH-$ ,  $-NH-NH-$ ,  $-O-S-$  vagy  $-S-O-$ ,

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

B jelentése oxigénatom vagy hidrogénatom és OH-csoport,



a szénatommal együtt, amihez a B csoport kötődik,

Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom és

n értéke 0, 1 vagy kettő  
valamint ezek sói.

Ezekről a vegyületekről azt állítják, hogy jól használhatók a cerebrovaszkuláris betegségek, az epilepszia, a skizofrénia, az Alzheimer kór, a Parkinson kór vagy a Huntington kór, az agyi iszkémiák vagy infarktusok kezelésében. Altípus szelektivitást azonban nem írtak le, és nem írnak le vagy nem javasolnak szulfoxid funkciós csoporttal rendelkező piperidin analógokat sem

Az excitáns (serkentő) aminosav receptor antagonistákról, amik blokkolják az NMDA receptorokat, felismerték, hogy jól használhatók a rendellenességek kezelésében. Az NMDA receptorok közvetlenül részt vesznek az excitotoxicitás jelenségében, amik számos neurológiai rendellenesség kimenetelének kritikus determinánsa lehetnek. Az NMDA receptor blokkolására reagáló rendellenességek közé tartozik az akut agyi iszkémia (például sztrók vagy agyi trauma), az izomgörcs, a görcsös rendellenességek, a neuropátiás fájdalom és szorongás, és szignifikáns előidéző faktor a krónikus neurodegeneratív rendellenességekben, azaz például a Parkinson kórban [T. Klockgeter, L. Turski: Ann. Neurol. 34, 585-593 (1993)], a humán immundeficiencia vírusához (HIV) kapcsolódó neuronális sérülésben, az amiotróf laterális szklerózisban (ALS), az Alzheimer kórban [P.T. Francis, N.R. Sims, A.W. Procter, D.M. Bowen: J. Neurochem.

60(5), 1598-1604 (1993)] és a Huntington kórban [S. Lipton: TINS 16(12), 527-532 (1993); S.A. Lipton, P.A. Rosenberg: The New England Journal of Medicine 330(9), 613-622 (1994); C.F. Bigge: Biochem. Pharmacol. 45, 1547-1561 (1993), valamint az ezekben idézett publikációk]. Az NMDA receptor antagonisták arra is használhatók, hogy megelőzzék az opiát érzéstelenítésre való toleranciát, vagy segítsék az addiktív drogok megvonási tüneteinek szabályozását (488,959A számú európai szabadalmi bejelentés).

Az első NMDA receptor alegység, az NMDAR1 (NR1) expressziós klónozása Nakanishi laboratóriumában 1991-ben biztosította az első bepillantási lehetőséget az NMDA receptor molekuláris struktúrájába [Nakanishi: Nature 354, 31-37 (1991)]. Van számos más, szerkezetileg rokon alegység (az NMDAR2A-tól az NMDAR2D-ig), amik heteromer komplexben kapcsolódnak az NR1-hez, a receptor funkcionális ioncsatorna komplexét kialakítva [Annu. Rev. Neurosci. 17, 31-108 (1994)]. Az NMDA receptorok molekuláris heterogenitása magában foglalja az altípus-szelektív farmakológiájú ágenseknek a jövőbeni potenciálját.

A természetes NMDA receptorok számos tulajdonsága látható a *Xenopus* oocitákban expresszált rekombináns homomer NR1 receptorokban. Ezeket a tulajdonságokat az NR2 alegységek változtatják meg. A *Xenopus* oocitákban expresszált NMDA receptorokat voltage-clamp módszerrel tanulmányozták, ugyanúgy mint az NMDA receptor alegységeket kódoló mRNS-ek fejlődési és regionális expresszióját. Elektrofiziológias mód-

szereket használtak a vegyületek a *Xenopus* oocitákban expresszált NMDA receptorokra gyakorolt hatásának jellemzésére. A vegyületeket a klónozott patkány NMDA receptorok négy alegység kombinációjában vizsgálták, amik három feltételezett NMDA receptor altípusnak felelnek meg [Moriyoshi és mtsai: *Nature* 354, 31-37 (1991); Monyer és mtsai: *Science* 256, 1217-1221 (1992); Kutsuwada és mtsai: *Nature* 358, 36-41 (1992); Sugihara és mtsai: *Biochemical and Biophysical Research Communications* 185, 826-832 (1992)].

A javított altípus szelektivitású új 4-benzil-piperidineket nagyon várják, főleg a Parkinson kór kezelésében.

A jelen találmány tárgyát a II általános képletű új 4-benzil-piperidin alkilsulfoxid heterociklusok képezik, vagy ezek sztereoizomerjei vagy gyógyászatilag elfogadható sói, amikben R és R' jelentése egymástól függetlenül az alábbi csoportból választható: hidrogénatom, hidrox-, alkil-csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, karboxaldehid, aldehid-amin-, alacsonyabb szénatomszámú alkoxi karbonilmetil-, hidrox alacsony szénatomszámú alkil-, hidrazinokarbonilmetil-, acetamido-, aril-, aralkil-, amino-, halogénezett alkilcsoport, alacsony szénatomszámú alkilamino-csoport vagy alacsony szénatomszámú alkoxi csoport;

R'' és R''' egymástól függetlenül az alábbi csoportból választható: hidrogénatom, hidrox-, alkil-csoport, halogénatom, aminocsoport, halogénezett alkilcsoport, alacsonyabb szénatom-

számú aminocsoport vagy alacsonyabb szénatomszámú alkoxi-  
csoport;

X jelentése hidrogénatom vagy hidroxicsoport;

Z jelentése  $-\text{CH}_2-$  vagy  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ ;

n értéke 2-4 között van; és

Y jelentése O, NH vagy S.

A jelen találmány szerinti vegyületek közé tartoznak a sztereoizomerek, azaz például az enantiomerek, valamint ezek racém elegyei. A jelen találmány szerinti vegyületek egy különösen előnyben részesített enantiomere a (+)-6-{2-[4-(4-fluorobenzil)piperidin-1-il]etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on.

A gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók közé tartoznak a szerves és szervetlen savaddíciós sók, azaz például a hidroklorid-, hidrobromid-, foszfát-, szulfát-, citrát-, laktát-, tartarát-, maleát-, fumarát-, mandelát-, oxalát és acetát-sók.

A halogénatom lehet fluor, klór, bróm vagy jód; a fluort, klórt és brómot részesítjük előnyben.

Az alkil szakkifejezés jelentése egy-hat szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó szénláncú vagy három-hét szénatomot tartalmazó ciklusos csoport, beleértve, anélkül, hogy ezekre korlátoznánk magunkat, a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, t-butil-, pentil-, hexil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexil-csoportot.

Az aril szakkifejezés jelentése monociklusos vagy biciklusos, szénatomokat tartalmazó aromás gyűrűrendszer, ami

lehet helyettesített vagy helyettesítetlen, például, anélkül, hogy ezekre korlátoznánk magunkat, a fenil-, naftil-, vagy hasonló csoportok.

Az aralkil szakkifejezés jelentése bármelyik, az előzőkben definiált alkilcsoport, ami egy vagy több, az előzőkben definiált arilcsoporttal van helyettesítve.

A halogénezett alkilcsoport szakkifejezés jelentése az előzőkben definiált alkilcsoport, egy vagy több, az előzőkben definiált halogénatommal helyettesítve.

Az alacsony szénatomszámú alkilamino szakkifejezés jelentése bármelyik előzőkben definiált alkilcsoport, ami egy aminos csoport helyettesítést tartalmaz.

Az alacsony szénatomszámú alkoxi szakkifejezés jelentése az előzőkben definiált alkilcsoportot tartalmazó alkoxics csoport.

A jelen találmány tárgyát képezi továbbá egy gyógyászati készítmény, ami a jelen találmány szerinti vegyületet tartalmazza olyan mennyiségben, hogy az hatékony legyen az NMDA receptor altípusok szelektív blokkolására reagáló krónikus neurodegeneratív rendellenességek vagy cerebrovaszkuláris rendellenességek kezelésében, valamint tartalmaz egy gyógyászatilag elfogadható hordozót. Az ilyen kezelésre reagáló rendellenességek közé tartozik például az agyi trauma által okozott agyi iszkémia, a sztrók, a hipoglikémia, a szívroham és az operáció; a szorongásos pszichózis; a skizofrénia; a glaukóma; a citomegalovírus szemideghártya-gyulladás; az antibiotikumok által indukált halláskárosodás; az asztma; a vizelet-visszatartási problémák; az

opioid tolerancia vagy megvonás; és a krónikus neurodegeneratív rendellenességek, azaz például a Huntington kór, az ALS, a Parkinson kór, és az Alzheimer kór. A jelen találmány szerinti gyógyászati készítmény használható fájdalomcsökkentőként is a görcsök kezelésében, azaz például az epilepsziában vagy a migrénes fejfájásban. A jelen találmány szerinti gyógyászati készítmény használható fülészeti rendellenességek kezelésére is, például fülzúgás, aminoglikozid antibiotikumok által okozott halláskárosodás és zaj által okozott halláskárosodás. A szembetegségek, azaz például a glaukóma, a citomegalovírus szemideghártya-gyulladás, a korral járó látófolt degeneráció (AMD) és más degeneratív retina betegségek szintén kezelhetők a jelen találmány szerinti gyógyászati készítménnyel.

A jelen találmány szerinti, különösen előnyben részesített készítmény tartalmazza a jelen találmány szerinti vegyületet, dopamin agonistákkal vagy annak prekursoraival, azaz például L-DOPA-val és gyógyászatilag elfogadható hordozóval. A 4-benzilpiperidin alkilszulfoxid heterociklus és az L-DOPA olyan mennyiségben van jelen, hogy azzal hatékonyan lehet kezelni a Parkinson kórt. A jelen találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak más ágenseket is a Parkinson kór kezelésére, azaz például pergolidot, bromokriptint, pramipexolt (mirapast), deprenilt, apomorfint és hasonlókat.

A jelen találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás a N-metil-D-aszpartát receptor altípusok szelektív blokkolására reagáló rendellenességek kezelésére szolgáló eljárás egy olyan

állatban, amelyik ilyen betegségben szenved, azzal jellemezve, hogy a legalább egy, a jelen találmány szerinti vegyületet egységdózis formában adunk be. Egy különösen előnyben részesített megvalósítási mód szerint a Parkinson kórt mind egy 4-benzil-piperidin alkilszulfoxid heterociklussal, mind L-DOPA-val kezeljük.

A jelen találmány szerinti új 4-benzil-piperidin alkilszulfoxid heterociklus szerkezetét a II általános képlettel lehet leírni. Előnyösen Z jelentése  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}''$  jelentése hidrogénatom és  $\text{R}'''$  jelentése hidrogénatom. Még előnyösebb, ha X jelentése hidrogénatom, R jelentése az alábbiak közül választható csoport: hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom vagy alkilcsoport. Még előnyösebb, ha n értéke 2 és Y értéke 0. A jelen találmány szerinti vegyületek NMDA altípus szelektívek, még pontosabban NR1A/2B szelektívek.

A jelen találmány szerinti vegyületek közé például az alábbiak tartoznak: 6-{2-[4-(4-klór-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-etánszulfínil]-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(4-metoxi-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(3,4-diklór-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(2-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-[2-(4-benzil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-etánszulfínil]-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-4-hidroxi-piperidin-

1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-[2-(4-benzoil-piperidin-1-il)-etánszulfínil]-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(2,3-difluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(2,4-difluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(4-trifluormetil-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(2,6-difluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(2,4-diklór-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on; N-(4-{1-[2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-szulfínil)etil]piperidin-4-ilmetil}fenil)acetamid; 6-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-etánszulfínil]-5-klór-3H-benzoxazol-2-on; 5-klór-6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on; (+)-6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on; (-)-6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

A jelen találmány szerinti vegyületek jól használhatók idegkárosodás, neurodegeneratív betegségek és krónikus fájdalom kezelésére vagy megakadályozására. Emellett jól használhatók görcsoldókként, valamint epilepszia és pszichózis kezelésére. Az altípus-szelektív NMDA receptor altípus antagonisták terápiás és mellékhatás profiljainak jelentősen különböznie kell a kevésbé altípus-szelektív NMDA receptor inhibitoroktól. A jelen találmány szerinti altípus-szelektív analógoktól azt várják, hogy ne legyenek más helyekhez, főleg az NMDA receptorhoz kötődő PCP – és glutamát-kötési helyekhez való kötődés által okozott mellékhatásuk, vagy csak nagyon kis mellékhatásuk legyen. Emellett a

különböző NMDA receptor altípusokra való szelektivitás csökkenti a mellékhatásokat, azaz például a szedálást, ami általános a nem-altípus szelektív NMDA receptor antagonisták esetében. A jelen találmány szerinti vegyületekkel hatékonyan lehet kezelni vagy megakadályozni az excitáns aminosavak hiperaktivitásának káros következményeit, azaz például azoknak, ami az NMDA receptor rendszerben játszanak szerepet, megakadályozva a ligandummal kapuzott ioncsatornák megnyitását és lehetővé teszik a  $\text{Ca}^{++}$  beáramlását a neuronokba, ami például iszkémia esetén fordul elő.

A jelen találmány szerinti vegyületekkel kezelhető neurodegeneratív betegségek közé az alábbi csoportból választhatók tartoznak: az Alzheimer kór, az amiotróf laterális szklerózis, a Huntington kór, a Parkinson kór és a Down kór. Különösen előnyös a Parkinson kór kezelése L-DOPA-val való kombinációs terápiával.

A jelen találmány szerinti vegyületek különösen jól használhatók a demenciát eredményező többszörös sztrókhhoz kapcsolódó idegkárosodás kezelésében vagy megakadályozásában. Mivel egy betegnél diagnosztizálták, hogy sztrókban szenved, beadhatjuk a jelen találmány szerinti vegyületeket, hogy enyhítsük a közvetlen iszkémiát, és megakadályozzuk az ismét fellépő sztrókok miatt fellépő neuron-károsodást.

A jelen találmány szerinti vegyületek különösen jól használhatók a sebészeti beavatkozás káros neurológiai következményeinek kezelésében vagy megakadályozásában. Például a koro-

nária bypass műtét megkívánja szív-tüdő berendezések használatát, amik hajlamosak arra, hogy légbuborékokat juttassanak be a keringési rendszerbe, ami bejuthat az agyba. Az ilyen légbuborékok jelenléte megfosztja a szöveteket az oxigéntől, ami anoxiát és iszkémiát eredményez. A jelen találmány szerinti vegyületeknek a sebészeti beavatkozás előtt vagy után való beadása kezeli vagy megakadályozza a kialakuló iszkémiát. Egy előnyben részesített megvalósítási mód szerint a találmány szerinti vegyületeket olyan betegeknek adjuk be, akik kardiopulmonáris bypass műtéten vagy karotid ér belhártya műtéten esnek át.

A jelen találmány szerinti vegyületek jól használhatók lehetnek a krónikus fájdalom kezelésében vagy megakadályozásában. Az ilyen krónikus fájdalom lehet műtét, trauma, fejfájás, arthritis, terminális rák vagy degeneratív betegségek következménye. A fájdalom kezelése mellett a jelen találmány szerinti vegyületektől az is várható, hogy érzéstelenítést indukálnak, általános vagy helyi érzéstelenítést, például sebészet közben.

A szelektív NMDA receptor altípus antagonistáknak és modulátoroknak intraperitoneális vagy intravénás injekciózás után vizsgálhatjuk az *in vivo* görcsoldó aktivitását, számos különböző egér görcsoldó tesztben (hang által kiváltott roham DBA-2 egerekben, maximum elektrosokk roham teszt (MES) vagy NMDA által indukált pusztulás). A vegyületeket vizsgálhatjuk olyan patkányokban végzett gyógyszer-diszkriminációs tesztekben, amely patkányok arra vannak kiképezve, hogy megkülönböztessék a

PCP-t a sóoldattól. Az várható, hogy egy ilyen eredmény azt sugallja, hogy a jelen találmány szerinti NMDA receptor altípus antagonisták nem mutatnak PCP-szerű viselkedési mellékhatást, amik általánosak az NMDA-csatorna gátlóinál, azaz például az MK-801-nél és a PCP-nél, vagy a kompetitív NMDA antagonistáknál, azaz például a CGS 19755-nél.

A szelektív NMDA receptor altípus antagonistáktól azt is várják, hogy *in vivo* hatékony aktivitást mutatnak intraperitoneális vagy intravénás injekciózás után, ami azt sugallja, hogy ezek a vegyületek képesek áthatolni a vér/agy gáton.

A glutamát megnövekedett szintjét kapcsolatba hozzák a glaukómával. Emellett azt is leírták már, hogy a glaukóma kezelése, főleg a retina ganglionsejtjeinek megvédése úgy érhető el, ha egy betegnek egy olyan anyagot adunk be, ami olyan koncentrációban képes csökkenteni a glutamát által indukált excitotoxicitást, ami hatékonyan képes csökkenteni az excitotoxicitást (lásd WO94/13275). Tehát a jelen találmány szerinti vegyületektől, amiktől az várható, hogy átlépnek a vér-retina gáton, az is várható, hogy jól használhatók a glaukóma kezelésében. A jelen találmány tárgya előnyösen olyan betegek kezelése, akik primer nyílt látószögű glaukómában, krónikus zárt látószögű glaukómában, pszeudo-leválásban, vagy más típusú glaukómában vagy okuláris hipertenzióban szenvednek. A vegyületet előnyösen hosszú ideig adjuk be (azaz legalább hat hónapig, előnyösen legalább egy évig), függetlenül a beteg intraokuláris nyomásának a kezelés során való megváltozásától.

A jelen találmány szerinti vegyületek emellett jól használhatók a citomegalovírus szemideghártya-gyulladás kezelésében, különösen antivirális ágensekkel kombinálva. A citomegalovírus a ganglionsejt-réteget érinti, ami magasabb glutamát-szintet eredményezhet, így az NMDA receptor antagonisták képesek blokkolni a szemideghártya-gyulladást, blokkolva a magas glutamát-szintek toxikus hatását. A jelen találmány szerinti vegyületek emellett más szembetegségek kezelésében is felhasználhatók lehetnek, azaz például az AMD-ben, vagy más retinális degeneratív betegségekben.

Az aminoglikozid antibiotikumokat sikeresen használták súlyos Gram-negatív bakteriális fertőzések kezelésében. Azonban az ezekkel az antibiotikumokkal végzett hosszú idejű kezelés a belső fülben levő hallásérzékelő sejtek károsodását eredményezi, ennek következtében állandó halláskárosodást okoz. Basile és munkatársai legfrissebb vizsgálatai [Basile és mtsai: *Nature Medicine* 2, 1338-1344 (1996)] azt mutatják, hogy az aminoglikozid a glutamát excitotoxicitásának poliamin-szerű fokozódását okozza, az NMDA receptorral való kölcsönhatása révén. Tehát a jelen találmány szerinti, NMDA receptor antagonisták aktivitással rendelkező vegyületek jól használhatók az antibiotikum által indukált halláskárosodás megelőzésében, a receptorral való kölcsönhatásuk antagonizálásával. A jelen találmány szerinti vegyületek emellett jól használhatók lehetnek más fülészeti betegségek, azaz például a fülzúgás és hang által indukált halláskárosodás kezelésében.

A jelen találmány szerinti vegyületek jól használhatók fejfájás, főleg a migrénes fejfájás kezelésében. A migrénes roham alatt egy érzékelési zavar, ami egyedi változásokat okoz a véráramlásban, jellemző migrénes aurák kifejlődését eredményezi. Mivel ezt az egyedi jelenséget Leaó állatkísérletekben megismételte, kortikális szétszóródó depressziós (CSD) állatokkal [Leaó, A.A.P.J.: Neurophysiol. 7, 359-390 (1944)], ezért a CSD-t fontos jelenségnek tartják az aurás migrén patofiziológiájában [Tepley és mtsai; In: Biomagnetism, 327-330. old., szerk.: S. Williamson, L. Kaufmann. Plenum Press, New York (1990)]. A CSD az elektromos aktivitás ideiglenes változásának terjedésével (2-6 mm/s) áll kapcsolatban, ami az agy ion hemosztázisának, az excitáns aminosavaknak a neuronokból való kiáramlásával és a fokozott energia metabolizmussal áll kapcsolatban [Lauritzen, M.: Acta Neurol. Scand. 76 (Suppl. 113), 4-40 (1987)]. Igazolták, hogy a CSD iniciálása számos különböző állatban, beleértve az embereket is, magában foglalja a glutamát felszabadulását, és NMDA-val indítható be [Curtis és mtsai: Nature 191, 1010-1011 (1961); Lauritzen és mtsai: Brain Res. 475, 317-327 (1988)]. Az altípus-szelektív NMDA receptorok terápiásan jól használhatók a migrénes fejfájásban, mivel várhatóan kisebbek a mellékhatásaik, emellett képesek átjutni a vér-agy gáton és szisztémásan hozzáférhetők.

A hólyag aktivitását a szakrális (keresztcsonti) gerincvelő paraszimpatikus preganglionos neuronjai szabályozzák [DeGroat és mtsai: J. Auton. Nerv. Sys. 3, 135-160 (1981)]. Emberekben

kimutatták, hogy az NMDA receptoroknak a gerincvelőben a legnagyobb sűrűsége a szakrális szinten van, beleértve azokat a területeket, amik feltételezhetően tartalmazhatják a hólyag paraszimpatikus preganglionos neuronjait [Shaw és mtsai: Brain Research 539, 164-168 (1991)]. Mivel az NMDA receptorok izgató természetűek, ezeknek a receptoroknak a farmakológiai blokkolása elnyomja a hólyag aktivitását. Kimutatták, hogy az MK801 nem-kompetitív NMDA receptor antagonistá növelte a vizezés gyakoriságát patkányokban [Vera és Nadelhaft: Neuroscience Letters 134, 135-138 (1991)]. Emellett a kompetitív NMDA receptor antagonistákról kimutatták, hogy a hólyag és a húgycső záróizom aktivitásának dóziszfüggő gátlását okozza (5,192,751 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás). Emellett az várható, hogy az altípus-szelektív NMDA receptor antagonisták hatékonyak a vizelet-visszatartás kezelésében, amit a receptor-csatorna aktivitás modulációja közvetít.

Az MK801 nem-kompetitív NMDA receptor antagonistáról kimutatták, hogy a szorongás számos állatmodelljében hatékonyak, amiknek magas a prediktív erejük a humán szorongásra vonatkoztatva [Clineschmidt, B.V. és mtsai: Drug. Dev. Res. 2, 147-163 (1982)]. Emellett az NMDA receptor glicin site antagonistákról kimutatták, hogy hatékonyak a patkány potenciált riasztási tesztben [Anthony, E.W.: Eur. J. Pharmacol. 250, 317-324 (1993)], valamint számos más állati anxiolitikus modellben [Winslow, J. és mtsai: Eur. J. Pharmacol. 190, 11-22 (1990); Dunn, R. és mtsai: Eur. J. Pharmacol. 214, 207-214 (1992);

Kehne, J.H. és mtsai: Eur. J. Pharmacol. 193, 283-214 (1981)]. A glicin-site antagonistákról, a (+) HA-966-ról és az 5,7-diklórkinnurensavról kiderült, hogy szelektíven antagonizálják a d-amfetamin által indukált serkentést, ha a patkány nucleus accumbens-ébe injekciózzuk, és nem a striatumba [Hutson, P.H. és mtsai: Br. J. Pharmacol., 103, 2037-2044 (1991)]. Érdekes, hogy a (+) HA-966-ról is kiderült, hogy blokkolja a PCP és az MK801 által indukált viselkedési zavart [Bristow, L.J. és mtsai: Br. J. Pharmacol. 108, 1156-1163 (1993)]. Ezek a megfigyelések azt sugallják, hogy az NMDA receptor-csatorna modulátorok, de a csatorna-blokkolók nem, potenciálisan használhatók atipikus neuroleptikumokként.

Kimutatták, hogy a Parkinson kór egy állatmodelljében – MPP<sup>+</sup> vagy a dopaminerg neuronok metamfetaminnal indukált károsodása – gátolható NMDA receptor antagonistákkal [Rojas és mtsai: Drug. Dev. Res. 29, 222-226 (1993); Sonella és mtsai: Science 243, 398-400 (1989)]. Emellett az NMDR receptor antagonistákról kimutatták, hogy gátolják a haloperidollal indukált katalepsiát [Schmidt, W.J. és mtsai: Amino Acids 1, 225-237 (1991)], növelik az aktivitást azokban a rágcsőkből, amikben kimerítették a monoaminokat [Carlsson és mtsai: Trends Neurosci. 13, 272-276 (1990)], és patkányokban növelik az ipszi-laterális rotációt unilaterális substantia nigra lézió után [Snell, L.D. és mtsai: J. Pharmacol. Exp. Ther. 235, 50-57 (1985)]. Emellett vannak a Parkinson kórnak kísérleti állatmodelljei is. Az állatokon végzett vizsgálatokban az amantidin és memantin anti-

parkinson ágensek anti-parkinson-szerű aktivitást mutattak, az NMDA receptor antagonizmust eredményező plazma-szinteken [Danysz, W. és mtsai: J. Neural Trans. 7, 155-166 (1994)]. Ezért tehát lehetséges, hogy ezek az anti-parkinson ágensek terápiásan egy NMDA receptor antagonizmusán keresztül hatnak. Ennek következtében az NMDA receptor aktivitás egyensúlya fontos lehet a parkinsonos tünetek megjelenéséhez kötődő extrapiramidális funkció szabályozása szempontjából.

A gyógyítás területén jól ismert az opiátok, azaz például a morfin használata a fájdalom csillapítására. (A továbbiakban az „opiátok” szakkifejezés jelentése az ópium minden készítménye vagy származéka, főleg a benne természetes körülmények között előforduló, körülbelül húsz alkaloid, azaz például a morfin, a noscapine, a kodein, a papaverin és a thebain, valamint ezek származékai. A folyamatos használat során sajnos a testben tolerancia alakul ki az opiátokkal szemben, és ezért a folyamatos fájdalom-enyhítés eléréséhez egyre nagyobb dózisokat kell használni. A tolerancia mind akut, mind krónikus morfin-beadás után kialakul [Kornetsky és mtsai: Science 162, 1011-1012 (1968); Way és mtsai: J. Pharmacol. Exp. Ther. 198, 318-329 (1976); Lutfy és mtsai: J. Pharmacol. Exp. Ther. 256, 575-580 (1991)]. Ez önmagában is ártalmas lehet a beteg egészségére. Emellett eljőhet az az idő is, amikor a tolerancia lényegében teljes, és a gyógyszer fájdalom-csillapító hatásai már nem érvényesülnek. Emellett a morfin nagyobb dózisainak beadása légzés-gyengülést okozhat, aminek következtében a betegnek

leállhat a légzése. A kutatás aktív területe olyan alternatív gyógyszer-hatóanyagok keresése, amik csillapítják a fájdalmat, anélkül hogy tolerancia fejlődne ki, vagy járulékos terápiaként, amivel a toleranciát blokkolni lehet, anélkül hogy zavarnánk a fájdalomcsillapítást.

A legfrissebb vizsgálatok azt sugallják, hogy az NMDA receptornak szabályozó szerepe van a morfin toleranciában [Trujillo és mtsai: *Science* 251, 85-87 (1991); Marek és mtsai: *Brain Res.* 547, 77-81 (1991); Tiseo és mtsai: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 264, 1090-1096 (1993); Lutfy és mtsai: *Brain Res.* 616, 83-88 (1993); Herman és mtsai: *Neuropsychopharmacology* 12, 269-294 (1995)]. Emellett azt is leírták, hogy az NMDA receptor antagonisták jól használhatók az opioid tolerancia és az opioid megvonás néhány tünetének gátlására. Tehát a jelen találmány tárgyát képezi továbbá az előzőekben ismertetett vegyületek beadása az opiát tolerancia gátlására, valamint az opiát megvonás tüneteinek kezelésére vagy enyhítésére, az NMDA receptorhoz kapcsolódó glicin ko-agonista site blokkolásával.

Azt javasolták, hogy a perifériális NMDA receptor aktiválása fontos mechanizmusa lehet a hörgő asztmában megjelenő légúti gyulladásnak és hiper-reaktivitásnak [Said, S.J.: *Trends in Pharmaceutical Science* 20, 132-134 (1999)]. Leírták, hogy ez megmagyarázhatja azokat a megfigyeléseket, hogy akut asztmás rohamokat indíthat be a glutamátot tartalmazó élelmiszer és a ketaminnak az a képessége, hogy ellazítja a légutak sima-izmait, valószínűleg a ketamin NMDA receptor-blokkoló aktivitása követ-

keztében. Tehát a jelen találmány szerinti vegyületek jól használhatók az asztma kezelésében.

Tehát a jelen találmány tárgyát olyan vegyületek képezik, amiknek nagy az affinitásuk egy bizonyos NMDA receptor altípushoz, és kicsi az affinitásuk más helyekhez, azaz például a dopamin és más katekolamin receptorokhoz. A jelen találmány szerint az egy bizonyos NMDA alegységhez erősen kötődő vegyületek  $IC_{50}$  értéke körülbelül  $100\ \mu M$  vagy kisebb egy NMDA alegység kötési vizsgálatban. A jelen találmány szerinti vegyületeknek a szelektív alegység  $IC_{50}$  értéke előnyösen  $10mM$  vagy kevesebb. Az a legelőnyösebb, ha a jelen találmány szerinti vegyületek szelektív alegység  $IC_{50}$  értéke körülbelül  $1,0\ \mu M$  vagy kisebb.

A jelen találmány oltalmi körébe tartozó készítmények közé tartozik az összes olyan készítmény, amiben a jelen találmány szerinti vegyületek olyan mennyiségben találhatók meg, hogy elérik a megcélzott hatást. Bár az egyedi igények változnak, az egyes komponensek hatékony mennyisége optimális tartományának meghatározása a szakterületen jártas szakember számára rutinfeladat. Tipikus esetben a vegyületeket az emlősöknek, azaz például az embereknek be lehet adni orálisan,  $0,0025-50\ mg/kg$  napi dózisban, vagy gyógyászatilag elfogadható sójának egy ezzel ekvivalens mennyiségében, a szorongásos rendellenesség miatt kezelendő emlős testsúlykg-jára számítva, amely szorongásos rendellenesség lehet általános szorongásos rendellenesség, fóbiás rendellenesség, kényszeres megrögzött rendellenesség, pánik

rendellenesség és poszt-traumatikus stressz rendellenességek. Előnyösen körülbelül 0,01-10 mg/kg-ot adunk be orálisan, hogy kezeljük vagy megelőzzük az ilyen rendellenességeket, vagy a skizofréniát vagy más pszichózisokat. Az intramuszkuláris injekcióhoz a dózis körülbelül fele az orális dózisnak. Például a szorongás kezelésére vagy megelőzésére a megfelelő dózis körülbelül 0,0025-15 mg/kg, és legelőnyösebben körülbelül 0,01-10 mg/kg.

Az iszkémia, agyi és gerincvelő trauma, hipoxia, hipoglikémia és műtét esetében fellépő idegkárosodás kezelési vagy megelőzési eljárásában, a glaukóma vagy vizelet-visszatartási problémák kezelésében vagy megelőzésében, valamint az Alzheimer kór, amiotróf laterális szklerózis, Huntington kór, Parkinson kór és Down-kór kezelésében, vagy olyan betegség kezelésében, amiben a rendellenesség patofiziológiája magában foglalja az excitáns aminosavak vagy az NMDA receptor-ioncsatornához kapcsolódó neurotoxicitás hiperaktivitását, a találmány szerinti gyógyászati készítmények tartalmazhatják a jelen találmány szerinti vegyületeket, a testsúlykg-ra számítva körülbelül 0,01-50 mg/kg egységdózis szinten, vagy a gyógyászatilag elfogadható sójának ezzel ekvivalens mennyisége, vagy akut intravénás injekció, intravénás infúzió formájában, vagy naponta 1-4-szer beadva. Ha krónikus fájdalom vagy migrénes fejfájás kezelésére, asztma kezelésére vagy megelőzésére, fájdalomcsillapítás indukálására, görcsök, azaz például epilepsziás görcsök kezelésére vagy megelőzésére, depresszió kezelésére, opiát tolerancia kezelésére vagy megelőzésére, opiát megvonás tüneteinek keze-

lésére használjuk a jelen találmány szerinti vegyületeket, akkor testsúlykg-ra számítva körülbelül 0,01-50 mg/kg egységdózis szinten, vagy a gyógyászatilag elfogadható sójának ezzel ekvivalens mennyiségében naponta 1-4-szer adhatjuk be. Az természetesen nyilvánvaló, hogy a pontos kezelési szint függ a kezelendő állat, azaz például emberi lény egyedi esettörténetétől. A pontos kezelési szintet a szakterületen jártas szakember indokolatlan kísérletezés nélkül meghatározhatja.

Az orális egységdózis körülbelül 0,01-50 mg-ot, előnyösen körülbelül 0,1-10 mg-ot tartalmaz a vegyületből. Az egységdózsist beadhatjuk naponta egyszer vagy többször, egy vagy több tabletta formájában, amik körülbelül 0,1-10, előnyösen körülbelül 0,25-50 mg-ot tartalmaznak a vegyületből vagy szolvátjaiból.

Amellett, hogy a vegyületet nyers kémiai anyag formájában adjuk be, a találmány szerinti vegyületeket beadhatjuk egy gyógyászati készítmény formájában, ami megfelelő, gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz, amiben vannak töltőanyagok és segédanyagok, amik megkönnyítik a vegyületek gyógyászatilag használható készítményekké való feldolgozását. A készítmények, főleg azok a készítmények, amiket orálisan lehet beadni, és a beadás előnyben részesített típusában lehet felhasználni, azaz például a tabletták, dragsék és kapszulák, valamint a rektálisan beadható készítmények, azaz kúpok, valamint a megfelelő oldatok az injekció vagy orális beadási formához, előnyösen körülbelül 0,01-99 százalékot, előnyösebben körülbelül 0,25-75 százalékot tartalmaznak az aktív vegyület(ek)ből, a töltőanyaggal együtt.



A jelen találmány oltalmi körébe tartoznak még a jelen találmány szerinti vegyületek nem-toxikus, gyógyászatilag elfogadható sói is. A savaddíciós sókat úgy állítjuk elő, hogy az adott, jelen találmány szerinti szelektív NMDA receptor altípus antagónista oldatát egy gyógyászatilag elfogadható nem-toxikus sav, azaz például sósav, fumársav, maleinsav, borostyánkősav, ecetsav, citromsav, borkősav, szénsav, foszforsav, oxálsav és hasonló oldatával keverjük össze.

A jelen találmány szerinti gyógyászati készítményeket bármilyen állatnak beadhatjuk, ami a találmány szerinti vegyület jótékony hatással van. Ezek közül az állatok közül a legfontosabbak az emlősök, azaz például az emberek, bár szándékaink szerint a találmány nem erre korlátozott.

A jelen találmány szerinti gyógyászati készítményeket bármilyen olyan módon beadhatjuk, ami eléri a megcélzott hatást. A beadás lehet például parenterális, szubkután, intravénás, intramuszkuláris, intraperitoneális, transzdermális vagy bukkális (szájüregen keresztül). Egy másik változat szerint, vagy ezzel egyidőben a beadás lehet orális is. A beadott dózis nagysága függ a beteg korától, egészségi állapotától és testsúlyától, az egyidőben alkalmazott kezeléstől, ha van ilyen egyáltalán, a kezelés gyakoriságától, valamint a kívánt hatás természetétől.

A jelen találmány szerinti gyógyászati készítményeket önmagában ismert módon állíthatjuk elő, azaz például hagyományos keveréssel, granulálással, drazsé-készítéssel, oldással vagy liofilezési eljárással. Így az orális alkalmazásra szánt gyógyászati



készítményeket úgy kaphatjuk meg, hogy az aktív vegyületeket szilárd töltőanyagokkal kombináljuk, adott esetben a kapott keveréket elporítva és a granulátumok keverékét feldolgozva, majd megfelelő segédanyagokat hozzáadva, ha ez kívánatos vagy szükséges, hogy tablettákat vagy drazsé-magokat kapjunk.

A megfelelő töltőanyagok, főleg töltetek, azaz például a szacharidok, például a laktóz vagy a szacharóz, mannit vagy szorbit, cellulóz készítmények és/vagy kalcium-foszfátok, például a trikálcium-foszfát vagy kalcium-hidrogén-foszfát, valamint a kötőanyagok, azaz például a keményítő-pasza, például a kukorica keményítő, búza keményítő, rizs keményítő, burgonya keményítő, zselatin, tragantmészga, metilcellulóz, hidroxipropil-metilcellulóz, nátrium-karboximetilcellulóz és/vagy polivinil-pirrolidon lehetnek. Ha szükséges, akkor dezintegráló ágenseket is hozzáadhatunk, azaz például az előzőekben említett keményítőket, és karboximetilkeményítőt, keresztkötéses polivinil-pirrolidont, agart vagy alginsavat vagy ezek sóit, azaz például a nátrium-alginátot. A kiegészítő anyagok közé tartoznak, korlátozás nélkül, az áramlást szabályozó ágensek és kenőanyagok, például a szilikát, talkum, sztearinsav vagy ezek sói, azaz például a magnézium-sztearát vagy kalcium-sztearát. A drazsémagokat megfelelő borítással látjuk el, amik ha szükséges, akkor ellenállnak a gyomornedveknek. Erre a célra tömény szacharóz oldatok használhatók, amik adott esetben gumiarábikumot, talkumot, polivinil-pirrolidont, polietilén-glikol és/vagy titándioxidot, lakkoldatokat és megfelelő szerves oldószereket vagy oldószer-



keverékeket tartalmaznak. Ahhoz, hogy a gyomornedveknek ellenálló bevonatokat hozzunk létre, a megfelelő cellulóz-készítmények, azaz például az acetil-cellulóz ftalát oldatai használhatók. Festékanyagokat vagy pigmenteket adhatunk a tablettákhoz vagy drazsé-bevonatokhoz, például azonosítás céljából, vagy azért, hogy az aktív vegyület dózisainak kombinációit jellemezzük.

Más, orálisan használható gyógyászati készítmények közé tartoznak a zselatinból készített „push-fit” kapszulák, valamint a zselatinból és lágyítószerből, azaz például glicerinnél vagy szorbitból készített lágy, lezárt kapszulák. A push-fit kapszulák tartalmazhatják az aktív hatóanyagokat granulátum formájában, amiket töltőanyagokkal, azaz például laktózzal, kötőanyagokkal, azaz például keményítővel és/vagy csúsztató anyagokkal, azaz például talkummal vagy magnéziummal, és adott esetben stabilizáló szerekkel keverünk össze. A lágy kapszulákban az aktív hatóanyagokat előnyösen megfelelő folyadékokban, azaz például zsírolajokban vagy folyékony paraffinban oldjuk. Emellett stabilizálószerek is használhatók.

A rektálisan használható lehetséges gyógyászati készítmények közé tartoznak például a kúpok, amik egy vagy több aktív hatóanyagnak egy kúp alapanyaggal való kombinációját tartalmazzák. A megfelelő kúp alapanyagok például a természetes vagy szintetikus trigliceridek, vagy paraffin szénhidrogének. Emellett az is lehetséges, hogy zselatinból készített rektális kapszulákat használjunk, amik az aktív hatóanyagnak egy alappal

való kombinációját tartalmazzák. A lehetséges alapanyagok közé tartoznak például a folyékony trigliceridek, a polietilén-glikolok vagy paraffin szénhidrogének.

A parenterális beadáshoz használható megfelelő készítmények közé tartoznak az aktív hatóanyagok vízoldható formáinak vizes oldatai, azaz például a vízoldható sók és lúgos oldatok. Emellett az aktív hatóanyagoknak a szuszpenzióit megfelelő olajos injekciós szuszpenzió formájában is beadhatjuk. A megfelelő lipofil oldószerek vagy hordozók közé tartoznak a zsírolajok, például a szezámolaj, vagy a szintetikus zsírsav-észterek, azaz például az etil-oleát vagy a trigliceridek vagy a polietilén-glikol-400 (az anyagok oldódnak a polietilén-glikol-400-ban). A vizes injekciós szuszpenziók tartalmazhatnak olyan anyagokat, amik megnövelik a szuszpenzió viszkozitását, ilyen például a nátrium-karboximetilcellulóz, a szorbit és/vagy a dextrán. A szuszpenzió adott esetben tartalmazhat stabilizálószereket is.

Az NMDA alegység kötőhelyek *in vitro* jellemzése nehéz, mivel nincsenek szelektív gyógyszer-ligandumok. Így a jelen találmány szerinti vegyületek arra is használhatók, hogy jellemezzük az NMDA alegységeket és megoszlásukat. A jelen találmány szerint különösen előnyben részesített altípus-szelektív NMDA receptor antagonisták, amik erre a célra használhatók, a radioaktív izotóppal jelzett származékok, azaz azok, amikben egy vagy több atomot  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  vagy  $^{18}\text{F}$  atommal helyettesítettünk.



Az alábbi példákat a jelen találmány bizonyos előnyben részesített megvalósítási módjainak az illusztrálására használjuk, és nem tekinthetők a jelen találmány korlátozásának.

1. Példa

6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on

A lépés: A 4-(4-fluorbenzil)-1-piperidinetántiol készítése

5,9 g (30,5 mmol) 4-(4-fluor-benzil)-piperidin és 4,8 g (32 mmol) etil 2-merkaptóetil karbonát keverékét 250 ml toluolban refluxáltatjuk 18 óra hosszat, nitrogén-atmoszférában. A toluolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, majd a kapott olajat tisztítás nélkül használjuk a következő lépésben.

B lépés: 5-[2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil]-2-nitroanizol készítése

7,7 g (30,4 mmol) 4-(4-fluorbenzil)-1-piperidinetántiol, 7 g (30,4 mmol) 5-bróm-2-nitroanizol és 4,8 g (35 mmol)  $K_2CO_3$  keverékét 250 ml acetonitrilben 18 óra hosszat nitrogén alatt refluxáltatjuk. Miután a keverék lehűlt, a sókat szűréssel eltávolítjuk, és a szűrletet olajjába töményítjük. A vegyületek kromatográfiával tisztítjuk, így kapunk 6 g olajat.

C lépés: 5-[2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil]-2-nitrofenol készítése

6 g 5-[2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil]-2-nitroanizolt 2,5 óra hosszat refluxáltatunk 48%-os hidrogénbromidban, majd a hidrogénbromidot ledesztilláljuk, és a maradékot kirázással megosztjuk 200-200 ml 1 mól/l  $Na_2CO_3$  és kloroform

között. A szerves fázist megszárítjuk, majd szilárd anyaggá töményítjük. Etiléterben való elmorzsolással 4,3 g 5-[2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfanil]-2-nitrofenolt kapunk, olvadáspontja 130-133 °C.

D lépés: 6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfanil}-3H-benzoxazol-2-on készítése

0,62 g (1,59 mmol) 5-[2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfanil]-2-nitrofenolt oldunk 100 ml 50:50 arányú tetrahidrofurán-metanol elegyben. 0,5 g Raney nikkelt adunk hozzá, majd a reakcióelegyet 2 óra hosszat hidrogénezzük 13,8 kPa nyomáson. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk, így kapjuk az aminofenolt, amit azonnal felhasználunk. Az 1,59 mmol aminofenolt 0,5 g (3 mmol) 1,1'-karbonildiimidazollal kezeljük 100 ml tetrahidrofuránban, majd 18 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószer eltávolítása és a maradék szilikagélen való kromatográfiával való tisztítása után, aminek során az eluáláshoz 5% 1 N metanolos ammónia kloroformos oldatát használjuk, kapjuk a nyersterméket. Az etiléterben végzett eldörzsöléssel 0,42 g 6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfanil}-3H-benzoxazol-2-on-t kapunk, olvadáspontja 179 °C.

E lépés: 6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on előállítása

1,80 g (4,55 mmol) 6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on 120 ml jégcetben készített oldatát 1 ml 30%-os hidrogénperoxiddal (9 mmol) kezeljük, majd 18 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertetjük. Miután megbizonyosodtunk róla, hogy nem maradt vissza peroxid, a reakcióelegyet csökkentett nyomáson töményítjük, majd a maradékot vizes ammóniával semlegesítjük. A kapott szilárd anyagot szűréssel kinyerjük, megszáritjuk, majd szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást 20% 2N metanolos ammónia kloroformos oldatával eluáljuk. A homogén frakciókat egyesítjük, szilárd anyaggá töményítjük, majd etiléterben eldörzsölve 1,25 g 6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on-t kapunk, olvadáspontja 202-204 °C.

## 2. Példa

### 6-{2-[4-(4-klór-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on előállítása

A címben szereplő vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-(4-klór-benzil)-piperidin-t használunk (olvadáspont 213-214 °C).

### 3. Példa

#### 6-{2-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on előállítása

A címben szereplő vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-(4-metil-benzil)-piperidin-t használunk (olvadáspont 177-179 °C).

### 4. Példa

#### 6-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-etánszulfonil]-3H-benzoxazol-2-on előállítása

A címben szereplő vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-benzil-piperidin-t használunk (olvadáspont 176-178 °C).

### 5. Példa

#### 6-{2-[4-(4-metoxi-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on előállítása

A címben szereplő vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-(4-metoxi-benzil)-piperidin-t használunk (olvadáspont 169-170 °C).

### 6. Példa

#### 6-{2-[4-(3,4-diklór-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on előállítása

A címben szereplő vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-(3,4-diklór-benzil)-piperidin-t használunk (olvadáspont 189-191 °C).

### 7. Példa

#### 6-{2-[4-(2-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on előállítása

A címben szereplő vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-(2-fluor-benzil)-piperidin-t használunk (olvadáspont 179-181 °C).

### 8. Példa

#### 6-[2-(4-benzil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-etánszulfonil]-3H-benzoxazol-2-on előállítása

A címben szereplő vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-benzil-4-hidroxi-piperidin-t használunk (olvadáspont 138-140 °C).

### 9. Példa

#### 6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on előállítása

A címben szereplő vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-(4-fluor-benzil)-4-hidroxi-piperidin-t használunk (olvadáspont 153-155 °C).

### 10. Példa

#### 6-[2-(4-benzoil-piperidin-1-il)-etánszulfonil]-3H-benzoxazol-2-on előállítása

A címben szereplő vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-benzoil-piperidin-t használunk (olvadáspont 68-72 °C).

### 11. Példa

#### 6-{2-[4-(2,3-difluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on előállítása

A címben szereplő vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-(2,3-difluor-benzil)-piperidin-t használunk (olvadáspont 188-190 °C).

### 12. Példa

#### 6-{2-[4-(2,4-difluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benz-oxazol-2-on előállítása

A címben szereplő vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-(2,4-difluor-benzil)-piperidin-t használunk (olvadáspont 166-168 °C).

### 13. Példa

#### 6-{2-[4-(4-trifluormetil-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on előállítása

A címben szereplő vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-(4-trifluormetil-benzil)-piperidin-t használunk (olvadáspont 165-166 °C).

### 14. Példa

#### 6-{2-[4-(2,6-difluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benz-oxazol-2-on előállítása

A címben szereplő vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-(2,6-difluor-benzil)-piperidin-t használunk (olvadáspont 187-189 °C).

### 15. Példa

#### 6-{2-[4-(2,4-diklór-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on előállítása

A címben szereplő vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-(2,4-diklór-benzil)-piperidin-t használunk (olvadáspont 146-148 °C).

### 16. Példa

#### N-(4-{1-[2-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-szulfonil)etil]piperidin-4-ilmetil}fenil)acetamid előállítása

A címben szereplő vegyületet az 1. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként N-({piperidin-4-ilmetil}fenil)acetamid-ot használunk (olvadáspont 104-105 °C).

### 17. Példa

#### 6-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-etánszulfonil]-5-klór-3H-benzoxazol-2-on

A lépés: 5-klór-6-klórszulfonil-3H-benzoxazol-2-on

10,0g (59 mmol) 5-klór-3H-benzoxazol-2-on-t adunk részletekben 30 ml klórszulfonsavhoz, -20 °C-on, kevertetés közben. Az elegyet 2,5 óra hosszat szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 70 °C-on 1,5 óra hosszat. A lehűtött reakcióelegyet lassan 300 ml jeges vízbe öntjük, majd 1 óra hosszat kevertetjük.

A csapadékot összegyűjtjük, majd vízzel mossuk. A megszáritott csapadékot 3 óra hosszat szobahőmérsékleten 500 ml kloroformban kevertetjük, kiszűrjük, majd megszáritjuk, így kapunk 12,3 g halvány rózsaszín szilárd anyagot.

B lépés: 5-klór-6-szulfanil-3H-benzoxazol-2-on

14,4 g (0,22 mól) cinkport adunk 2,86 g (10,6 mmol) higanyklorid 42 ml vízben készített oldatához, majd 1,7 ml tömény sósavat adunk hozzá. A keveréket 15 percig kevertetjük, majd a felülúszót kiöntjük. A maradékot 2×15 ml vízzel, 2×15 ml etanollal és 2×15 ml dietiléterrel mossuk. 12,3 g (46 mmol) 5-klór-6-klórszulfonil-3H-benzoxazol-2-on-t és 70 ml etanolt adunk a maradékhoz, majd a keveréket jeges fürdőbe tesszük. 15 perc alatt adagolótölcséren keresztül 36 ml tömény sósavat adunk hozzá, majd a kapott keveréket 18 óra hosszat refluxáltatjuk. A lehűtött reakcióelegyet 300 ml jéghideg vízbe tesszük, majd 20 percig kevertetjük. A csapadékot összegyűjtjük, így kapunk 9,5 g fehér port.

C lépés: 5-klór-{6-klóretánszulfanil}-3H-benzoxazol-2-on előállítás

7,2 ml (48 mmol) 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én-t adunk 9,5 g (47 mmol) 5-klór-6-szulfanil-3H-benzoxazol-2-on és 17,3 ml (0,21 mmol) 1-bróm-2-klóretán 80 ml acetonitrilben készített elegyéhez, 0 °C-on kevertetés közben. A kapott oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet 200 ml jéghe-

deg vízbe öntjük, majd a csapadékot összegyűjtjük. A csapadékot 350 ml etilacetátban oldjuk,  $\text{MgSO}_4$ -en szárítjuk, megsűrjünk, majd bepároljuk, így kapunk 6,0 g törtfehér szilárd anyagot.

D lépés: 5-klór-{6-klóretánszulfanil}-3H-benzoxazol-2-on előállítása

2,49 g (11,7 mmol) nátrium-perjodátot adunk 3,08 g (11,7 mmol) 5-klór-{6-klóretánszulfanil}-3H-benzoxazol-2-on 300 ml metanolban és 80 ml vízben készült oldatához, 0 °C-on kevertetés közben. A kapott elegyet szobahőmérséklet 1 óra hosszat kevertetjük, majd még több (2,49 g, 11,7 mmol) nátrium-perjodátot adunk hozzá 0 °C-on, majd 3 napig szobahőmérsékleten kevertetjük. 500 ml vizet adunk hozzá, majd az elegyet 3×300 ml kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot  $\text{MgSO}_4$ -on szárítjuk, sűrjünk, majd bepároljuk, így kapunk 3,1 g barna szilárd anyagot.

E lépés: 6-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-etánszulfanil]-5-klór-3H-benzoxazol-2-on előállítása

0,2 ml (1,2 mmol) 4-benzilpiperidin 5 ml acetonitrilben készült oldatát 300 mg (1,1 mmol) 5-klór-{6-klóretánszulfanil}-3H-benzoxazol-2-on-nal, 0,5 ml 2 N nátrium-hidroxiddal és 0,5 ml vízzel kezeljük. az elegyet 30 percig argon alatt 60 °C-on kevertetjük. Újabb 0,5 ml 2 N nátrium-hidroxidot adunk hozzá, majd az elegyet további 2 óra hosszat 60 °C-on kevertetjük. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd pH-ját 6-ra állítjuk be. A csa-

padékot kiszűrjük, megszáritjuk, így kapunk 0,26 port. A port 30 ml forró etilacetátból és 20 ml metanolból átkristályosítjuk, így kapunk 0,14 g 6-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-etánszulfínil]-5-klór-3H-benzoxazol-2-on-t, fehér por formájában. (Op.: 190-192 °C).

### 18. Példa

#### 5-klór-6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on

A címben szereplő vegyületet a 17. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 4-(4-fluor-benzil)-piperidint használunk. (Op.: 199-200 °C).

### 19. Példa

#### (+)-6-{2-[4-(4-fluorobenzil)piperidin-1-il]etánszulfínil}-3H-benzoxazol-2-on

A 6-klóretánszulfínil-3H-benzoxazol-2-on-t a 17. példában ismertetett eljárás A-D lépéseivel analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy kiindulási anyagként 3H-benzoxazol-2-on-t használunk.

A 6-klóretánszulfínil-3H-benzoxazol-2-on enantiomerjeit folyadékkromatográfiával választjuk szét 20×250 mm-es chirobiotic-T oszlopon, amit 2 ml/perc sebességgel etanollal eluálunk. A gyorsabban eluálódó enantiomert 4-(4-fluor-benzil)piperidinhez kapcsoljuk, a 17. példa E. lépésében ismertetett eljárás-

sal analóg módon, így kapjuk a címben szereplő vegyületet (Op.: 150-155 °C).

$[\alpha]_{D_{20}} = 124^\circ$  (C=0,002, 1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H metanolban).

## 20. Példa

(-)-6-{2-[4-(4-fluorobenzil)piperidin-1-il]etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on

A címben szereplő vegyületet a 19. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a lassabban eluálódó enantiomert kapjuk meg. (Op.: 150-155 °C).

$[\alpha]_{D_{20}} = -146^\circ$  (C=0,002, 1% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H metanolban).

A jelen találmány előzőkben ismertetett módon előállított vegyületeit elektrofiziológiás esszékkel vizsgáltuk az NMDA receptor alegységeken, és kiderült róluk, hogy altípus-szelektív NMDA antagonisták.

Elektrofiziológiás vizsgálatok az NMDA receptor alegységeken

## RNS készítése

A patkány NMDA receptor NR1A, NR2A, NR2B és NR2C altípusokat kódoló cDNS klónokat használtuk. Ezeknek a klónoknak, vagy egér homológjaiknak a részleteit megtaláljuk a szakirodalomban [Moriyoshi és mtsai: Nature (London) 354, 31-37 (1991); Kutsuwada és mtsai: Nature (London) 358, 36-41 (1992); Monyer és mtsai: Science (Washington, D.C.) 256, 1217-1221 (1992); Ikeda és mtsai: FEBS Letters 313, 34-38 (1992);

Ishii és mtsai: Journal of Biological Chemistry 268, 2836-2843 (1993)]. A klónokat megfelelő gazda-baktériumba transzformáljuk, majd hagyományos DNS tisztítási technikákkal plazmid-készítményeket állítunk elő. Minden egyes klónból egy mintát restriktációs enzimessal emésztéssel linearizálunk, majd T3 RNS polimerázzal cRNS-t szintetizálunk. A cRNS-t 400 ng/ml koncentrációra hígítjuk, majd felhasználásig 1 µl-es alikvot részekben -80 °C-on tároljuk.

#### A *Xenopus oocita* expressziós rendszer

Érett nőstény *Xenopus laevis*-t anesztetizálunk (20-40 perc), 0,15% 3-aminobenzoészav-etilészterrel (MS-222) és 2-4 petefészek lebenyt műtéti úton eltávolítunk. A IV-VI. fejlődési fázisban levő oocitákat [Dumont, J.N.: J. Morphol. 136, 153-180 (1972)] kivágjuk a petefészekből, úgy, hogy még körülveszik a burkoló petefészek szövetek. A tüszőbe zárt oocitákat mikroinjekciózzuk 1:1 arányú NR1A:NR2A, 2B vagy 2C eleggyel; az egyes receptor alegységeket kódoló RNS-ből 1-10 ng-ot injekciózunk. Az NR1A-t kódoló RNS-t egymagában injekciózzuk, körülbelül 20 ng mennyiségben. Az oocitákat Barth féle táptalajban tároljuk, aminek összetétele: 88 mmol/l nátrium-klorid, 1 mmol/l kálium-klorid, 0,41 mmol/l kalcium-klorid, 0,33 mmol/l  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ , 0,82 mmol/l  $\text{MgSO}_4$ , 2,4 mmol/l nátrium-hidrogénkarbonát, 5 mmol/l HEPES (pH=7,4), 0,11 mg/ml gentamicin-szulfát. Miközben az oocitákat még körülveszik a beborító petefészek szövetek, a Barth táptalajt 0,1% szarvasmarha szérummal egészítjük ki. Az

oocitákat az injekciózás után 1-2 nappal tüsszömentesítjük, oly módon, hogy kollagenázzal kezeljük (0,5 mg/ml Sigma Type I, 0,5-1 óra) [Miledi és Woodward: J Physiol. (London) 416, 601-621 (1989)], majd ezt követően szérummentes tápközegben tároljuk.

Elektromos méréseket végzünk hagyományos, két-elektrodos „voltage clamp” használatával (Dagan TEV-200), az injekciózás után 3-21 napig terjedő periódusban [Woodward és mtsai: Mól. Pharmacol. 41, 89-103 (1992)]. Az oocitákat egy 0,1 ml-es mérőkamrába tesszük, amit folyamatosan perfundáltatunk (5-15 ml/perc) béka Ringer oldattal, aminek az összetétele: 115 mmol/l nátrium-klorid, 2 mmol/l kálium-klorid, 1,8 mmol/l BaCl<sub>2</sub>, 5 mmol/l HEPES (pH=7,4). A gyógyszereket a fürdő perfundáltatásával alkalmazzuk. Az NMDA receptor különböző alegység-kombinációit expresszáló oocitákat használva az NMDA áramokat úgy aktiváljuk, hogy 100 µmol/l glutamátot és 1-100 µmol/l glicint együtt alkalmazunk. Az új antagonisták gátló potenciálját azon az alapon becsüljük meg, hogy milyen válaszokat adnak a glutamát és a glicin rögzített koncentrációinál, mérve az áram csökkenését az antagonista progresszíven növekvő koncentrációja mellett.

A koncentráció-gátlás görbéket az 1. számú egyenlettel illesztjük:

$$I/I_{\text{kontroll}} = 1 / (1 + ([\text{antagonista}] / 10^{-\text{pIC}_{50}})^n) \quad 1. \text{ számú egyenlet}$$

amiben az  $I_{\text{kontroll}}$  jelentése a csak az agonista által keltett áram,  $pIC_{50} = -\log IC_{50}$ ,  $IC_{50}$  jelentése az antagonistának az a koncentrációja, ami a maximális gátlás felét okozza,  $n$  értéke a meredekségi faktor [De Lean és mtsai: Am. J. Physiol. 235, E97-102 (1978)]. A nem teljes görbék illesztéssel való elemzése nem megbízható, és az  $IC_{50}$  értékeket egyszerű regresszióval számítjuk ki, a görbék lineáris részein (Eredet: Microcal Software).

Az elektrofiziológias vizsgálat eredményeit az 1. táblázatban mutatjuk be.

#### 6-OHDA patkány vizsgálat

6-hidroxidopamin léziós patkányokat használunk [Ungerstedt, U és Arbuthnott, G.W.: „Quantitative recording of rotational behavior in rats after 6-hydroxy-dopamin lesions of the nigrostriatal dopamin systems”, Brain Res. 24(3), 485-493 (1971)]. A felnőtt hím Sprague-Dawley patkányokat klorálhidráttal érzéstelenítjük, majd a nigrostriatális dopamin rendszer egyoldali lézióit úgy alakítjuk ki, hogy 8  $\mu\text{g}$  6-hidroxidopamin HBr-t (6-OHDA) infundálunk a jobb középső előagy nyálábba. A patkányokat a műtét előtt 30 percig 25 mg/kg desipramin HCl-lel kezeljük intraperitoneálisan (IP), hogy megvédjük a noradrenerg neuronokat, valamint 25 mg/kg pargylinnel intraperitoneálisan, hogy potenciáljuk a 6-OHDA hatásait. A műtét után minimum 3 héttel az 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  szubkután beadott apomorfín HC-lel indukált rotációs viselkedést becsültük meg. Az itt ismertetett kísérletekben csak azokat a patkányokat használjuk, amik

óránként több mint 100 ellentétes forgást mutattak be apomorfin hatására. A rotációs viselkedést egy automata rotométer rendszerrel mérjük (Rotorat Rotational Activity System, MED Associates, Georgia, VT). Az anti-Parkinson aktivitást úgy becsüljük meg, mint a vegyületnek azt a képességét, hogy potenciálja a 10 mg/kg szubkután beadott L-DOPA metilészter által egy hatórási időtartam alatt indukált ellenirányú forgásokat. A kísérleteket egy keresztezési paradigma alkalmazásával hajtjuk végre, aholis mindegyik patkány vagy hordozót plusz L-DOPA-t kap, vagy a vizsgált vegyületet plusz L-DOPA-t, véletlenszerű sorrendben. A patkányokat hétnaponként teszteljük. Azokban a kísérletekben, amikben a vegyületet orálisan vizsgáljuk, a patkányokat 16 óra hosszat éheztetjük. A kezelési csoportok közötti statisztikai elemzéseket párosított t-teszttel végezzük el. Az eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be, mint a vegyület minimálisan hatékony dózisát (MED), ami ahhoz kell, hogy statisztikailag szignifikáns növekedést produkáljunk az összes ellenirányú forgás-számban, a csak L-DOPA-t kapó patkányokkal összehasonlítva.

1. Táblázat

| Példa | NRIA/2A<br>IC <sub>50</sub> µM | NRIA/2B<br>IC <sub>50</sub> µM | NRIA/2C<br>IC <sub>50</sub> µM | 6-OHDA pat-<br>kány MED<br>mg/kg per os |
|-------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|
| 1     | 105                            | 0,03                           | 190                            | 1                                       |
| 2     | >300                           | 0,02                           | 200                            | 3                                       |
| 3     | 100                            | 0,03                           |                                | 3                                       |
| 4     | >300                           | 0,03                           | >300                           | 3                                       |
| 5     | 55                             | 0,10                           | 150                            | >10                                     |
| 6     | 70                             | 0,10                           | 80                             | >10                                     |
| 7     | 55                             | 0,09                           | 60                             | 10                                      |
| 8     | 40                             | 1,10                           | 230                            | -                                       |
| 9     | 50                             | 0,90                           | 200                            | >10                                     |
| 10    | 70                             | 0,34                           | 140                            | -                                       |
| 11    | 40                             | 0,05                           | 140                            | 10                                      |
| 12    | 30                             | 0,01                           | 130                            | 10                                      |
| 13    | 35                             | 0,04                           | 150                            | 10                                      |
| 14    | 55                             | 0,04                           | 160                            | >10                                     |
| 15    | 90                             | 0,04                           | 150                            | 10                                      |
| 16    | >300                           | 10                             | >300                           | >10                                     |
| 17    | 40                             | 0,16                           | >300                           | >10                                     |
| 18    | 35                             | 0,11                           | >300                           | >10                                     |
| 19    | -                              | 0,03                           | -                              | 1                                       |
| 20    | -                              | 0,03                           | -                              | 30                                      |

A jelen találmány más variánsai és módosításai nyilvánvalóak a szakterületen jártas szakember számára. Ezt a találmányt csak az alábbi igénypontok korlátozzák.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. A II általános képletű vegyület, vagy ennek sztereoizomerjei vagy gyógyászatilag elfogadható sói, amikben R és R' jelentése egymástól függetlenül az alábbi csoportból választható: hidrogénatom, hidrox-, alkil-csoport, halogénatom, nitro-, ciano-, karboxaldehid, aldehid-amin-, alacsonyabb szénatomszámú alkoxi karbonilmetil-, hidrox alacsony szénatomszámú alkil-, hidrazinokarbonilmetil-, acetamido-, aril-, aralkil-, amino-, halogénezett alkilcsoport, alacsony szénatomszámú alkilamino-csoport vagy alacsony szénatomszámú alkoxi-csoport;

R'' és R''' egymástól függetlenül az alábbi csoportból választható: hidrogénatom, hidrox-, alkil-csoport, halogénatom, aminocsoport, halogénezett alkilcsoport, alacsonyabb szénatomszámú aminocsoport vagy alacsonyabb szénatomszámú alkoxi-csoport;

X jelentése hidrogénatom vagy hidroxicssoport;

Z jelentése  $-\text{CH}_2-$  vagy 
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$$

n értéke 2-4 között van; és

Y jelentése O, NH vagy S.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amiben Z jelentése  $-\text{CH}_2-$ , R'' jelentése hidrogénatom és R''' jelentése hidrogénatom.

3. A 2. igénypont szerinti vegyület, amiben R' jelentése hidrogénatom és X jelentése hidrogénatom.

4. A 3. igénypont szerinti vegyület, amiben R-t az alábbi csoportból választjuk ki: hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom és alkilcsoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyület, amiben n értéke 2.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyület, amiben Y értéke 0.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely vegyületet az alábbi csoportból választhatjuk ki: 6-{2-[4-(4-klór-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(4-metil-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-etánszulfonil]-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(4-metoxi-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(3,4-diklór-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(2-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-[2-(4-benzil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-etánszulfonil]-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-[2-(4-benzoil-piperidin-1-il)-etánszulfonil]-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(2,3-difluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(2,4-difluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(4-trifluormetil-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(2,6-difluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on; 6-{2-[4-(2,4-diklór-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on; N-(4-{1-[2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-szulfonil)etil]piperidin-4-ilmetil}fenil)acetamid; 6-[2-(4-benzil-piperidin-1-il)-etánszulfonil]-

5-klór-3H-benzoxazol-2-on; 5-klór-6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on; (+)-6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on; (-)-6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely említett vegyület a 6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on, vagy annak egy gyógyászatilag elfogadható sója.

9. A 6-{2-[4-(4-fluor-benzil)-piperidin-1-il]-etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on egy enantiomere, vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója, amely említett enantiomer a másik enantiomerehez viszonyítva legalább 50% enantiomer fölöslegben van jelen.

10. A 9. igénypont szerinti enantiomer, amely említett enantiomer a (+)-6-{2-[4-(4-fluorobenzil)piperidin-1-il]etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on.

11. Gyógyászati készítmény, ami gyógyászatilag elfogadható hordozót vagy higítószert tartalmaz, valamint terápiásan hatásos mennyiséget tartalmaz az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek közül legalább egyből.

12. A 11. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely említett készítmény jól használható alábbi csoportból választható, az N-metil-D-aszpartát receptor altípusok szelektív blokkolására reagáló rendellenességek kezelésére: agyi iszkémia, sztrók, központi idegrendszer, trauma, hipoglikémia, neurodegeneratív rendellenességek, szorongás, migrénes fejfájás, görcsök, fülzúgás, antibiotikumok által indukált halláskárosodás, látófelt

vagy retina degeneráció, pszichózis, glaukóma, depresszió, asztma, CMV szemideghártya-gyulladás, krónikus fájdalom, vizelet-visszatartási problémák, opioid tolerancia vagy megvonás.

13. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely említett neurodegeneratív rendellenesség a Parkinson kór.

14. A 13. igénypont szerinti készítmény, ami tartalmaz még egy dopamin agonistát, vagy annak egy prekursorát, olyan mennyiségben, amivel hatékonyan lehet a Parkinson kórt kezelni.

15. A 14. igénypont szerint gyógyászati készítmény, amiben az említett dopamin agonista az L-DOPA.

16. Gyógyászati készítmény, ami (+)-6-{2-[4-(4-fluorobenzil)piperidin-1-il]etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on-t, vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza, és lényegében mentes a (-)-6-{2-[4-(4-fluorobenzil)piperidin-1-il]etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on-tól, valamint tartalmaz egy gyógyászatilag elfogadható hordozót vagy higítószert.

17. A 16. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, ami emellett L-DOPA-t tartalmaz.

18. Eljárás az N-metil-D-aszpartát receptor altípusok szelektív blokkolására reagáló rendellenességek kezelésére egy ilyen rendellenességben szenvedő állatban, azzal jellemezve, hogy egy egységdózist adunk be legalább egy II általános képletű vegyületből, vagy ennek sztereoizomerjeiből vagy gyógyászatilag elfogadható sóiból, amikben R jelentése az alábbi csoportból választható: hidrogénatom, hidroxil-, alkil-csoport, halogénatom, nitro-,

ciano-, karboxaldehyd, aldehid-amin-, alacsonyabb szénatomszámú alkoxi karbonilmetil-, hidroxil alacsony szénatomszámú alkil-, hidrazinokarbonilmetil-, acetamido-, aril-, aralkil-, amino-, halogénezett alkilcsoport, alacsony szénatomszámú alkilamino-csoport vagy alacsony szénatomszámú alkoxi-csoport;

$R''$  és  $R'''$  egymástól függetlenül az alábbi csoportból választható: hidrogénatom, hidroxil-, alkil-csoport, halogénatom, aminocsoport, halogénezett alkilcsoport, alacsonyabb szénatomszámú aminocsoport vagy alacsonyabb szénatomszámú alkoxi-csoport;

X jelentése hidrogénatom vagy hidroxics csoport;

Z jelentése  $-CH_2-$  vagy 
$$\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-; \end{array}$$

n értéke 2-4 között van; és

Y jelentése O, NH vagy S.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy Z jelentése  $-CH_2-$ ,  $R''$  jelentése hidrogénatom és  $R'''$  jelentése hidrogénatom.

20. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett rendellenességet az alábbi csoportból választjuk ki: agyi iszkémia, sztrók, központi idegrendszer, trauma, hipoglikémia, neurodegeneratív rendellenességek, szorongás, migrénes fejfájás, görcsök, fülzúgás, antibiotikumok által indukált halláskárosodás, látófolt vagy retina degeneráció, pszichózis, glaukóma, depresszió, asztma, CMV szemideghártya-gyulladás,

krónikus fájdalom, vizelet-visszatartási problémák, opioid tolerancia vagy megvonás.

21. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett rendellenesség a Parkinson kór.

22. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett rendellenesség a krónikus fájdalom.

23. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett rendellenesség a depresszió.

24. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett rendellenesség a görcs.

25. A 21. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy tartalmazza még azt a lépést is, hogy az említett, Parkinson kórban szenvedő állatnak egységdózis formában egy dopamin agonistát is beadunk.

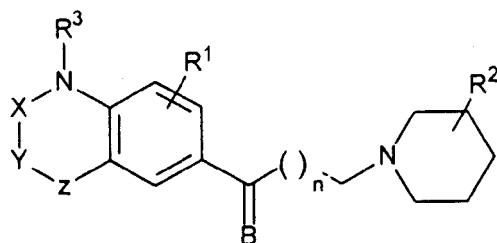
26. Eljárás az N-metil-D-aszpartát receptor altípusok szelektív blokkolására reagáló rendellenességek kezelésére egy ilyen rendellenességben szenvedő állatban, azzal jellemezve, hogy egy egységdózis formában (+)-6-{2-[4-(4-fluorobenzil)piperidin-1-il]etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on-t, vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját adjuk be, ami lényegében mentes a (-)-6-{2-[4-(4-fluorobenzil)piperidin-1-il]etánszulfonil}-3H-benzoxazol-2-on-tól.

27. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az említett eljárás még azt a lépést is tartalmazza, hogy az említett állatnak L-DOPA-t adunk be egységdózis formában.

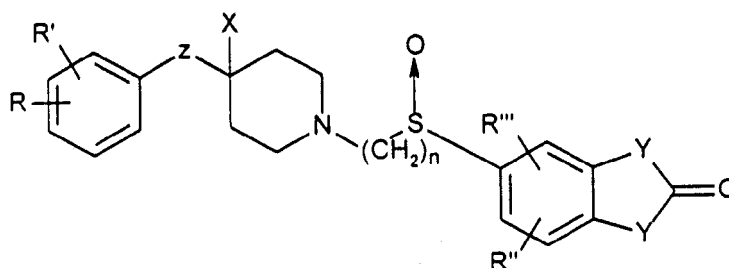
1 oldal megjelölés  
2002. 01. 22. PK

ifj. Szerénpéteri Ádám  
szabadalmi ügyvivő  
az S.B.G. & K. Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda tagja  
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 34-24-950; Fax: 34-24-713

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(I)



(II)