

1790/96

74682

29971

62.397/SZE

K I V O N A T

Diazabiciklusos neurokinin-antagonisták **KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**
és ezért a találmány jogvédésére

PFIZER INC., NEW YORK, N. Y.

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 11. 14.

Elsőbbsége: 1993. 12. 29. (08/175,034),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/IB94/00352

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/18129

A találmány tárgya (I) általános képletű diazabiciklusos vegyületek, melyek azáltal, hogy P-anyag receptorantagonisták, felhasználhatók gyulladásos és központi idegrendszeri betegségek, valamint más betegségek kezelésére és megelőzésére. /

gyellu a rim: (I)
R

~~(SZABADALMI IGÉNYPONTOK)~~

~~(1. (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sémája, ahol)~~ Az (I) általános képletben

R¹ jelentése fenil-, tienil- vagy benzhidril csoport, ahol a benzhidrilcsoport egyik fenilcsoportja helyett adott esetben naftil-, tienil-, furil- vagy piridilcsoport lehet; és ahol a nevezett fenil-, tienil- vagy benzhidrilcsoport egy vagy két szubsztituenssel helyettesített lehet, mely szubsztituens egymástól függetlenül lehet halogénatom, nitro-, ~~(1-6 szénatomos)~~ alkilcsoport, ~~(mely adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált)~~ ~~(1-6 szénatomos)~~ alkoxicssoport, ~~(mely adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált)~~ amino-, ~~(1-6 szénatomos)~~ hidroxil-alkil-, ~~(1-6 szénatomos)~~ alkoxil-, ~~(1-6 szénatomos)~~ alkil-, ~~(1-6 szénatomos)~~ alkil-amino-, ~~(1-6 szénatomos)~~ alkil-O-CO-, ~~(1-6 szénatomos)~~ alkil-CO-O-, ~~(1-6 szénatomos)~~ alkil-CO-, ~~(1-6 szénatomos)~~ alkil-O-, ~~(1-6 szénatomos)~~ alkil-CO-~~(1-6 szénatomos)~~ alkil-, di~~(1-6 szénatomos)~~ alkil-amino-, -CONH-~~(1-6 szénatomos)~~ alkil-, ~~(1-6 szénatomos)~~ alkil-CO-NH-~~(1-6 szénatomos)~~ alkil-, -NHCOH vagy -NHCO-~~(1-6 szénatomos)~~ alkil képletű csoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy ~~(1-6 szénatomos)~~ alkilcsoport; vagy az R¹ és R² a szénatómmal együtt, melyhez kapcsolódnak ~~(3-7 szénatomos)~~ telített karbociklusos gyűrűt képez;

A jelentése fenil-, tienil-, benzotiazolil- vagy naftilcsoport, ahol a nevezett fenil-, tienil-, benzotiazolil- vagy

~~alkil-~~
 arilcsoport egy vagy két szubsztituenssel lehet helyet-
 tesített, mely szubsztituens egymástól függetlenül lehet
 halogénatom, nitrocsoporth, ~~(1-6 szénatomos)~~ alkilcsoport,
~~(mely adott esetben 1-3 fluoratómmal helyettesített), (1-6)~~
~~(szénatomos) alkoxicsoporth, (mely adott esetben 1-3 fluor-~~
~~atómmal helyettesített) amino-, (1-6 szénatomos) hidroxi-~~
~~-alkil-, ((1-6 szénatomos) alkoxil)-(1-6 szénatomos) alkil-,~~
~~(1-6 szénatomos) alkil-amino-, ((1-6 szénatomos) ^{alkil}-O-CO-,~~
~~((1-6 szénatomos) alkil)-CO-O-, ((1-6 szénatomos) alkil)-CO-,~~
~~(1-6 szénatomos) alkil-O-, ((1-6 szénatomos) alkil-CO-(1-6~~
~~szénatomos) alkil-, di((1-6 szénatomos) alkil)-amino-,~~
~~-CONH-(1-6 szénatomos) alkil-, ((1-6 szénatomos) alkil)-~~
~~-CO-NH-(1-6 szénatomos) alkil-, -NHCOH vagy -NHCO-(1-6~~
~~szénatomos) alkil (képlet)-csoport;~~

n jelentése 0, 1 vagy 2;

m jelentése 0, 1 vagy 2;

az n és m összege 0, 1 vagy 2;

R³ jelentése hidrogénatom vagy ~~(1-6 szénatomos)~~ alkilcsoport;
~~(ami adott esetben 1-3 fluoratómmal helyettesített)~~

R⁴ és R⁵ jelentése hidrogénatom vagy az R⁴ és R⁵ a szénatómmal
 együtt, melyhez kapcsolódnak aromás vagy nem-aromás, kar-
 bociklusos vagy heterociklusos gyűrűt képez;

R⁶ és R⁷ jelentése hidrogénatom vagy az R³ az R⁴, R⁵, R⁶ vagy R⁷
 csoporttal és a szénatómmal, melyhez kapcsolódnak (3-6
~~szénatomos telített)~~ karbociklusos gyűrűt képez;

G jelentése (CR⁸R⁹)_p általános képletű csoport. ~~(melyen belül~~
~~p jelentése 1, 2 vagy 3; R⁸ és R⁹ jelentése egymástól füg-~~
~~getlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport,~~
~~fenil-, naftil- vagy heteroarilcsoport, ahol a nevezett)~~

1790/96

29831

S.B.G. & K.

Nemzetközi
Szabadalmi Iroda

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

62.397/SZE

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Diazabiciklusos neurokinin-antagonisták

PFIZER INC., NEW YORK, N. Y.

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

HOWARD Harry, R. Jr. BRISTOL,

SHENK Kevin, D. GROTON,

Connecticut, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1994. 11. 14.

Elsőbbsége: 1993. 12. 29. (08/175,034),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/IB94/00352

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/18129

A találmány diazabiciklusos vegyületekkel, az említett vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekkel, valamint az említett vegyületeknek gyulladás, központi idegrendszeri betegségek és néhány más betegség kezelésére és megelőzésére történő felhasználásával foglalkozik. A találmány szerinti, gyógyászati-lag aktív vegyületek P-anyag-receptor antagonisták.

A P-anyag a természetben előforduló undeka-peptid, ami a peptidek tachikinin csoportjába tartozik, mely csoport onnan nyerte nevét, hogy tagjai azonnal fokozzák a simaizomszövet működését. Közelebbről, a P-anyag farmakológiailag aktív neuropeptid, mely az emlősök szervezetében képződik és D. F. Veber és munkatársai által leírt (4 680 283 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom) aminosav-sorrenddel jellemezhető. A P-anyagnak és más tachikinineknek számos betegség patofiziológiájában való széleskörű részvétele bőségesen bemutatott a szakirodalomban. Például, a P-anyagról kimutatták, hogy résztvesz a fájdalom vagy migrén átvitelében [B. E. B. Sandberg és munkatársai, Journal of Medicinal Chemistry, 25:1009 (1982)], valamint szerepet játszik az olyan központi idegrendszeri betegségekben, mint amilyen a szorongás és a tudathasadás, légzési és gyulladásos betegségekben, mint amilyen az asztma, illetve a reumatoid artritisz, a reumatikus betegségekben, mint amilyen a kötőszöveti gyulladás (fibrózitisz), a gyomor-bélrendszer betegségeiben és működési zavaraiiban, mint amilyen a fekélyes vastagbélgyulladás, a Crohn-féle kórban, stb. [D.Regoli, "Trends in Cluster Headache", szerk. F. Sicureti és munkatársai, Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam (1987), 85-95. old.].

A vegyületekkel kapcsolatos alábbi dokumentumok bizonyít-

ják a vegyületek P-anyag-antagonista tulajdonságát: 5 232 929 és 5 138 060 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom, a WO 92/06079 (közzétéve 1992. április 16.), WO 92/15585 (közzétéve 1992. szeptember 17.), WO 93/00330 (közzétéve 1993. január 7.) és a WO 93/06099 (közzétéve 1993. április 1.) számú világ szabadalmak.

A találmány tárgya (I) általános képletű - ahol

- R¹ jelentése fenil-, tienil- vagy benzhidril csoport, ahol a benzhidrilcsoport egyik fenilcsoportja helyett adott esetben naftil-, tienil-, furil- vagy piridilcsoport lehet; és ahol a nevezett fenil-, tienil- vagy benzhidrilcsoport egy vagy két szubsztituenssel helyettesített lehet, mely szubsztituens egymástól függetlenül lehet halogénatom, nitro-, 1-6 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, mely adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált, amino-, 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)-O-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, 1-6 szénatomos alkil-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-, -CONH-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-NH-(1-6 szénatomos alkil)-, -NHCOH vagy -NHCO-(1-6 szénatomos alkil) képletű csoport;
- R² jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy az R¹ és R² a szénatómmal együtt, melyhez kapcsolódnak 3-7 szénatomos, telített karbociklusos gyűrűt képez;

- A jelentése fenil-, tienil-, benzotiazolil- vagy naftilcsoport, ahol a nevezett fenil-, tienil-, benzotiazolil- vagy naftilcsoport egy vagy két szubsztituenssel lehet helyettesített, mely szubsztituens egymástól függetlenül lehet halogénatom, nitrocsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben 1-3 fluoratómmal helyettesített, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, mely adott esetben 1-3 fluoratómmal helyettesített, amino-, 1-6 szénatomos hidroxialkil-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, (1-6 szénatomos)-O-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, 1-6 szénatomos alkil-O-, (1-6 szénatomos alkil-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-, -CONH-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-NH-(1-6 szénatomos alkil)-, -NHCOH vagy -NHCO-(1-6 szénatomos alkil) képletű csoport;
- n jelentése 0, 1 vagy 2;
- m jelentése 0, 1 vagy 2;
- az n és m összege 0, 1 vagy 2;
- R³ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, ami adott esetben 1-3 fluoratómmal helyettesített;
- R⁴ és R⁵ jelentése hidrogénatom vagy az R⁴ és R⁵ a szénatómmal együtt, melyhez kapcsolódnak aromás vagy nem-aromás, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűt képez;
- R⁶ és R⁷ jelentése hidrogénatom vagy az R³ az R⁴, R⁵, R⁶ vagy R⁷ csoporttal és a szénatómmal, melyhez kapcsolódnak 3-6 szénatomos telített karbociklusos gyűrűt képez;
- G jelentése (CR⁸R⁹)_p általános képletű csoport, melyen belül

p jelentése 1, 2 vagy 3; R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenil-, naftil- vagy heteroarilcsoport, ahol a nevezett alkilcsoport 1-3 fluoroatommal szubsztituált lehet - vegyület vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója.

A "heteroaril" kifejezés - hacsak másként nem jelöljük - tienil-, pirrolil-, piridil-, furanil-, kinolil- vagy indolilcsoportot jelent.

A "halogénatom" jelentése - hacsak másként nem jelöljük - klór-, fluor-, bróm vagy jódatom.

Az "alkilcsoport" kifejezés - hacsak másként nem jelöljük - jelentése egyenes vagy elágazó vagy gyűrűs vagy ezek kombinációjából felépülő, telített, egyértékű szénhidrogén-gyök.

Az "alkoxics csoport" kifejezés olyan O-alkilcsoport képletű csoportot jelent, ahol az "alkilcsoport" meghatározása a fentiekkel azonos.

Az "egy vagy több szubsztituens" kifejezés azt jelenti, hogy a szubsztituensek száma egytől a rendelkezésre álló kötőhelyek által meghatározott számig terjed.

Ahol a "dialkil-amino-csoport" kifejezést használjuk, a két alkilcsoport jelentése egymástól függetlenül bármelyik 1-6 szénatomos alkilcsoport lehet.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, ahol n jelentése 0 vagy 1, m jelentése 0 vagy 1 és p jelentése 1 vagy 2.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R^1 jelentése fenil- vagy benzhidril-csoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése 2-metoxi-fenil-, 2-trifluor-metoxi-fenil- vagy

5-metoxi-benzotiazol-csoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol n jelentése 1, m jelentése 0, p jelentése 1, R^1 jelentése fenilcsoport és A jelentése benzotiazolil-csoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol n jelentése 0, m jelentése 0, p jelentése 1, R^1 jelentése fenil- vagy benzhidrilcsoport és A jelentése metoxi-fenil-csoport.

Még előnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol n jelentése 1, m jelentése 0, p jelentése 1, R^1 jelentése fenilcsoport és A jelentése metoxi-fenil-, trifluor-metoxi-fenil- vagy metoxi-(trifluor-metoxi)-fenil-csoport.

Még előnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol n jelentése 1, m jelentése 0, p jelentése 2, R^1 jelentése fenilcsoport és A jelentése metoxi-fenil-csoport.

Jellemző előnyös (I) általános képletű vegyületek az alábbiak:

6-(2-metoxi-benzil)-8-fenil-1,6-diazabiciklo[3.2.1]oktán,
4-(2-metoxi-benzil)-9-fenil-1,4-diazabiciklo[3.3.1]nonán.

Más előnyös (I) általános képletű vegyületek:

5-(2-metoxi-benzil)-10-fenil-1,5-diazabiciklo[4.3.1]dekán,
8-fenil-6-(2-trifluor-metoxi-benzil)-1,6-diazabiciklo-
[3.2.1]oktán,

6-(2-metoxi-benzil)-7-metil-8-fenil-1,6-diazabiciklo-[3.2.1]-
oktán,

6-(2-metoxi-benzil)-7,7-dimetil-8-fenil-1,6-diazabiciklo-
[3.2.1]oktán,

7-benzhidril-3-(2-metoxi-benzil)-1,3-diazabiciklo[2.2.1]-

heptán,

5-metoxi-6-(8-fenil-1,6-diazabiciklo[3.2.1]okt-6-il-metil)-
-benzotiazol,

5-metoxi-2-metil-6-(8-fenil-1,6-diazabiciklo[3.2.1]okt-
-6-il-metil)-benzotiazol,

5-metoxi-2-fenil-6-(8-fenil-1,6-diazabiciklo[3.2.1]okt-6-
-il-metil)-benzotiazol,

5-metoxi-2-trifluor-metil-6-(8-fenil-1,6-diazabiciklo-
[3.2.1]okt-6-il-metil)-benzotiazol,

6-(2-metoxi-5-trifluor-metoxi-benzil)-8-fenil-1,6-diazabi-
ciklo[3.2.1]oktán.

A jelen találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészít-
mények is, mely emlősök és ember alábbi állapotainak kezelésére
vagy megelőzésére szolgálnak: gyulladásos betegségek (például
arthritis, pszoriázis, asztma és gyulladásos bélbetegségek),
szorongás, depresszió vagy kedélybetegségek, vizelési inkonti-
nencia, gasztrointesztinális betegségek, például hányás és vas-
tagbélgyulladás, pszichózis, fájdalom, leégés, *Helicobacter pylori*
vagy más ureáz-pozitív, gram-negatív baktérium okozta betegség,
angiogenezis által kiváltott vagy azzal kapcsolatos állapotok,
angiogenezis szimptomával járó állapotok, allergiák, például ek-
céma és szénanátha, krónikus elzáródásos léguti megbetegedések,
túlérzékenységi betegségek, például szömörce-érzékenység, érgör-
csös betegségek, például angina, migrén és Reynaud-féle kór, fi-
brózisos és kollagén betegségek, például szkleroderma és eozino-
fil faszcioliázis, szimpatikus reflexzavarok, például váll/kéz
szindróma, szenvedélybetegségek, például alkoholizmus, szomatikus
rendellenességekkel kapcsolatos stressz, perifériális neuropátia,

neuralgia, idegrendszeri betegségek, például Alzheimer-kór, AIDS-sel kapcsolatos demencia, diabetikus neuropátia és szklerózis multiplex, fokozott vagy elfojtott immunválasszal kapcsolatos betegségek, például az egész szervezetre kiterjedő lupusz erithematózus, reumatikus betegségek, például fibrózitisz. Az eljárás abból áll, hogy a szervezetbe gyógyászati szempontból alkalmazható vívőanyag kíséretében az (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának olyan mennyiségét juttatjuk be, ami a fenti állapotok valamelyikének kezelésében vagy megelőzésében hatásos.

A találmány tárgyát képezik továbbá azok az eljárások is, melyek az emlősök és az ember alábbi állapotainak kezelésére vagy megelőzésére szolgálnak: gyulladásos betegségek (például artritisz, pszoriázis, asztma és gyulladásos betegségek), szorongás, depresszió vagy kedélybetegségek, vizelési inkontinencia, gasztrointesztinális betegségek, például hányás és vastagbélgyulladás, pszichózis, fájdalom, leégés, *Helicobacter pylori* vagy más ureáz-pozitív, gram-negatív baktérium okozta betegség, angiogenezis által kiváltott vagy azzal kapcsolatos állapotok, angiogenezis szimp-tómával járó állapotok, allergiák, például ekcéma és szénanátha, krónikus elzáródásos léguti megbetegedések, túlérzékenységi betegségek, például szömörce-érzékenység, érgörcsös betegségek, például angina, migrén és Reynaud-féle kór, fibrózisos és kollagén betegségek, például szkleroderma és eozinofil faszcioliázis, szimpatikus reflexzavarok, például váll/kéz szindróma, szenvedélybetegségek, például alkoholizmus, szomatikus rendellenességekkel kapcsolatos stressz, perifériális neuropátia, neuralgia, idegrendszeri betegségek, például Alzheimer-kór, AIDS-sel kapcsolatos de-

mencia, diabetikus neuropátia és szeklerózis multiplex, fokozott vagy elfojtott immunválasszal kapcsolatos betegségek, például az egész szervezetre kiterjedő lupusz erithematózus, reumatikus betegségek, például fibróзитisz.

Az eljárás abból áll, hogy a szervezetbe az (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának olyan mennyiségét juttatjuk be, ami a fenti állapotok valamelyikének kezelésében vagy megelőzésében hatásos.

A találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények is, melyek az emlősök és az ember P-anyagának hatásantagonizálására szolgálnak. A készítmény az (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának a P-anyagot antagonizáló mennyiségét tartalmazza gyógyászati szempontból alkalmazható vívőanyag kíséretében.

A találmány tárgyát képezik azok az eljárások is, melyek az emlősök és az ember P-anyagának hatásantagonizálására szolgálnak. Az eljárás abból áll, hogy a szervezetbe az (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának a P-anyagot antagonizáló mennyiségét juttatjuk be.

A találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények is, melyek az emlősök vagy az ember P-anyaga feleslegéből származó rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére szolgálnak. A gyógyszerkészítmény az (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának P-anyagot antagonizáló mennyiségét tartalmazza gyógyászati szempontból alkalmazható vívőanyag kíséretében.

A találmány tárgyát képezik azok az eljárások, melyek az emlősök és az ember P-anyagának feleslegéből származó betegségek

kezelésére vagy megelőzésére szolgálnak, mely eljárások abból állnak, hogy a szervezetbe az (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának a P-anyaggal antagonizáló mennyiségét juttatjuk.

A találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények is, melyek az emlősök és az ember olyan betegségeinek kezelésére vagy megelőzésére szolgálnak, melyeknek kezelése vagy megelőzése oly módon érhető el vagy segíthető elő, hogy a P-anyag közvetítette neurotranszmissziót csökkentjük. A készítmény az (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának a P-anyagot a receptorhelyén antagonizáló mennyiségéből és gyógyászati szempontból alkalmazható vívőanyagból áll.

A találmány tárgyát képezik azok az eljárások is, melyek az emlősök és az ember olyan betegségeinek kezelésére vagy megelőzésére szolgálnak, melyeknek kezelése vagy megelőzése oly módon érhető el vagy segíthető elő, hogy a P-anyag közvetítette neurotranszmissziót csökkentjük. Az eljárás abból áll, hogy a szervezetbe az (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának a P-anyagot a receptorhelyén antagonizáló mennyiségét juttatjuk be.

A találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények is, melyek az emlősök és az ember olyan betegségeinek kezelésére vagy megelőzésére szolgálnak, melyek kezelése vagy megelőzése oly módon érhető el vagy segíthető elő, hogy a P-anyag közvetítette neurotranszmissziót csökkentjük. A készítmény az (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának az ilyen betegségek kezelésében és megelőzésében hatásos mennyisé-

gét tartalmazza gyógyászati szempontból alkalmazható vívőanyag kíséretében.

A találmány tárgyát képezik azok az eljárások is, melyek az emlősök és az ember olyan betegségeinek kezelésére vagy megelőzésére szolgálnak, melyek kezelése vagy megelőzése oly módon érhető el vagy segíthető elő, hogy a P-anyag közvetítette neurotranszmissziót csökkentjük. Az eljárás abból áll, hogy a szervezetbe az (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sójának az ilyen betegség kezelésében vagy megelőzésében hatásos mennyiségét juttatjuk be.

Az (I) általános képletű vegyületek királis központokkal rendelkeznek, ezért különféle enantiomer formákban létezhetnek. A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyület optikai izomerjére és valamennyi sztereoizomerjére, valamint keverékeire.

A jelen találmány szerinti vegyületek előállítását az 1. és 2. folyamatábrán mutatjuk be. Hacsak másként nem jelöljük, az A, G, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ és R⁷ jelentése az ábra képletein és a leírásában azonos a fentebb tett meghatározásokkal.

Az 1. ábra 1. reakciójánál a (II) általános képletű heterociklusos amino-vegyületet az (I) általános képletű megfelelő diazabicyklosos vegyületté alakítjuk először a (II) általános képletű vegyületnek bázis jelenlétében való forralásával visszafolyató hűtő alatt. 1-3 órás - előnyösen kétórás - forralás után a reakcióelegyet a) 0-45°C hőmérsékletre - előnyösen szobahőmérsékletre hűtjük; 2) cseppenként E¹-G-E² általános képletű alkilezőszert adunk hozzá, ahol G jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal, E¹ és E² jelentése egymástól függetlenül klór-, bróm- jódatom, mezil-, tozil- vagy benzil-oxi-csoport; és 3) 1-24

órán át kevertetünk, előnyösen kényelmi szempontból egy éjszakán át. Alkalmas oldószer a tetrahidrofurán, dietil-éter, dioxán, dimetil-acetamid vagy dimetil-formamid, előnyösen a tetrahidrofurán; alkalmas bázis a nátrium-hidrid, nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát, előnyösen a nátrium-hidrid.

Alternatív módon a (II) általános képletű vegyület átalakítható az (I) általános képletű megfelelő diazabiciklusos vegyületté oly módon is, hogy a (II) általános képletű vegyületet R^8CHO általános képletű aldehiddel reagáltatjuk, ahol R^8 jelentése a fentiekben meghatározott. A reakciót poláris protikus oldószerben, előnyösen metanolban végezzük, a reakcióelegyet 1-24 órán át - előnyösen 12 órán keresztül - forraljuk visszafolyató hűtő alatt.

A 2. ábra 1. reakciójánál a (II) általános képletű heterociklusos aminovegyületet (III) és (IV) általános képletű megfelelő laktámokká alakítjuk oly módon, hogy a (II) általános képletű vegyületet $E^1-G^1-CO-E^2$ általános képletű acetil-vegyülettel reagáltatjuk, ahol E^1 és E^2 jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal és G jelentése $(CR^8R^9)_p$ általános képletű csoport, melyen belül R^8 és R^9 jelentése azonos a fentebb tett meghatározásokkal és p jelentése 1-3 egész szám. A reakciót bázis, előnyösen trietil-amin jelenlétében végezzük. Alkalmas oldószer a tetrahidrofurán, dietil-éter, dioxán, dimetil-acetamid vagy dimetil-formamid, előnyösen a tetrahidrofurán. A reakcióelegyet $15-40^\circ C$ - előnyösen $25^\circ C$ - hőmérsékleten kevertetjük 1-24 órán át, előnyösen 12 órán keresztül.

A 2. ábra 2. reakciójánál, miután az 1. reakcióban keletkezett köztestermékeket megfelelő módon kinyertük, a (III) és (IV) általános képletű laktámokat a megfelelő (I) általános

képletű diazabiciklo-vegyületté alakítjuk át, a (III) és (IV) általános képletű vegyületeket redukálószerrel, például borán/tetrahidrofurán komplexszel, lítium-alumínium-hidriddel vagy borán/metil-szulfid komplexszel, előnyösen borán/tetrahidrofurán komplexszel reagáltatva. Alkalmas oldószer a tetrahidrofurán, dietil-éter, dioxán, dimetil-acetamid vagy dimetil-formamid, előnyösen a tetrahidrofurán. A reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd 30 - 90 percen át - előnyösen 60 percen keresztül - kevertetjük.

A találmány szerinti terápiás hatású vegyületek P-anyag receptorkötő aktivitással rendelkeznek, ezért felhasználhatók klinikai esetek széles körében kezelésre vagy megelőzésre, olyan esetekben, ahol az állapot a P-anyag közvetítette neurotransmisszió csökkentésén át befolyásolható vagy enyhíthető. Az ilyen esetek közé tartoznak a gyulladásos betegségek (például artritisz, pszoriázis, asztma és a gyulladásos bélbetegségek), a szorongás, depressziós vagy kedénybetegségek, vizelési inkontinencia, gasztrointesztinális betegségek, például hányás és vastagbélgyulladás, pszichózis, fájdalmak, leégés, *Helicobacter pylori* vagy más ureáz-pozitív, gram-negatív baktérium okozta betegség, angiogenezis által kiváltott vagy azzal kapcsolatos állapotok, angiogenezis szimptomával járó állapotok, allergiák, például ekcéma és szénanátha, krónikus elzáródásos léguti betegségek, túlérzékenységi betegségek, például szömörce-érzékenység, érgörcsös betegségek, például angina, migrén és Reynaud-féle kór, fibrózisos és kollagén betegségek, például szkleroderma és eozinofil faszcioliázis, szimpatikus reflexzavarok, például váll/kéz szindróma, szenvedélybetegségek,

például alkoholizmus, szomatikus rendellenességekkel kapcsolatos stressz, perifériás neuropátia, neuralgia, idegrendszeri betegségek, például Alzheimer-kór, AIDS-szel kapcsolatos demencia, diabetikus neuropátia és szkelőrzis multiplex, fokozott vagy elfojtott immunválasszal kapcsolatos beegségek, például a szervezetre kiterjedő lupusz erithematózus, reumatikus betegségek, például fibróztisz.

A jelen találmány szerinti hatóanyagok beadhatók szájon keresztül, parenterálisan vagy helyileg alkalmazva. A vegyületek napi dózisa általában 0,5 - 1500 mg, noha ez szükségszerűen változik a kezelendő beteg súlyától és állapotától és a szervezetbe való bejuttatás módjától függően. A leginkább alkalmazott napi dózis 0,07 - 21 mg közé esik testsúlykilogrammonként. Ez változhat a kezelendő emlős fajától, a hatóanyagra adott egyedi választól, a gyógyszerkészítmény típusától, a kezelés időtartamától és az adagolás gyakoriságától függően. Bizonyos esetekben a fenti alsó határ alatti dózisok is többek lehetnek a szükségesnél, míg más esetekben a megadott tartománynál nagyobb adagok alkalmazhatók bármiféle káros mellékhatás nélkül, feltéve, hogy ezt a nagyobb napi dózist több részre elosztva juttatjuk a nap folyamán a szervezetbe.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból alkalmazható sóik ("terápiás hatású vegyületek") beadhatók önmagukban vagy gyógyászati szempontból alkalmazható vívőanyag vagy hígító kíséretében. A bevitel az előzőekben felsorolt három úton keresztül történhet egyszeri vagy osztott adag alakjában. Közelebbről, a találmány szerinti terápiás hatású vegyületek a különféle dozirozási formák széles változataként adha-

tók be, azaz kombinálhatók különféle, gyógyászati szempontból alkalmazható közömbös hordozóanyagokkal tablettá, kapszula, lozeng, tasak, kandirozott készítmény, por, permet, krém, kúp, zselé, gél, paszta, öblítő folyadék, kenőcs, vizes szuszpenzió, befecskendezhető oldat, elixír, szirup, stb. alakjában. Ezek közé a hordozóanyagok közé tartoznak a szilárd hígító- vagy töltelékanyagok, a steril vizes közeg és a különféle, nem-toxikus szerves oldószerek, stb. A szájon át adagolandó gyógyszerkészítmények édesíthetők és/vagy aromásíthatók. A találmány szerinti vegyület általában 5,0 - 70 % tömegszázalék koncentrációban szerepel a gyógyszerkészítményekben.

Orális adagoláshoz a tabletták különféle közeganyagokat tartalmaznak, mint amilyen a mikrokristályos cellulóz, nátrium-citrát, kalcium-karbonát, dikalcium-foszfát és glicin. Ezek alkalmazhatók különféle szétesést elősegítő anyagokkal, például keményítővel (előnyösen kukorica-, burgonya- vagy tápióka keményítővel), algininsavval és különféle összetett szilikátokkal; granuláló kötőanyagokkal, például polivinil-pirrolidonnal, szacharózzal, zselatinnal vagy akáciamézzgával. Továbbá tartalmazhat még a tablettá sikosítóanyagot, például magnézium-sztearátot, nátrium-lauril-szulfátot vagy talkumot. Hasonló típusú szilárd alkotórészeket alkalmazhatunk a zselatinkapszulák töltelékanyagaként is; előnyös anyagok ez esetben a laktóz vagy tejcukor, valamint a nagymolekulasúlyú polietilén-glikolok. Ha az orális adagoláshoz vizes szuszpenzió és/vagy elixír kívánatos, a hatóanyagot különféle édesítő vagy aromásító anyaggal, színező anyaggal vagy festékkel, - ha szükséges - emulgeáló és/vagy szuszpendáló szerekkel együtt alkalmazzuk, hígítóként vizet, etanolt,

propilénglikolt, glicerint vagy ezek különféle kombinációját használva.

Parenterális bevitelhez a találmány szerinti hatóanyagot szezám- vagy földimogyoró oldajban vagy vizes propilénglikolban oldva használhatjuk. A vizes oldatot, ha szükséges, megfelelően pufferolhatjuk és izotóniásra állítjuk be. Az ilyen vizes oldatok alkalmasak az intravénás injektilásra. Az olajos oldatokat intra-artikuláris, intramuszkuláris és szubkután injektilásra használjuk. Az említett oldatok steril körülmények között végzett előállítása a szakterületen jól ismert szokásos technikával könnyen elvégezhető.

A vegyületek alkalmazása történhet helyileg is, ha a bőr gyulladt állapotát kívánjuk kezelni. Ilyenkor krémet, zselét, gélt, pasztát, kenőcsöt és hasonló készítményeket használunk a szokásos gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelően.

A találmány szerinti terápiás hatóanyagoknak P-anyag receptorantagonista tulajdonságát annak alapján határozhatjuk meg, hogy gátolják a P-anyag megkötődését a szarvasmarhafarok szövetének P-anyag receptorain. A vizsgálatokhoz radioaktív ligandokat használunk, hogy autoradiológiával tegyük láthatóvá a tachikinin-receptorokat. A találmány szerinti vegyületek P-anyaggal antagónizáló aktivitását M. A Cascieri és munkatársai által leírt standard vizsgálati módszerrel mérjük [Journal of Biological Chemistry, 258:5158 (1983)]. A módszerrel lényegében az egyes vegyületeknek azt a koncentrációját határozzuk meg, mely ahhoz szükséges, hogy a radioaktívan jelzett P-anyag ligandok receptor-helyeiken való megkötődését 50 %-ban gátoljuk az említett izolált szarvasmarhaszövetben, vagyis meghatározzuk az egyes vizsgált

vegyületek jellemző IC_{50} értékét.

Az eljárás a következő: a szarvasmarhafarok-szövetet eltávolítjuk a $-70^{\circ}C$ hőmérsékletű hűtőből, és 50-szeres térfogatú (tömeg/térfogat) jéghideg 50 mM Trisz-hidroklorid pufferben, $pH = 7,7$, homogenizáljuk (Trisz:trimetamin, azaz 2-amino-2-(hidroxi-metil)-1,3-propándiol). A homogenizátumot 30.000 G értéken centrifugáljuk 20 percn át. Az üledéket 50-szeres térfogatú Trisz-pufferben szuszpendáljuk, újra homogenizáljuk és újabb 20 percn át centrifugáljuk 30.000 G értéken. Az üledéket 40-szeres térfogatú jéghideg 50 mM Trisz-pufferben ($pH = 7,7$) szuszpendáljuk, ami 2 mM kalcium-kloridot, 2 mM magnézium-kloridot, 4 $\mu g/ml$ bacitracint, 4 $\mu g/ml$ leupeptint, 2 $\mu g/ml$ kimosztatint és 200 g/ml szarvasmarha szérumalbumint tartalmaz. Ezzel a lépéssel a szövetpreparátum kész.

A radioligand megkötésének eljárása a következő: a vizsgálandó vegyület oldatából 100 μl -t veszünk, a koncentrációt úgy megválasztva, hogy a végkoncentráció 1 μM legyen, hozzáadunk 100 μl radioaktív ligandot, a végkoncentráció ez esetben 0,5 mM, végül 800 μl , a fentiek szerint elkészített szövetpreparátumot adunk a reakcióelegyhez. A reakcióelegy végtérfogata ezek szerint 1,0 ml. A reakcióelegyet vortexoljuk, és szobahőmérsékleten (kb. $20^{\circ}C$) inkubáljuk 20 percn át. A csövek tartalmát sejtgűjtőn átszűrjük, az üvegszálás szűrőt (Whatman GF/B) négyszer mossuk 50 mM Trisz-pufferrel ($pH = 7,7$). A szűrőket a szűrés előtt 2 órán át előáztatjuk. A radioaktivitást β -számlálóval mérjük 53 %-os számlálási hatékonyságnál, és az IC_{50} értékeket a standard statisztikus módszerekkel kiszámoljuk.

A találmány szerinti vegyületek P-anyagot gátló hatását in vivo az alábbi "a" - "d" eljárások szerint határozzuk meg ["a" - "c" eljárásokat Nagahisa és munkatársai írták le, European Journal of Pharmacology 217:191-5 (1992)].

a) Plazmaszivárgás bőrben

A plazmaszivárgás kiváltásához pentobarbitállal (25 mg/kg, i.p.) elaltatott, 450-500 g súlyú, hím Hartley tengerimalacnak intradermálisan a háti bőrbe beadunk P-anyagot (50 μ l, 0,01 % BSA/só oldatban). A vizsgálandó vegyületet 0,1 %-os metil-celulóz vizes oldatban (MC) oldjuk és a P-anyag (3 pmól/hely) beadása előtt 1 órával szájon át dozírozzuk. A P-anyag beadása előtt 5 perccel evans-blue festéken adunk intravénásan (30 mg/kg) az állatnak. 10 perc elteltével az állatot elöljük, a háti bőrt eltávolítjuk, és a kék foltokat dugófúróval kiszűrjük (11,5 mm, o.d.). A festéket egy éjszakán át extraháljuk formamiddal, a festékkoldat abszorbanciáját 600 nm-en mérjük.

b) Kapszaicinnel kiváltott plazmaszivárgás

A plazmaszivárgás kapszaicinnel történő kiváltásához a pentobarbitállal (25 mg/kg, i.p.) elaltatott tengerimalacnak kapszaicint adunk be intraperitoneális injekcióval (10 ml 30 μ M koncentrációjú oldat 0,1 %-os BSA/só oldatban). A vizsgálandó vegyületet 0,1 %-os MC oldatban oldjuk és a kapszaicin beadása előtt egy órával dozírozzuk p.o. Evans-blue festéket (30 mg/kg) adunk i.v. az állatnak 5 perccel a kapszaicin beadása előtt. 10 perc elmúltával az állatot elöljük, és a jobb- és baloldali urétert eltávolítjuk. A szövet festéktartalmát az "a" eljárás-

ban leírtak szerint mennyiségileg meghatározzuk.

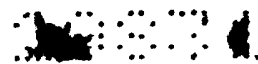
c) Ecetsavval kiváltott abdominális kinyújtozkodás

14-18 g súlyú, hím ddY egért (SLC, Japán) egy éjszakán át éheztetünk. A vizsgálandó vegyületet 0,1 %-os MC-oldatban oldjuk, és 0,5 órával az ecetsav beadása előtt p. o. dozírozzuk. Az állatba ecetsavat injektálunk (0,7 %, 0,16 ml/10 g testsúly). Az állatot tiszta edénybe tesszük (egyed egy edénybe), és az ecetsav beadása utáni 10. és 20. perc közötti időtartam alatt megszámoljuk a kinyújtozkodások számát.

d) P-anyag indukálta hiperlokomotoros paradigma

A találmány szerinti terápiás hatóanyagok anti-pszichotikus aktivitását határozzuk meg. A különféle pszichotikus betegségek elleni neuroleptikus hatást annak alapján határozzuk meg, hogy az illető vegyület mennyire ellensúlyozza a P-anyag vagy P-anyag agonista által kiváltott hipermobilitást a tengerimalacoknál. Az állatoknak először a kontroll-vegyületet vagy a találmány szerinti vizsgálati vegyületet adjuk be, majd intracerebrális kanülön át P-anyagot vagy P-anyag agonistát injektálunk az állatba, és mérjük az említett stimulusra adott lokomotoros választ.

A P-anyag receptorantagonistaként működő vegyületek hányás ellenes aktivitását aszerint mérjük, hány százalékban képesek csökkenteni a vadászmenyétnél a hányást a ciszplatin (10 mg/kg, i.v.) kitettségnél adott válaszban. A (2S,3S)-N-(5-izopropil-2-metoxi-fenil)-metil-2-difenil-metil-1-azabicyclo[2.2.2]oktán-3-amin gátolja a ciszplatin kiváltotta hányást vadászmenyétnél, ha



30 perccel a ciszplatin beadása előtt 1 mg/kg dózist adunk be szubkután. A (2S,3S)-3-(2-metoxi-5-trifluor-metoxi-benzil)-amino-2-fenil-piperidin, 1 mg/kg dózisban szubkután beadva 30 perccel a ciszplatinnak való kitettség előtt, gátolja a ciszplatin okozta hányást. A cisz-3-[(2-metoxi-fenil)-metil-amino]-2-benzhidril-kinuklidin 30 perccel a ciszplatin előtt szubkután beadott 10 mg/kg dózisa gátolja a ciszplatin által kiváltott hányást a menyéteknél.

A vegyületek napégés ellenes hatását, mint P-anyag receptorantaginstát az ultraibolya fénnnyel okozott eritéma (bőrpírulás) modellen határozhatjuk meg az alábbiak szerint.

A kísérletekhez öthetes hím Hartley tengerimalacokat használtunk. Két nappal a kezelés előtt elektromos borotvával és szórtelenítő kérmel (EBA krém, Tokyo Tanabe Pharmaceuticals) eltávolítjuk az állatok hátáról a szórt.

Az állatok hátbőrét UV fénynek kitéve (1650-1670 lux, 60 mp.) leégéshez hasonló gyulladást váltunk ki.

Az eritémát vizuális vizsgálat alapján pontozzuk (0: nincs; 1: gyenge; 2: kifejezett) vagy a plazmaszivárgás alapján értékeljük. A plazmaszivárgást Evans-féle festékekkel határozzuk meg. (A tengerimalacot 25 mg/kg i.p. adott pentobarbitollal altatjuk, és 10 perc múlva 30 mg/kg festéket injektálunk intravénásan az állatba). A kétféle értékelést 2, 5, 18 és 24 órával az UV besugárzás után végezhetjük el.

Az elmondottak szemléltetésére az alábbiakban példákat adunk meg. A példák kizárólag szemléltető célzatúak, így a találmány oltalmi körét nem korlátozzák.

1. példa6-(2-metoxi-benzil)-8-fenil-1,6-diazacibiklo[3.2.1]oktán

Hexánnal az olajtól megmosott és nitrogéngáz bevezetéssel, hűtővel, keverővel ellátott gömblombikba bemérünk 1,47 g (36,8 mmól) nátrium-hidridet (60 %-os diszperzió olajban). 50 ml vízmentes tetrahidrofuránt és 6,30 g (18,9 mmól) (2S,3S)-3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-piperidint adunk 50 ml tetrahidrofuránban a lombikba. A reakcióelegyet 2 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és cseppenként 5,1 ml (36,8 mmól) benzil-klór-metil-étert adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át kevertetjük, a nátrium-hidrid felesleget víz hozzáadásával elbontjuk, majd további egyórás kevertetés után a szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk. Csökkentett nyomáson bepárolva szilárd anyagot kapunk, amit metanol/metilén-klorid elegyben átkristályosítva, 2,36 g (40 %) termékhez jutunk.

Op.: 105-107°C.

Tömegspektrum (m/e): 309 (M^{+1} , 100 %), 159 (12 %).

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3), δ :

1,45 - 2,20 (m, 5 H), 3,15 (m, 2 H), 3,5 (d, 1 H),
3,65 - 3,85 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,95 (d, 1 H),
4,10 (d, 1 H), 6,8 (d, 1 H), 6,95 (t, 1 H), 7,15 - 7,6
(m, 7 H).

Elemanalízis a $C_{20}H_{24}N_2O$ képlet alapján:

számított: C: 77,88, H: 7,83, N: 9,08 %;

mért: C: 77,72, H: 7,75, N: 9,04 %.

2. példa

4-(2-metoxi-benzil)-9-fenil-1,4-diazabicyclo[3.3.1]nonán

A) 1,50 g (4,06 mmól) (2S,3S)-3-(2-metoxi-benzil-amino)-2-fenil-piperidin és 0,66 ml (4,05 mmól) trietil-amin 10 ml tetrahydrofuranban készült oldatához cseppenként hozzáadunk 0,32 ml (4,06 mmól) klór-acetil-kloridot. Az oldatot 25°C hőmérsékleten kevertetjük 12 órán át. A reakcióelegyet vízhez öntve, leállítjuk a reakciót és 1 órán át kevertetünk. A kétfázisú keveréket etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepárolva, sárga olajat nyerünk. Az olajat szilikagélen kromatografáljuk, ammónium-hidroxid/metanol/metilén-klorid, 1:5:94 arányú elegyét használva eluensként. 480 mg (32 %) terméket kapunk halványsárga olaj alakjában.

1H -NMR-spektrum (250 MHz, $CDCl_3$), δ :

7,7 - 7,6 (m, 2 H), 7,5 - 7,2 (m, 5 H), 7,0 - 6,8 (m, 2 H), 6,1 (d, 1 H), 4,5 - 3,0 (m, 11 H), 2,1 - 1,7 (m, 5 H).

Tömegspektrum (m/e): 373 (m^+).

B) 480 mg (1,29 mmól) fenti köztestermék 10 ml tetrahydrofuranban készült oldatához 10 perc alatt lassan hozzáadunk 180 mg (1,40 mmól) kálium-terc-butoxidot. A reakcióelegyet 25°C hőmérsékleten kevertetjük 12 órán át, majd víz lassú adagolásával a reakciót leállítjuk és még 30 percen át kevertetünk. A fázisokat

elválasztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, aktív szénnel kezeljük, diatomaföldön át szűrjük és csökkentett nyomáson olajos maradékig pároljuk. A maradékot metilén-klorid/dietil-éter elegyben oldjuk, az oldaton hidrogén-klorid gáz buborékoltatunk át. Az oldószert csökkentett nyomáson elpároljuk, a hidroklorid-sót metanol/dietil-éter elegyében átkristályosítva, 88 mg (18 %) terméket kapunk sárga amorf szilárd anyag alakjában.

^1H -NMR-spektrum 250 MHz, CDCl_3 , szabad bázis), δ :

7,6 (m, 1 H), 7,4 - 7,2 (m, 1 H), 6,9 - 6,8 (m, 2 H),
4,4 - 4,39 (m, 1 H), 2,2 - 3,5 (m, 7 H), 3,2 - 3,1
(m, 2 H), 2,1 - 1,2 (m, 7 H).

Tömegspektrum (m/e): 336 (m^+), 215.

C) 88 mg (0,23 mmól) előzőek szerint előállított hidroklorid-sót nátrium-hidrogén-karbonát telített vizes oldatában oldunk és metilén-kloriddal extrahálunk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott sárga olajat 3 ml tetrahidrofuránban oldjuk és cseppenként borán/tetrahidrofurán komplexet (0,26 ml, 1 n THF-ban) adunk hozzá. Az oldatot visszafolyató hűtő alatt forraljuk és 1 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és víz lassú hozzáadásával a reakciót leállítjuk. Az oldatot 30 percen át kevertetjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot vízben oldjuk, metilén-kloriddal extrahálunk. Az extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Az olajos terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként ammónium-hidroxid/metanol/metilén-klorid, 1:5:94 arányú elegyét használva. A halványsárga olajos terméket metilén-klorid/dietil-éter

elegyében oldjuk, 0,50 ml 4 n sósavas dioxánt adva hozzá hidroklorid-sóvá alakítjuk. Az oldatot 30 percen át kevertetjük, csökkentett nyomáson bepároljuk, metanol/dietil-éter elegyben átkristályosítjuk, 21 mg terméket nyerve halványsárga amorf, szilárd anyag alakjában.

^1H -NMR-spektrum (250 MHz, CDCl_3), δ :

7,7 (d, 2 H), 7,4 - 7,0 (m, 6 H), 6,9 (d, 2 H),
4,0 - 3,8 (m, 5 H), 3,7 (d, 1 H), 3,5 (m, 1 H), 3,3
(m, 1 H), 3,2 (széles, 1 H), 3,2 - 2,9 (m, 2 H),
2,7 - 2,6 (m, 2 H), 2,5 (m, 1 H), 2,2 - 1,8 (m, 2 H),
1,7 - 1,5 (m, 1 H).

Nagyfelosztású tömegspektrum (HRMS):

számított: 322,2039;

mért: 322,2068.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója, ahol az (I) általános képletben
 R^1 jelentése fenil-, tienil- vagy benzhidril csoport, ahol a benzhidrilcsoport egyik fenilcsoportja helyett adott esetben naftil-, tienil-, furil- vagy piridilcsoport lehet; és ahol a nevezett fenil-, tienil- vagy benzhidrilcsoport egy vagy két szubsztituenssel helyettesített lehet, mely szubsztituens egymástól függetlenül lehet halogénatom, nitro-, 1-6 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, mely adott esetben 1-3 fluoratómmal szubsztituált, amino-, 1-6 szénatomos hidroxi-alkil-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)-O-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, 1-6 szénatomos alkil-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-, -CONH-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-NH-(1-6 szénatomos alkil)-, -NHCOH vagy -NHCO-(1-6 szénatomos alkil) képletű csoport;
 R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy az R^1 és R^2 a szénatómmal együtt, melyhez kapcsolód-
nak 3-7 szénatomos, telített karbociklusos gyűrűt képez;
A jelentése fenil-, tienil-, benzotiazolil- vagy naftilcsoport, ahol a nevezett fenil-, tienil-, benzotiazolil- vagy

naftilcsoport egy vagy két szubsztituenssel lehet helyettesített, mely szubsztituens egymástól függetlenül lehet halogénatom, nitrocsoporth, 1-6 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben 1-3 fluoratómmal helyettesített, 1-6 szénatomos alkoxicsoporth, mely adott esetben 1-3 fluoratómmal helyettesített, amino-, 1-6 szénatomos hidroxialkil-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkil-amino-, (1-6 szénatomos)-O-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, 1-6 szénatomos alkil-O-, (1-6 szénatomos alkil-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, di(1-6 szénatomos alkil)-amino-, -CONH-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-NH-(1-6 szénatomos alkil)-, -NHCOH vagy -NHCO-(1-6 szénatomos alkil) képletű csoport;

n jelentése 0, 1 vagy 2;

m jelentése 0, 1 vagy 2;

az n és m összege 0, 1 vagy 2;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, ami adott esetben 1-3 fluoratómmal helyettesített;

R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom vagy az R^4 és R^5 a szénatómmal együtt, melyhez kapcsolódnak aromás vagy nem-aromás, karbociklusos vagy heterociklusos gyűrűt képez;

R^6 és R^7 jelentése hidrogénatom vagy az R^3 az R^4 , R^5 , R^6 vagy R^7 csoporttal és a szénatómmal, melyhez kapcsolódnak 3-6 szénatomos telített karbociklusos gyűrűt képez;

G jelentése $(CR^8R^9)_p$ általános képletű csoport, melyen belül p jelentése 1, 2 vagy 3; R^8 és R^9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenil-, naftil- vagy heteroarilcsoport, ahol a nevezett

alkilcsoport 1-3 fluroatommal szubsztituált lehet -
vegyület vagy gyógyászati szempontból alkalmazható sója.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol n jelentése 0 vagy 1; m jelentése 0 vagy 1; és p jelentése 1 vagy 2.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R^1 jelentése fenil- vagy benzhidrilcsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol A jelentése 2-metoxi-fenil-, 2-trifluor-metoxi-fenil- vagy 5-metoxi-benzotiazol-csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol n jelentése 1; m jelentése 0; p jelentése 1; R^1 jelentése fenilcsoport; és A jelentése benzotiazolilcsoport.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol n jelentése 0; m jelentése 0; p jelentése 1; R^1 jelentése fenil- vagy benzhidrilcsoport; és A jelentése metoxi-fenil-csoport.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol n jelentése 1; m jelentése 0; p jelentése 1; R^1 jelentése fenilcsoport; és A jelentése metoxi-fenil-, trifluor-metoxi-fenil- vagy metoxi-(trifluor-metoxi)-fenil-csoport.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol n jelentése 1; m jelentése 0; p jelentése 21; R^1 jelentése fenilcsoport; és A jelentése metoxi-fenil-csoport.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R^1 jelentése fenil-, tienil- vagy benzhidrilcsoport, melyek helyettesítettek lehetnek 1-3 szubsztituenssel.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol R^1 jelentése fenil-, tienil-, benzotiazolil- vagy naftilcsoport, melyek helyettesítettek lehetnek 1-3 szubsztituenssel.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol a nevezett aromás vagy nem-aromás heterociklusos gyűrű piperidin, indol-, piridin-, tiofén- vagy pirimidingyűrű.

12. Az 1. igénypont szerinti vegyület, mely lehet:

6-(2-metoxi-benzil)-8-fenil-1,6-diazabiciklo[3.2.1]oktán,

4-(2-metoxi-benzil)-9-fenil-1,4-diazabociklo[3.3.1]nonán,

5-(2-metoxi-benzil)-10-fenil-1,5-diazabiciklo[4.3.1]dekán,

8-fenil-6-(2-trifluor-metoxi-benzil)-1,6-diazabiciklo-

[3.2.1]oktán,

6-(2-metoxi-benzil)-7-metil-8-fenil-1,6-diazabiciklo-

[3.2.1]oktán,

6-(2-metoxi-benzil)-7,7-dimetil-8-fenil-1,6-diazabiciklo-

[3.2.1]oktán,

7-benzhidril-3-(2-metoxi-benzil)-1,3-diazabiciklo[2.2.1]-

heptán,

5-metoxi-6-(8-fenil-1,6-diazabiciklo[3.2.1]okt-6-il-metil)-

-benzotiazol,

5-metoxi-2-metil-6-(8-fenil-1,6-diazabiciklo[3.2.1]okt-6-il-

-metil)-benzotiazol,

5-metoxi-2-fenil-6-(8-fenil-1,6-diazabiciklo[3.2.1]okt-6-

-il-metil)-benzotiazol,

5-metoxi-2-trifluor-metil-6-(8-fenil-1,6-diazabiciklo[3.2.1]-

okt-6-il-metil)-benzotiazol,

6-(2-metoxi-5-trifluor-metoxi-benzil)-8-fenil-1,6-diazabi-

ciklo[3.2.1]oktán.

13. Gyógyszerkészítmény emlősök alábbi betegségeinek kezelésére vagy megelőzésére: gyulladásos betegségek szorongás,

vastagbélgyulladás, depresszió vagy kedélybetegségek, vizelési inkontinencia, gasztrointesztinális betegségek, például hányás, pszichózis, fájdalom, leégés, *Helicobacter pylori* vagy más ureáz-pozitív, gram-negatív baktérium okozta betegség, angiogenezis által kiváltott vagy azzal kapcsolatos állapotok, angiogenezis szimptomáival járó állapotok, allergiák, krónikus elzáródásos léguti megbetegedések, túlérzékenységi betegségek, érgörccsős betegségek, fibrózisos és kollagén betegségek, szimpatikus reflexzavarok, szenvedélybetegségek, szomatikus rendellenességekkel kapcsolatos stressz, perifériális neurópátia, neuralgia, idegrendszeri betegségek, fokozott vagy elfojtott immunválasszal kapcsolatos betegségek, reumatikus betegségek, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti vegyületnek az említett állapotok kezelésében vagy megelőzésében hatásos mennyiségét tartalmazza gyógyászati szempontból alkalmazható vívőanyag kíséretében.

14. Eljárás emlősök alábbi betegségeinek kezelésére vagy megelőzésére: gyulladásos betegségek, szorongás, vastagbélgyulladás, depresszió vagy kedélybetegségek, vizelési inkontinencia, gasztrointesztinális betegségek, például hányás, pszichózis, fájdalom, leégés, *Helicobacter pylori* vagy más ureáz-pozitív, gram-negatív baktérium okozta betegség, angiogenezis által kiváltott vagy azzal kapcsolatos állapotok, angiogenezis szimptomáival járó állapotok, allergiák, krónikus elzáródásos léguti megbetegedések, túlérzékenységi betegségek, érgörccsős betegségek, fibrózisos és kollagén betegségek, szimpatikus reflexzavarok, szenvedélybetegségek, szomatikus rendellenességekkel kapcsolatos stressz, perifériális neurópátia,

neuralgia, idegrendszeri betegségek, fokozott vagy elfojtott immunválasszal kapcsolatos betegségek, reumatikus betegségek, ami abból áll, hogy az emlős szervezetébe az 1. igénypont szerinti vegyületnek az említett állapotok megelőzéséhez vagy kezeléséhez szükséges mennyiségét juttatjuk be.

15. P-anyag hatásait emlősökben antagonizáló gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti vegyület P-anyagot antagonizáló mennyiségéből és egy gyógyászati szempontból alkalmazható vívőanyagból áll.

16. Gyógyszerkészítmény emlősök olyan állapotának kezelésére vagy megelőzésére, mely állapotok kezelése vagy megelőzése a P-anyag közvetítette neurotranszmisszió csökkentésével érhető el vagy az állapot enyhíthető, azzal jellemezve, hogy a készítmény az 1. igénypont szerinti vegyületnek a P-anyaggal a receptorán hatásosan antagonizáló mennyiségét tartalmazza gyógyászati szempontból alkalmazható vívőanyag kíséretében.

17. Gyógyszerkészítmény emlősök olyan állapotának kezelésére vagy megelőzésére, mely állapotok kezelése vagy megelőzése a P-anyag közvetítette neurotranszmisszió csökkentésével érhető el vagy az állapot enyhíthető, azzal jellemezve, hogy a készítmény az 1. igénypont szerinti vegyületnek az említett állapotok kezelésében és megelőzésében hatásosan antagonizáló mennyiségét tartalmazza gyógyászati szempontból alkalmazható vívőanyag kíséretében.

2 lap

A meghatalmazott

Ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
T: 34-24-950, Fax: 34-24-323

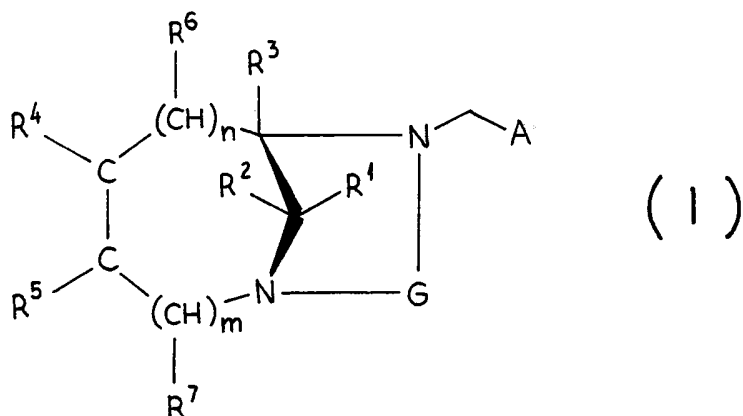
17.02/96

74682

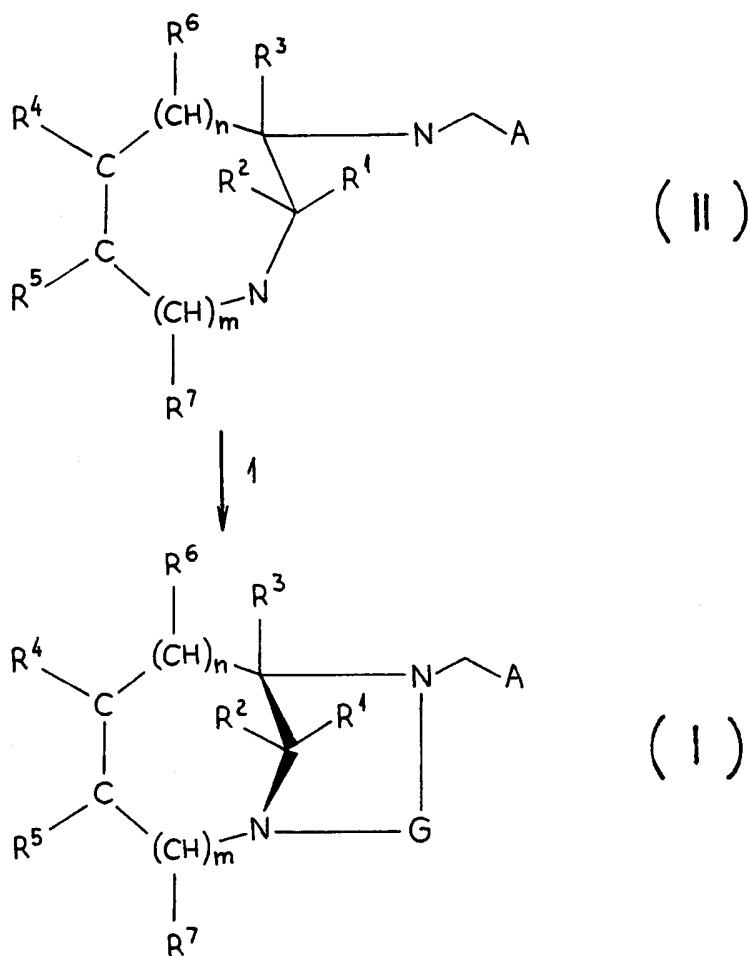
20071

2/1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1. ábra



(I)

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Tel.: 34-24-950, Fax: 34-24-323

2. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

