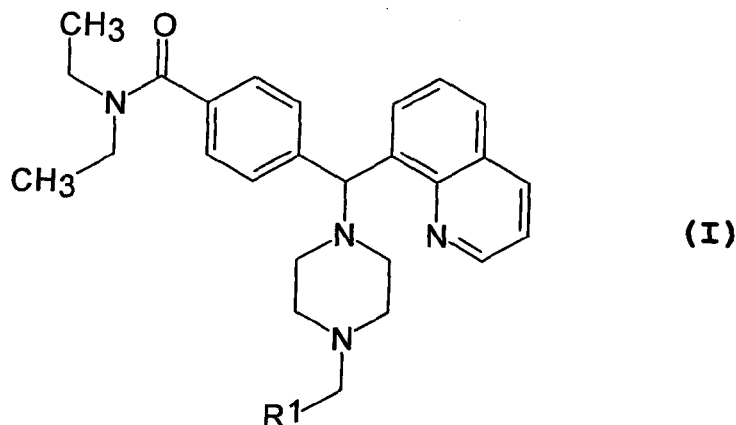


KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

4-[Piperazin-8-(kinolin-6-yl)-metil]benzamid-származékok, alkalmazásuk és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát az



általános képletű vegyületek – ahol

R^1 adott esetben egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3 alkil-, nitro-, trifluor-metil-, alkoxi-csoporttal, halogénatommal szubsztituált fenil-, piridil-, tienil-, furil-, imidazolil- vagy triazolil-csoport –

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik és izomereik és alkalmazásuk képezik. A találmány kiterjed a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és alkalmazásaikra a fentiekben leírtak szerint.

PK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát új vegyületek, az előállításukra szolgáló eljárás, alkalmazásuk és az új vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik. Az új vegyületek gyógyászatban, különösen fájdalom kezelésére használhatók.

A δ -receptorról megállapították, hogy hogy sok testi funkcióban szerepet játszik, mint például a keringési rendszerben és a fájdalomérzetben. A δ -receptorhoz illeszkedő ligandumok ennél fogva mint fájdalomcsillapítók és/vagy magas vérnyomás elleni szerek találhatnak alkalmazási területre. A δ -receptorhoz illeszkedő ligandumokról kimutatták, hogy immunmodulátor hatásuk is van.

Az opioid receptorok legalább három különböző csoportját (μ , δ és κ) mára már jól körülhatárolták, és mind a három jelen van sok faj, közöttük az ember központi és periférikus idegrendszerében egyaránt. E receptorok közül egynek vagy többnek az aktiválásakor különböző állatmodellekben észleltek fájdalomcsillapító hatást.

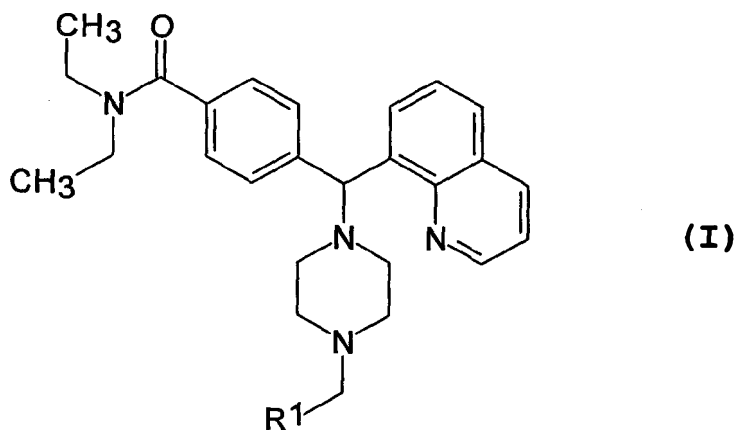
Kevés kivételtől eltekintve a jelenleg elérhető szelektív opioid δ -ligandumok peptid természetűek, és nem alkalmasak szisztémás úton történő bejuttatásra. Nem-peptidjellegű δ -agonistára példa az SNC80 [Bilsky E.J. et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273(1), 359-366 (1995)]. Továbbra is szükség van azonban olyan szelektív δ -agonistákra, amelyeknek nemcsak a szelektivitásuk, hanem a mellékhatás-profiljuk is jobb.

A találmány alapját tehát az a megoldandó feladat képezte, hogy találjunk olyan új analgetikumokat, amelyeknek nemcsak fájdalomcsillapító hatásuk, hanem mellékhatás-profiljuk is jobb a jelenlegi μ -agonistákénál, és szisztémás hatékonyságuk is kedvezőbb.

A korábban megismert és jelenlegi analgetikumoknak sok hátrányuk volt, amennyiben gyenge a farmakokinetikájuk, és szisztémás úton beadva nem csillapítják a fájdalmat. Az is bebizonyosodott, hogy a korábban leírt, előnyös δ -agonista vegyületek szisztémás úton beadva erős görcskeltő hatást mutatnak.

Azt találtuk, hogy bizonyos, ugyan nem részletesen leírt, de a WO 98/28270 számú szabadalmi irat oltalmi körébe tartozó vegyületek meglepően jó δ -agonista tulajdonságúak, és in vivo hatékonyságúak szisztémás úton beadva a WO 98/28270 számú szabadalmi iratban közölt vegyületekhez viszonyítva. A találmány szerinti vegyületek a delta receptor agonizmusát és metabolikus stabilitását tekintve jelentős és váratlanul megnövekedett hatásúak.

A találmány szerinti vegyületek az



általános képlettel ábrázolhatók – amely képletben

R^1 jelentése

(i) fenilcsoport;

- (ii) piridilcsoport;
- (iii) tienil-csoport;
- (iv) furilcsoport;
- (v) imidazolil-csoport;
- (vi) triazolil-csoport;

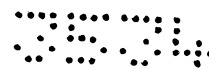
ahol mindegyik R^1 fenilgyűrű és mindegyik R^1 heteroaromás gyűrű adott esetben egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3 további szubsztituenst hordozhat az egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkil-, nitro-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoportok, klór-, fluor-, bróm- és jódatomok közül. A fenilgyűrűn és a heteroaromás gyűrűn a helyettesítések az illető gyűrűrendszerek bármely helyzetében lehetnek.

A találmány tárgyát képezik továbbá az (I) általános képletű vegyületek és izomereik gyógyszerészetileg elfogadható sói is.

A találmány előnyös megvalósításában az (I) általános képletű vegyületek (+)-enantiomerként vagy (-)-enantiomerként vannak jelen.

„Izomerek” alatt az (I) általános képletnek megfelelő olyan vegyületeket értjük, melyek funkciós csoportjuk helyzetében és/vagy orientációjában különböznek. „Orientáció” alatt sztereoizomereket, diasztereoizomereket, régióizomereket és enantiomereket értünk.

A találmány szerinti új vegyületek a gyógyászatban alkalmazhatók, főleg különféle fájdalmi állapotok, például krónikus fájdalom, neuropatikus fájdalom, akut fájdalom, rákos fájdalom, reumás jellegű ízületi gyulladás okozta fájdalom, migrén, zsigeri fájdalom, stb. kezelésére. Ez a felsorolás azonban nem tekinthe-



tő kizárólagosnak.

A találmány szerinti vegyületek immunmodulátorokként alkalmazhatók, különösen autoimmun betegségekben, mint például az ízületi gyulladás, bőrátültetéseknél, szervátültetéseknél és hasonló sebészeti igények esetén, továbbá kollagén betegségeknél, különféle allergiáknál, tumor- és vírusellenes szerként.

A találmány szerinti vegyületek hasznosak olyan kóros állapotokban, amikor az opioid receptorok degenerációjáról vagy rossz működéséről van szó, vagy ezekre terelődik a gyanú ebben a paradigmában. Ez jelentheti a találmány szerinti vegyületek izotóposan jelzett változatainak alkalmazását diagnosztikai technikákban és leképezési eljárásokban, például pozitron-emissziós tomográfia (PET) esetén.

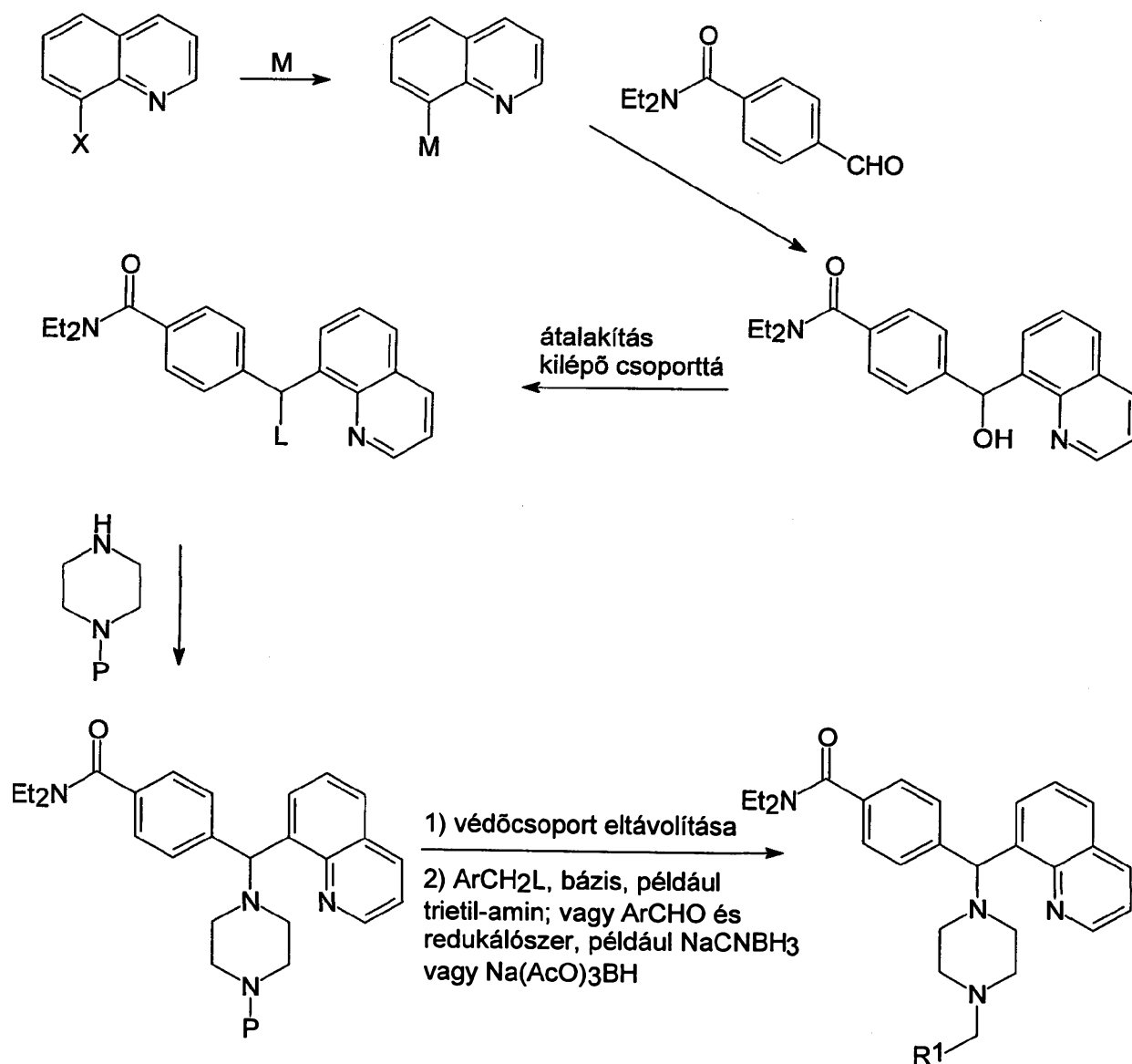
A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók hasmenés, depresszió, szorongás, vizelet-inkontinencia, különféle mentális betegségek, köhögés, tüdőödéma, különféle gyomor-bélrendszeri rendellenességek, gerincsérülések és kábítószer-függőség kezelésére, beleértve az alkohol, nikotin, opioid és egyéb kábítószer káros fogyasztásának kezelését, és a szimpatikus idegrendszer rendellenességeinek, például a hipertóniának a kezelésére. A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók fájdalomcsillapító szerként általános érzéstelenítés és monitorozott anesztéziás kezelés során. Gyakran használják különböző tulajdonságokkal rendelkező szerek kombinációit olyan kiegyensúlyozott hatás elérésére, amely az érzéstelenített állapot fenntartásához szükséges (pl. emlékezetvesztés, fájdalomcsillapítás, izomelernyedés és nyugtatás). Beleértendő ebbe a kombinációba az inhalálандó érzéstelenítő.

nítók, hipnotikumok, szorongásoldók, neuromuszkuláris blokkolók és opioidok.

Szintén a találmány tárgyát képezi a fenti, (I) képletű vegyületek bármelyikének felhasználása bármelyik, az előzőekben tárgyalt állapot kezelésére szolgáló gyógyszer gyártására. A találmány további aspektusát jelenti bármelyik fentebb tárgyalt állapottól szenvedő egyén kezelési módja, amely során a fenti, (I) képletű vegyületek egyikének hatásos mennyiségét adjuk be az arra rászoruló betegnek. Szintén a találmány oltalmi körébe tartozik az alábbi (I) reakcióvázlatban leírt, a fenti (I) általános képletű vegyületek szintézisében alkalmazható bármely új intermedier.

A találmány szerinti vegyületek előállíthatók az alábbi (I), (II), (III) és (IV) reakcióvázlatokban leírt szintézis-eljárások bármelyikét követve. Ezeket az ismert eljárásokat a következő közleményekben írják le: *J. March, Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, John Wiley and sons (1992); Katritsky, A.R., Lan, X. Chem. Soc. Rev., 363-373 (1994)*, amelyeket referenciaként tekintünk.

(I) reakcióvázlat



Az alkalmazott rövidítések jelentése:

P = védőcsoport, például Bn, Boc, CBz;

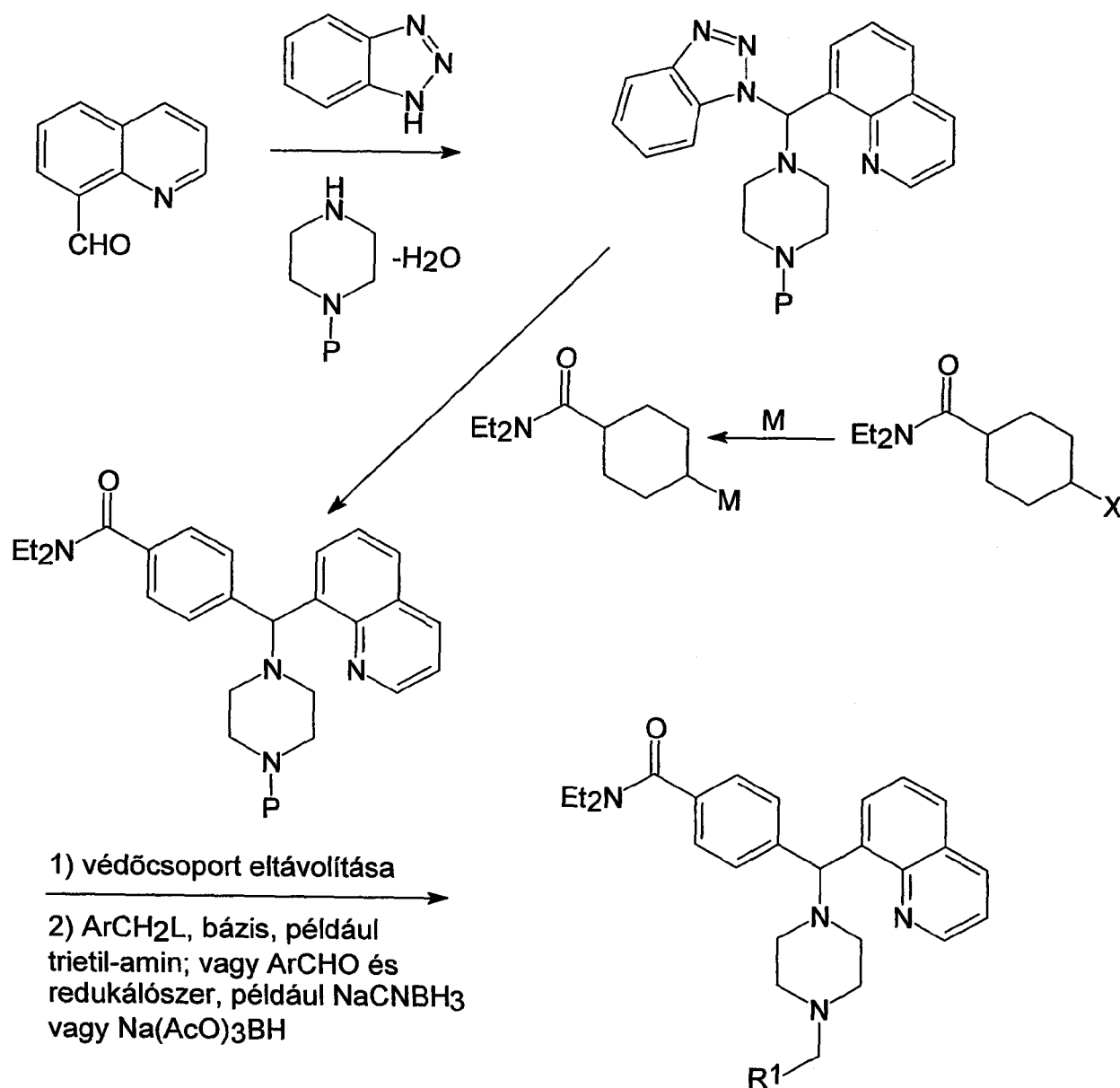
M = Li, Mg, Zn;

X = Br, I;

L = Cl, Br, OMs, OTs, I;

R^1 = az (I) általános képletnél megadottakkal azonos.

(II) reakcióvázlat



Az alkalmazott rövidítések jelentése:

P = védőcsoport, például Bn, Boc, CBz;

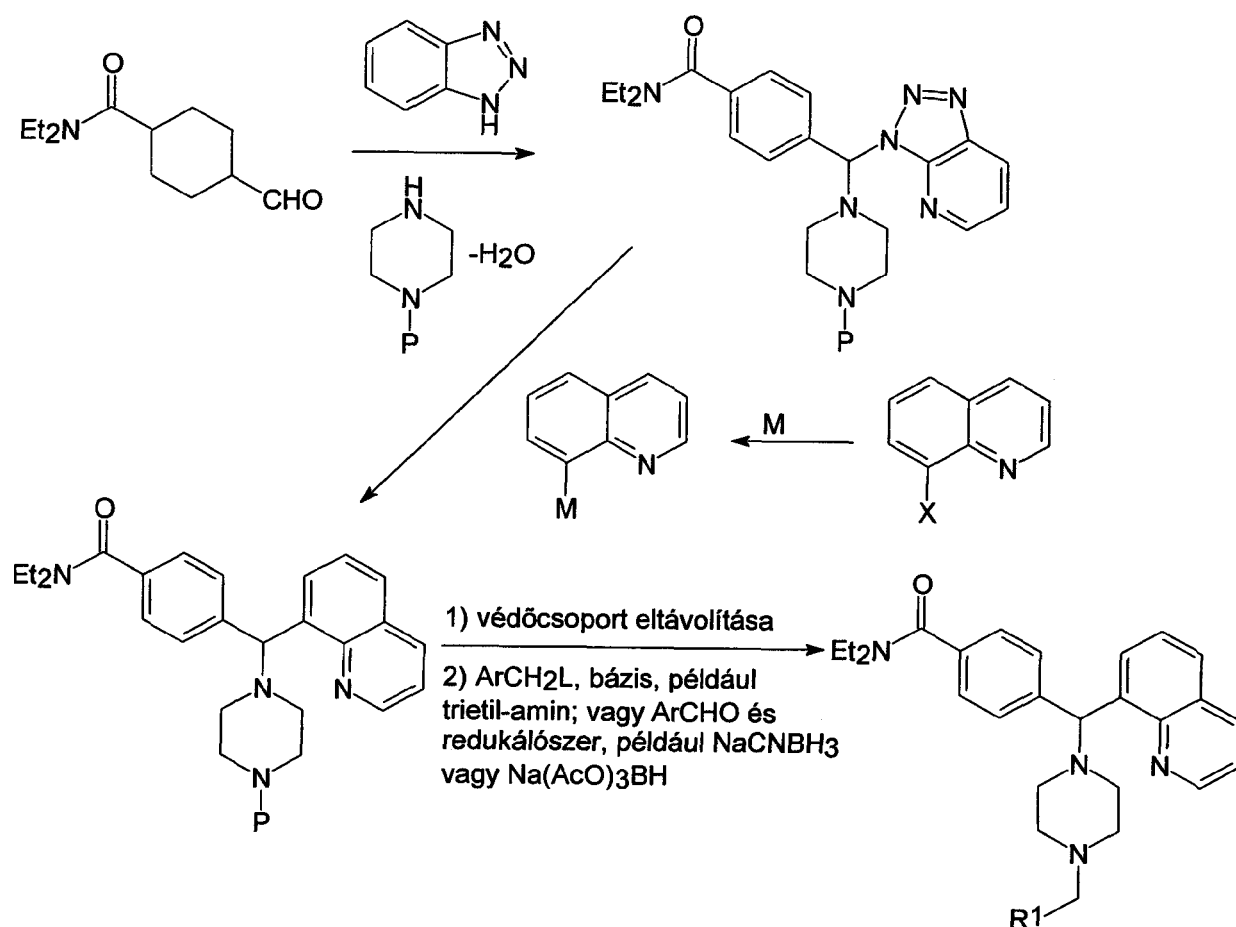
M = Li, Mg, Zn;

X = Br, I;

L = Cl, Br, OMs, OTs, I;

R¹ = az (I) általános képletnél megadottakkal azonos.

(III) reakcióvázlat



Az alkalmazott rövidítések jelentése:

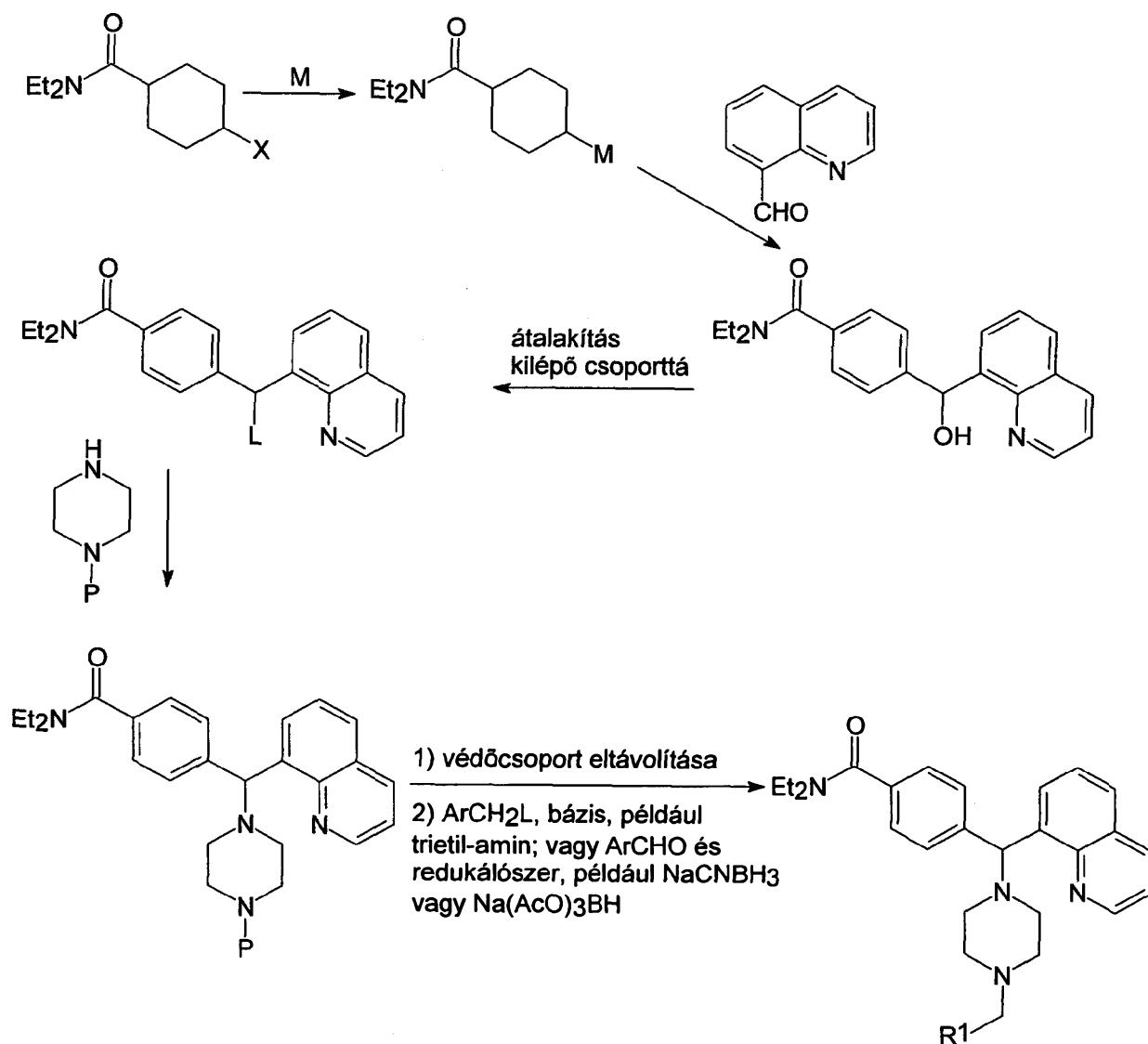
P = védőcsoport, például Bn, Boc, CBz;

$$M = \text{Li, Mg, Zn};$$
$$X = \text{Br, I};$$

L = Cl, Br, OMs, OTs, I;

R^1 = az (I) általános képletnél megadottakkal azonos.

(IV) reakcióvázlat



Az alkalmazott rövidítések jelentése:

P = védőcsoport, például Bn, Boc, CBz;

M = Li, Mg, Zn;

X = Br, I;

L = Cl, Br, OMs, OTs, I;

R^1 = az (I) általános képletnél megadottakkal azonos.

Példák

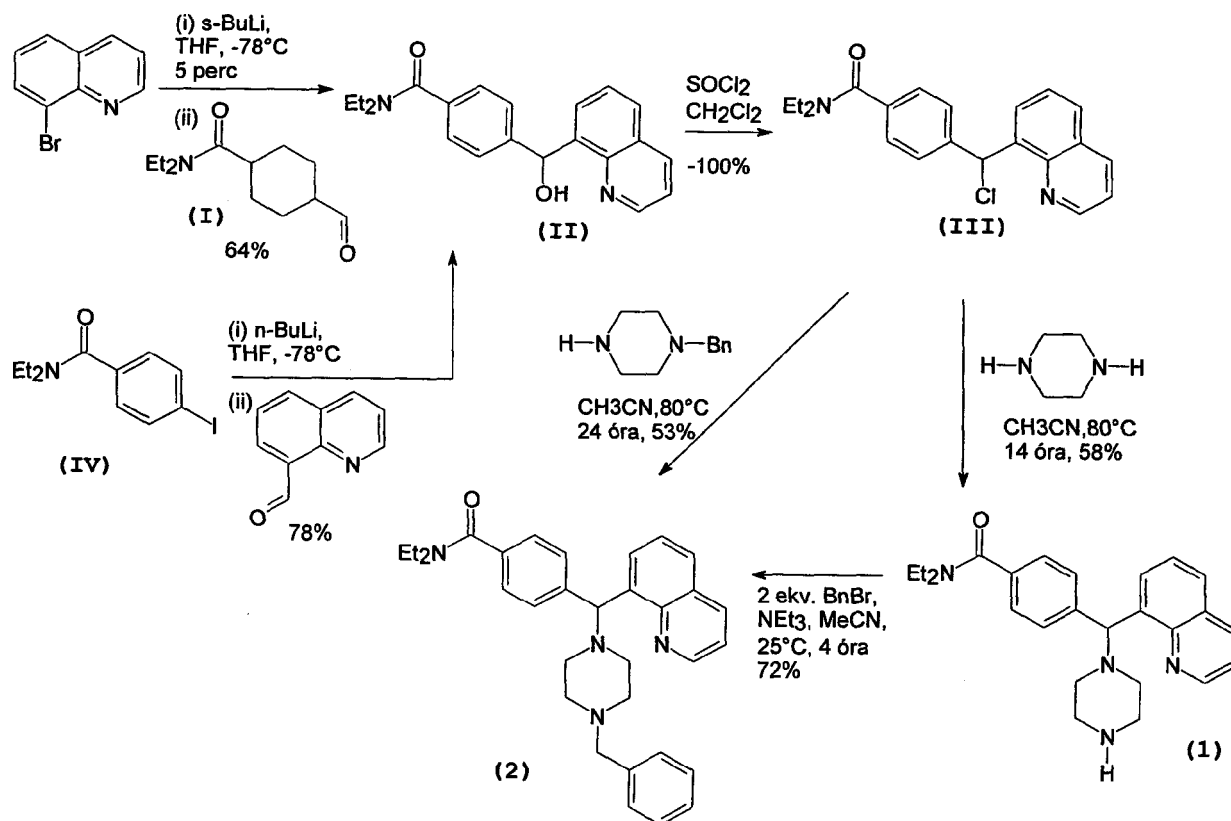
A találmányt az alábbiakban részletesebben a következő példák segítségével írjuk le, ezek azonban nem tekinthetők a találmány oltalmi körét korlátozóknak.

1. példa:

4-[(4-Benzil-1-piperazinil)-(8-kinolil)-metil]-N,N-dietyl-benzamid-dihidroklorid [(2) képletű vegyület] előállítása

A címben szereplő (2) képletű vegyületet az alábbi (1) reakcióvázlatban leírt szintetikus eljárást követve állítjuk elő.

1. reakcióvázlat



(i) N,N-Dietyl-4-formylbenzamid [(I) képletű vegyület] előállítása



11,2 g (74,6 mmol) 4-formil-benzoésavat és 10,4 ml (75 mmol) trietil-amint oldunk 100 ml tetrahydrofuranban, és -10°C-ra hűtjük. 10,3 ml (78 mmol) izobutil-(klór-formiát)-ot adunk hozzá, még 10 percig folytatjuk a keverést -10°C-on, majd 9,7 ml (94 mmol) dietil-amint adunk hozzá, és hagyjuk az oldatot 25°C-ra melegedni. Bepárlás, vizes feldolgozás és szilikagélen 0-20% etil-acetátot tartalmazó heptánnal való kromatográfiás tisztítás után összesen 7,4 g (50%) (I) képletű vegyületet kapunk.

(ii) *N,N*-Dietil-4-[hidrox-(8-kinolil)-metil]-benzamid [(II) képletű vegyület] előállítása

3,0 g (14,4 mmol) 8-bróm-kinolint oldunk 150 ml vízmentes tetrahydrofuranban, és nitrogén atmoszférában -78°C-ra hűtjük. szek-butyl-lítium 1,3 M koncentrációjú pentános oldatából 5 perc alatt 11,1 ml-t (14,4 mmol) adunk hozzá cseppenként [Előállítási reakciók 8-lítium-kinolinnal: Suggs; J. Org. Chem. 45, 1514 (1980)]. További 5 perc után 5ml tetrahydrofuranban oldott 3,5 g (17,0 mmol) *N,N*-dietil-4-formil-benzamidot adunk hozzá. Az oldatot 1 óráig kevertetjük, majd vizes ammónium-klorid oldatot adunk hozzá. Bepárlás, vizes feldolgozás és szilikagélen 0-100% etil-acetátot tartalmazó heptánnal való kromatográfiás tisztítás után összesen 3,5 g (70%) (II) képletű vegyületet kapunk.

MS: 334, 262, 234, 215, 204, 178, 156, 129.

A (II) képletű vegyület másik lehetséges előállítási módja *N,N*-dietil-4-jód-benzamidból [(IV) képletű vegyület]

0,67 g (2,2 mmol) (IV) képletű vegyületet 25 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldunk, és nitrogén atmoszférában -78°C-ra hűtjük. Butyl-lítium 1,6 M koncentrációjú hexános oldatából 5 perc alatt 1,3 ml-t (2,2 mmol) adunk hozzá cseppenként. További



10 perc után 1 ml tetrahidrofuranban oldott 0,17 g (1,1 mmol) 8-formil-kinolint adunk hozzá [a 8-formil-kinolin 8-metil-kinolinból készül 150-155°C-on 12 óra alatt szelén-dioxiddal végzett oxidáció útján; Kingsbury; J. Med. Chem. 1993, 3308] Az oldatot 1 óráig kevertetjük, majd vizes ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. Bepárlás, vizes feldolgozás és szilikagélen 0-100% etil-acetátot tartalmazó heptánnal való kromatográfiás tisztítás után összesen 0,29 g (78%) (II) képletű vegyületet kapunk.

(iii) 4-[Klór-(8-kinolil)-metil]- N,N-dietil-benzamid
[(III) képletű vegyület] előállítása

2,0 g (6,6 mmol) (II) képletű vegyületet 25 ml vízmentes metilén-dikloridban oldunk, és 0,53 ml (7.3 mmol) szulfinil-kloridot adunk hozzá. Az oldatot 25°C-on 30 percig kevertetjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A (III) képletű vegyületet olaj formájában kapjuk (~100%), és a következő reakcióban tisztítás nélkül használjuk fel.

MS: 348, 333, 233, 215, 204, 156.

(iv) N,N-Dietil-4-[1-piperazinil-(8-kinolil)-metil]-benzamid
[(1) képletű vegyület] előállítása

A ~ 6,6 mmol nyers termékként kapott (III) képletű vegyületet 2,3 g (26 mmol) piperazinnal 50 ml vízmentes acetonitrilben oldjuk, és 12 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot metilén-dikloridban oldjuk, vízzel mossuk, és a szerves fázist kálium-karbonáttal szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Szilikagélen 0-20% metanolt és 1 % ammónium-hidroxidot tartalmazó metilén-dikloriddal végzett kromatográfiás tisztítás után összesen 1,8 g (68% a 2 lépésben) (1) képletű vegyületet kapunk. További tisztítás érhe-



tő el fordított fázisú kromatográfiával (LiChroprep RP-18, 10-50 % acetonitril vízben, 0,1% TRIFLUOR-ECETSAV), így 1,2 g szintelen terméket kapunk. A dihidroklorid-só dietil-éterben 2 ekvivalens sósavval reagáltatva készül.

Olvadáspont: 180-190°C.

IR (KBr, $\nu_{\max}$): 3279, 2982, 2716, 2474, 1611, 1434, 1380, 1288, 1098 cm^{-1} .

MS (amin): 402, 318, 246, 217, 109.

^1H NMR (amin, CDCl_3): δ 1,2; 1,1 (2s, 6H); 2,94; 2,51 (2m, 8H); 3,5-3,1 (m, 5H); 6,05 (s, 1H); 8,94-7,20 (m, 10H).

Az elemanalízis eredményei a $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O} \times 3,2 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ összegképletre: H (%) számított: 4,36; talált: 3,90.

(v) 4-[(4-Benzil-1-piperazinil)-(8-kinolil)-metil]-N,N-dietil-benzamid-dihidroklorid [a címben szereplő (2) képletű vegyület] előállítása

1,3 g (3,2 mmol) (2) képletű vegyületet és 0,90 ml (6,4 mmol) trietil-amint 10 ml acetonitrilben oldunk. Keverés közben 25°C-on 0,77 ml (6,4 mmol) benzil-bromidot adunk hozzá. 4 óra múlva az oldatot bepároljuk, és szilikagélen 0-5 % metanolt tartalmazó metilén-dikloriddal kromatografálva, vagy fordított fázisú kromatográfiával (LiChroprep RP-18, 20-80 % acetonitril vízben, 0,1% TRIFLUOR-ECETSAV) tisztítjuk. Összesen 2,2 g (72%) (2) képletű címvegyületet kapunk. A 3,6 g dihidroklorid-sót 2 ekvivalens vizes sósavoldattal való reagáltatást követő fagyasztva szárítással kapjuk.

IR (2x HCl, KBr) : 2388, 1606, 1434, 1356, 1287 (cm^{-1}).

^1H NMR (szabad amin, CDCl_3): δ = 1,05 (m, 6H); 2,5 (m, 8H); 3,1-3,6 (m, 6H); 6,04 (s, 1H); 7,18-8,98 (m, 15H).

A (2) képletű címvegyület másik lehetséges előállítási módja a (III) képletű vegyületből

A (III) képletű vegyület nyerste­r­mé­két (~ 13,2 mmol), 2,0 ml (14,5 mmol) trietil-amin­nal és 2,6 g (14,5 mmol) N-benzil-piperazin­nal 50 ml vízmentes acetonitrilben oldjuk, és 12 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. További 0,5 g (2,8 mmol) N-benzil-piperazint adunk hozzá, és még 12 órát forraljuk. Az oldószer­t vákuumban eltávolítjuk, a maradékot metilén-dikloridban oldjuk, vízzel mossuk, és a szerves fázist kálium-karbonáttal szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. Szilikagélen 0-10% metanolt tartalmazó metilén-dikloriddal végzett kromatográfiás tisztítás után összesen 3,5 g (53%) (2) képletű címvegyületet kapunk.

2. és 3. példa:

A (2) képletű vegyület enantiomereinek [(3) és (4) képletű vegyületek] elválasztása

A vegyületek preparatív szétválasztása Chiralcel OD (50 mm x 50 cm) kolonnán történik, mobil fázisként hexán/etanol/dietil-amin 85:15:0,1 arányú elegyét használva. A Chiralcel OD kolonnán a (+)-izomer eluálódik elsőként.

2. példa:

(-)-4-[(4-Benzil-1-piperazinil)-(8-kinolinil)-metil]-N,N-dietil-benzamid [(3) képletű vegyület]

$[\alpha]_D^{25}$: -130° (c 0,78; metanol)

^1H NMR (CD_3OD): δ = 1,05 (m, 6H); 3,0-3,6 (m, 14H); 5,90 (s, 1H); 7,22-8,20 (m, 13H); 8,78 (m, 1H); 9,50 (m, 1H).

Az elem­analízis eredményei (3,1 H₂O-val):

számított: C (%) 61,85; H(%) 7,17; N(%) 9,02;

talált: C (%) 61,84; H(%) 6,60; N(%) 8,89.

3. példa:

(+)-4-[(4-Benzil-1-piperazinil)-(8-kinolil)-metil]-N,N-dietil-benzamid [(4) képletű vegyület]

$[\alpha]_D^{25}$: +130° (c 0,69; metanol)

^1H NMR (CD_3OD): δ = 1,05 (m, 6H); 3,0-3,6 (m, 14H); 5,90 (s, 1H); 7,22-8,20 (m, 13H); 8,78 (m, 1H); 9,50 (m, 1H).

Az elemanalízis eredményei (3,2 H_2O -val):

számított: C(%) 61,67; H(%) 7,18; N(%) 8,99;

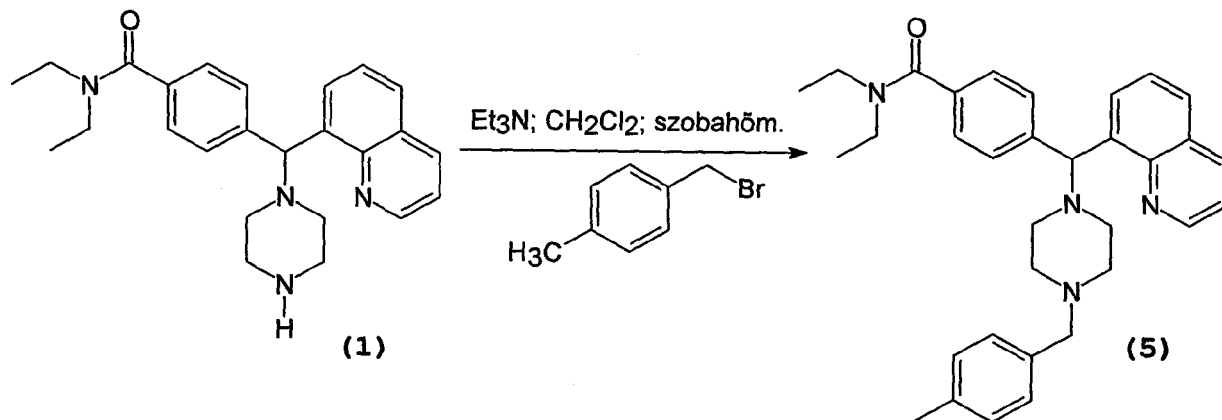
talált: C(%) 61,70; H(%) 6,46; N(%) 8,84.

4. példa:

N,N-Dietil-4-[[4-(4-metil-benzil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil]-benzamid [(5) képletű vegyület] előállítása

A címben szereplő (5) képletű vegyületet az alábbi (2) reakcióvázlatban leírt szintetikus eljárást követve állítjuk elő.

2. reakcióvázlat



0,80 g (1,99 mmol) (1) képletű vegyület 20 ml metilén-dikloriddal készült oldatához 0,83 ml (5,97 mmol) trietil-amint



és 773 mg (4,18 mmol) *p*-metil-benzil-bromidot adunk. A reakcióelegyet egy éjjelen át kevertetjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A terméket fordított fázisú kromatográfiával, 10%-30 % acetonitril /víz elegyet alkalmazva tisztítjuk.

MS : (M+1) számított: 507,70; mért: 507,20.

IR (NaCl, szabad amin): 2969, 2807, 2360, 1628, 1455, 1425, 1286, 1134, 1095 (cm⁻¹).

¹H NMR (CDCl₃, szabad amin): δ = 1,0; 1,1 (2m, 6H, amid-Me); 2,31 (s, 3H, Ar-Me); 2,5 (m, 8H, piperazin-H); 3,2; 3,5 (2m, amid-CH₂); 3,49 (s, 2H, ArCH₂N); 6,03 (s, 1H, Ar₂CH); 7,06-7,68 (m, 11H, Ar-H); 8,01-8,12 (m, 2H, Ar-H); 8,93 (m, 1H, Ar-H).

5. és 6. példa:

Az (5) képletű vegyület enantiomereinek szétválasztása (6) és (7) képletű vegyületekre

A vegyület preparatív szétválasztása félpreparatív Chiralcel AD (21 mm x 25 cm) kolonnán történik, mobil fázisként hexán/etanol/dietil-amin 80:20:0,1 arányú elegyét használva. A Chiralcel AD kolonnán a (-)-izomer eluálódik elsőként.

5. példa:

**(-)-4-{[4-(4-Metil-benzil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-
-N,N-dietil-benzamid [(6) képletű vegyület]**

[α]_D²⁵: -131° (c 1,0; metanol)

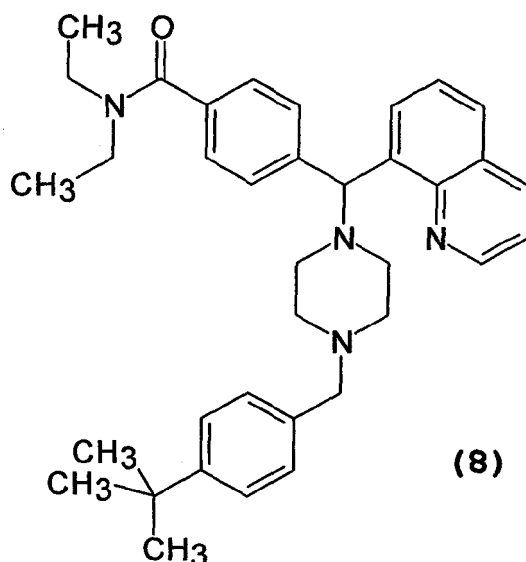
6. példa:

**(+)-4-{[4-(4-Metil-benzil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-
-N,N-dietil-benzamid [(7) képletű vegyület]**

[α]_D²⁵: +124° (c 1,4; metanol)

7. példa:

4-[[4-[4-(*terc*-Butil)-benzil]-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil]-
-*N,N*-dietil-benzamid-dihidroklorid [(8) képletű vegyület] előállítása



A (8) képletű címvegyület előállítási eljárása megegyezik a (2) képletű vegyületével. Az alkilezést 4-*terc*-butil-benzil-bromiddal végezzük.

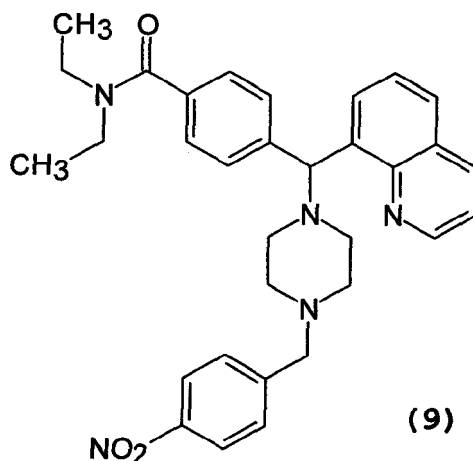
MS (ES): 549,53 (MH⁺)

IR (NaCl, szabad amin): 2963, 2807, 2360, 1631, 1456, 1425, 1285, 1135, 1094, 1001 (cm⁻¹).

¹H NMR (CDCl₃, szabad amin): δ = 1,0; 1,2 (2m, 6H); 1,29 (s, 9H); 2,50 (m, 8H); 3,2; 3,5 (2m); 3,50 (s, 2H); 6,04 (s, 1H); 7,16-7,68 (m, 11H); 7,98-8,10 (m, 2H); 8,92 (m, 1H).

8. példa:

N,N-Dietyl-4-[[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil]-benzamid-dihidroklorid [(9) képletű vegyület] előállítása



A (9) képletű címvegyület előállításának eljárása megegyezik a (2) képletű vegyületével. Az alkilezést 4-nitro-benzil-bromiddal végezzük.

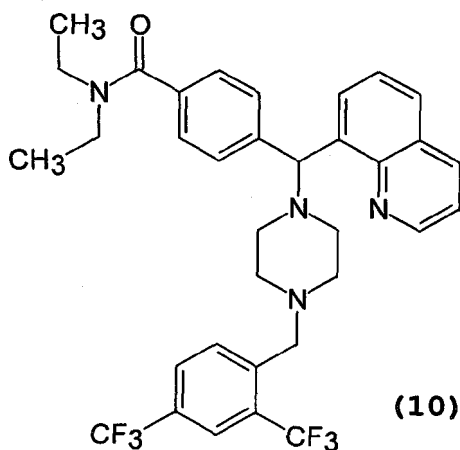
MS (ES): 538,04 (MH^+)

IR (NaCl, szabad amin): 2969, 2809, 2360, 1626, 1518, 1456, 1426, 1343, 1286, 1134, 1095, 1001 (cm^{-1}).

1H NMR ($CDCl_3$, szabad amin): δ = 1,0; 1,2 (2m, 6H); 2,50 (m, 8H); 3,2; 3,5 (2m); 3,60 (s, 2H); 6,05 (s, 1H); 7,18–8,16 (m, 13H); 8,94 (m, 1H).

9. példa:

4-[[4-[2,4-Bisz(trifluor-metil)-benzil]-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil]-*N,N*-dietil-benzamid-dihidroklorid [(10) képletű vegyület] előállítása



A (10) képletű címvegyület előállítási eljárása megegyezik a korábbi (2) képletű vegyületével. Az alkilezést 2,4-bisz(trifluor-metil)-benzil-bromiddal végezzük.

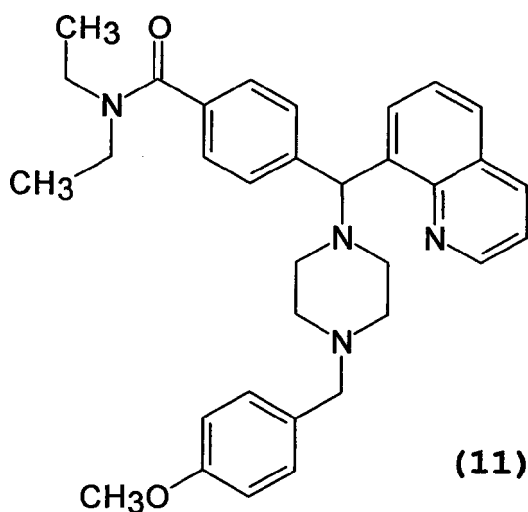
MS (ES): 629,08 (MH^+)

IR (NaCl, szabad amin): 2970, 2811, 2360, 1628, 1456, 1426, 1346, 1275, 1170, 1128 (cm^{-1}).

1H NMR ($CDCl_3$, szabad amin): δ = 1,0; 1,2 (2m, 6H); 2,48 (m, 8H); 3,2; 3,5 (2m); 3,71 (s, 2H); 6,06 (s, 1H); 7,20-8,14 (m, 12H); 8,95 (m, 1H).

10. példa:

N,N-Dietyl-4-{[4-(4-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid-dihidroklorid [(11) képletű vegyület] előállítása



A (11) képletű címvegyület előállítási eljárása megegyezik a korábbi (2) képletű vegyületével. Az alkilezést 4-metoxi-benzil-kloriddal végezzük.

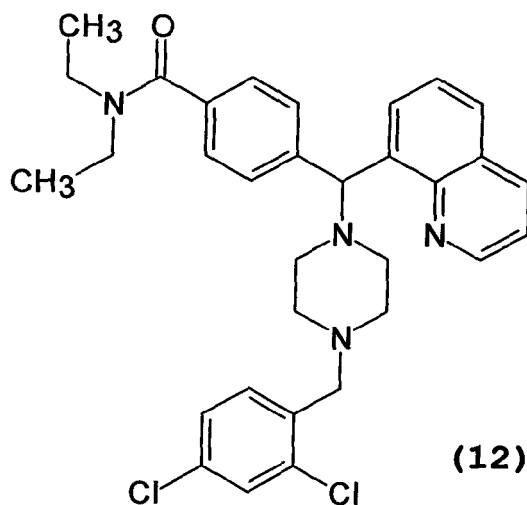
MS (ES): 523,45 (MH^+)

IR (NaCl, szabad amin): 2966, 2806, 2360, 1627, 1510, 1456, 1426, 1286, 1246, 1134, 1095 (cm^{-1}).

^1H NMR (CDCl_3 , szabad amin): $\delta = 1,0$; 1,2 (2m, 6H); 2,48 (m, 8H); 3,2; 3,5 (2m); 3,47 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 6,03 (s, 1H); 6,80-7,68 (m, 11H); 8,01-8,12 (m, 2H); 8,93 (m, 1H).

11. példa:

4-{[4-(2,4-Diklór-benzil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-
-*N,N*-dietil-benzamid-dihidroklorid [(12) képletű vegyület] előállítása



A (12) képletű címvegyület előállítási eljárása megegyezik a korábbi (2) képletű vegyületével. Az alkilezést 2,4-diklór-benzil-kloriddal végezzük.

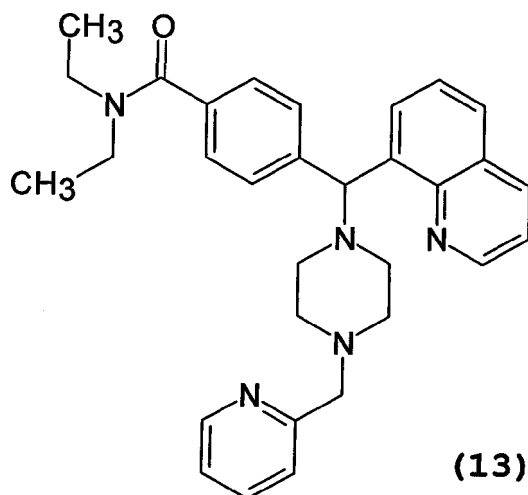
MS (ES): 562,45 (MH^+)

IR (NaCl , szabad amin): 2968, 2810, 2360, 2341, 1627, 1470, 1426, 1285, 1134, 1095 (cm^{-1}).

^1H NMR (CDCl_3 , szabad amin): $\delta = 1,0$; 1,1 (2m, 6H); 2,5 (m, 8H); 3,2; 3,5 (2m); 3,58 (s, 2H); 6,05 (s, 1H); 7,14-7,70 (m, 10H); 8,06 (m, 2H); 8,94 (m, 1H).

12 példa:

N,N-Dietyl-4-{[4-(2-piridil-metil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid-dihidroklorid [(13) képletű vegyület] előállítása



80 mg (0,20 mmol) (1) képletű vegyületet 2 ml metanolban oldunk 39 μ l (0,40 mmol) 2-piridil-karbaldehiddel és 1 μ l (0,02 mmol) ecetsavval együtt. 26 mg (0,40 mmol) nátrium-[ciano-trihidridoborát](1-)-ot adunk hozzá, és 48 órán át kevertetjük. Az oldószeret elpárologtatjuk, és a maradékot kromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen (0-10% metanol metilén-dikloridban). Így 38 mg (39%) termékhez jutunk.

MS (ES): 494,19 (MH^+)

IR (NaCl, szabad amin): 2968, 2809, 2360, 1626, 1455, 1428, 1286, 1134, 1094, 1001 (cm^{-1}).

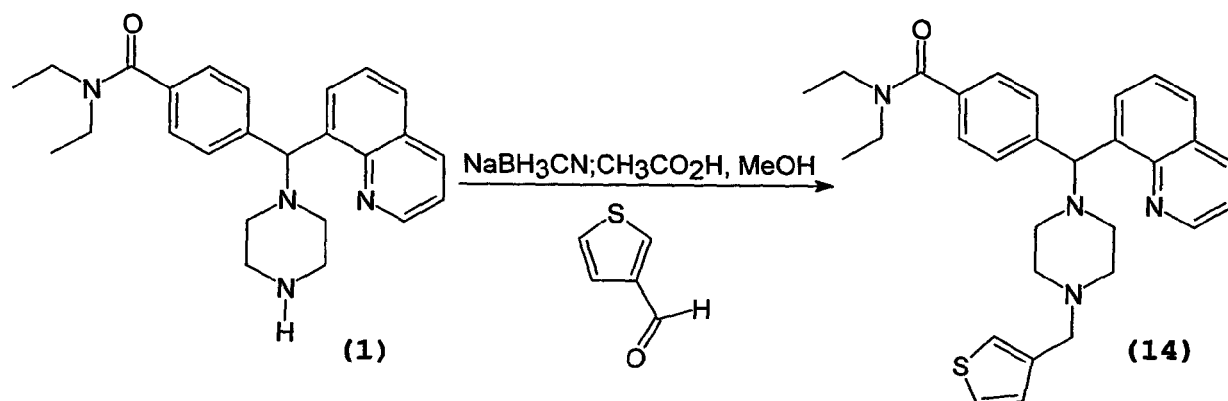
1H NMR ($CDCl_3$, szabad amin): δ = 1,0; 1,2 (2m, 6H); 2,50 (m, 8H); 3,2; 3,5 (2m); 3,69 (s, 2H); 6,05 (s, 1H); 7,12-7,70 (m, 10H); 8,08 (m, 2H); 8,54 (m, 1H); 8,94 (m, 1H).

13. példa:

***N,N*-Diethyl-4-{[4-(3-tienil-metil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid [(14) képletű vegyület] előállítása**

A címben szereplő (14) képletű vegyületet az alábbi 3. reakcióvázlatban leírt szintetikus eljárást követve állítjuk elő.

3. reakcióvázlat



500 mg (0,99 mmol) (1) képletű vegyületet oldunk 10 ml metanolban, hozzáadunk 104 μ l (1,19 mmol) 3-tiofénkarbaldehydet, 0,1 ml (1%) ecetsavat és 186,6 mg (2,97 mmol) nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-)-ot. A reakcióelegyet egy éjjelen át kevertetjük, azután 2 M nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, és az elegyet háromszor extraháljuk metilén-dikloriddal. Az egyesített metilén-dikloridos extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A terméket fordított fázisú kromatográfiával, 10%-30 % acetonitril/víz elegyet (és pufferként trifluor-ecetsavat) alkalmazva tisztítjuk. Az eredmény 258 mg kívánt termék (trifluor-acetát só alakjában).

A termék tisztasága HPLC-vel meghatározva > 99% (215 nm-en), illetve > 95% (254 nm-en).

MS: (M+1) számított: 499,25; mért: 499,46

Az elemanalízis eredményei a ($\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{OS} \times 2,80 \text{ C}_2\text{HO}_2\text{F}_3 \times 1,80 \text{ H}_2\text{O}$) összegképletre:

számított C: 50,28%; H: 4,79%; N: 6,59%;

talált C: 50,28%; H: 4,83%; N: 6,53%.

^1H NMR: 8,95 (dd, 1H, $J = 4,4; 2,0$ Hz); 8,38 (dd, 1H, $J = 8,0; 2,0$ Hz); 8,00 (dd, 1H, $J = 7,2; 1,6$ Hz); 7,84 (dd, 1H, $J = 8,0; 1,6$ Hz); 7,52-7,62 (m, 5H); 7,45 (dd, 1H, $J = 4,8; 2,8$ Hz); 7,20

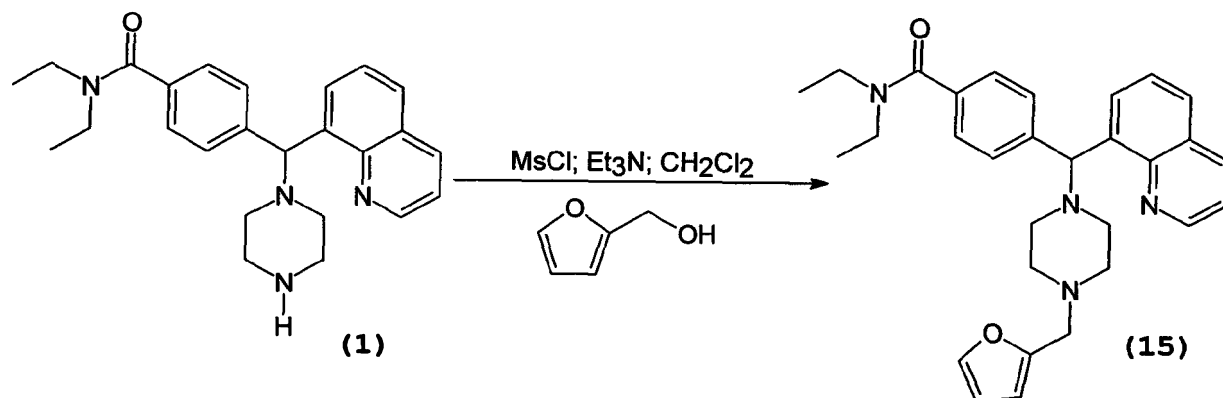
(dd, 2H, $J = 8,8; 2,2$ Hz); 7,11 (dd, 1H, $J = 4,8; 1,6$ Hz); 5,96 (s, 1H); 4,27 (s, 2H); 3,34-3,44 (m, 2H); 3,22-3,28 (m, 4H); 3,04-3,14 (m, 2H); 2,66-2,88 (m, 4H); 1,04-1,14 (m, 3H); 0,88-0,98 (m, 3H).

14. példa:

***N,N*-Dietyl-4-{[4-(2-furil-metil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid [(15) képletű vegyület] előállítása**

A címben szereplő (15) képletű vegyületet az alábbi 4. reakcióvázlatban leírt szintetikus eljárást követve állítjuk elő.

4. reakcióvázlat



0,19 ml (2,24 mmol) furfuril-alkohol és 0,52 ml (3,73 mmol) trietyl-amin 4 ml metilén-dikloriddal készült 0°C-os oldatához 0,17 ml (2,24 mmol) metánszulfonil-kloridot adunk. Az elegyet 1 órán át 0°C-on kevertetjük, azután 300 mg (0,75 mmol) (1) képletű vegyületet adunk hozzá. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, egy éjjelen át kevertetjük, azután 45°C-ra melegítjük, és másfél óráig kevertetjük. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, azután 2 M nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, amíg pH-ja bázikus nem lesz. Az elegyet háromszor extraháljuk metilén-dikloriddal. Az egyesített metilén-dikloridos extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és

csökkentett nyomáson bepároljuk. A terméket fordított fázisú kromatográfiával, 10%-25 % acetonitril/víz elegyet (és pufferként trifluor-ecetsavat) alkalmazva tisztítjuk, az eredmény 197 mg kívánt termék (trifluor-acetát só alakjában).

A termék tisztasága HPLC-vel meghatározva > 99% (215 nm-en, 254 nm-en és 280 nm-en).

MS: (M+1) számított: 483,63; mért: 483,30.

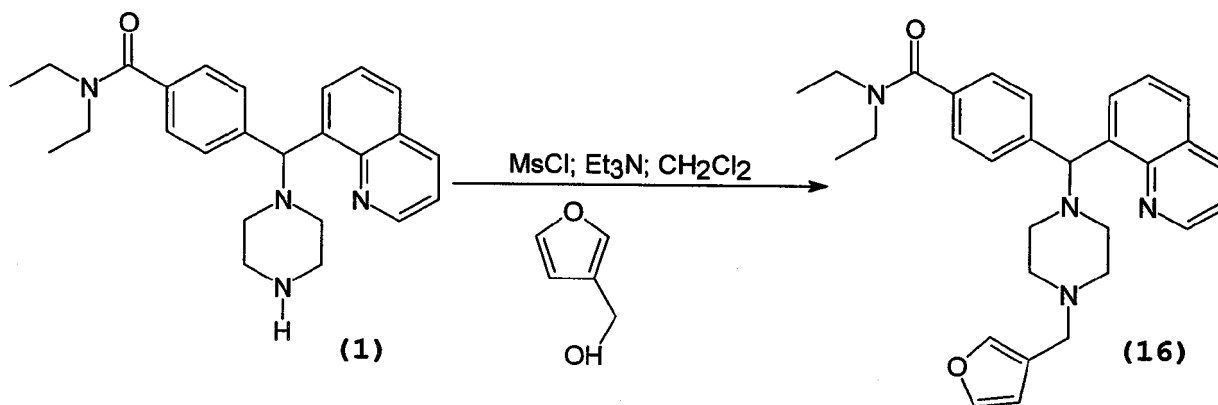
^1H NMR: 8,89 (dd, 1H, $J = 4,4; 1,6$ Hz); 8,29 (dd, 1H, $J = 8,0; 1,6$ Hz); 7,97 (dd, 1 H, $J = 7,2; 1,6$ Hz); 7,79 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,61 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 7,52-7,58 (m, 2H); 7,48 (dd, 1H, $J = 8,0; 4,4$ Hz); 7,19 (d, 2H, $J = 8,0; \text{Hz}$); 6,56 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz); 6,40 (dd, 1H, $J = 3,2; 2,4$ Hz); 6,02 (s, 1H); 4,26 (s, 2H); 3,34-3,44 (m, 2H); 3,16-3,26 (m, 4H); 3,04-3,14 (m, 2H); 2,68-2,86 (m, 4H); 1,06-1,14 (m, 3H); 0,90-0,98 (m, 3H).

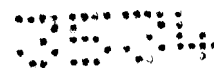
15. példa:

***N,N*-Dietyl-4-{[4-(3-furil-metil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid [(16) képletű vegyület] előállítása**

A címben szereplő (16) képletű vegyületet az alábbi 5. reakcióvázlatban leírt szintetikus eljárást követve állítjuk elő.

5. reakcióvázlat





220 mg (2,24 mmol) (3-furil)-metanol és 0,52 ml (3,73 mmol) trietil-amin 4 ml metilén-dikloriddal készült 0°C-os oldatához 0,17 ml (2,24 mmol) metánszulfonil-kloridot adunk. Az elegyet 1 órán át 0°C-on kevertetjük, azután 300 mg (0,75 mmol) (1) képlettű vegyületet adunk hozzá. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, egy éjjelen át kevertetjük, azután 45°C-ra melegítjük, és három és fél óráig kevertetjük. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, azután 2 M nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, amíg pH-ja bázikus nem lesz. Az elegyet háromszor extraháljuk metilén-dikloriddal. Az egyesített metilén-dikloridos extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A terméket fordított fázisú kromatográfiával, 10%-25 % acetonitril/víz elegyet (és pufferként trifluor-ecetsavat) alkalmazva tisztítjuk, az eredmény 293 mg kívánt termék (trifluor-acetát só alakjában).

A termék tisztasága HPLC-vel meghatározva: > 98% (215 nm-en és 280 nm-en), illetve > 99% (254 nm-en).

MS: (M+1) számított: 483,63; mért: 483,34.

Az elemanalízis eredményei a $(C_{30}H_{34}N_4O_2 \times 3,10 C_2HO_2F_3 \times 1,70 H_2O)$ összegképletre:

számított C: 50,17%; H: 4,71%; N: 6,46%;

talált C: 50,14%; H: 4,76%; N: 6,38%.

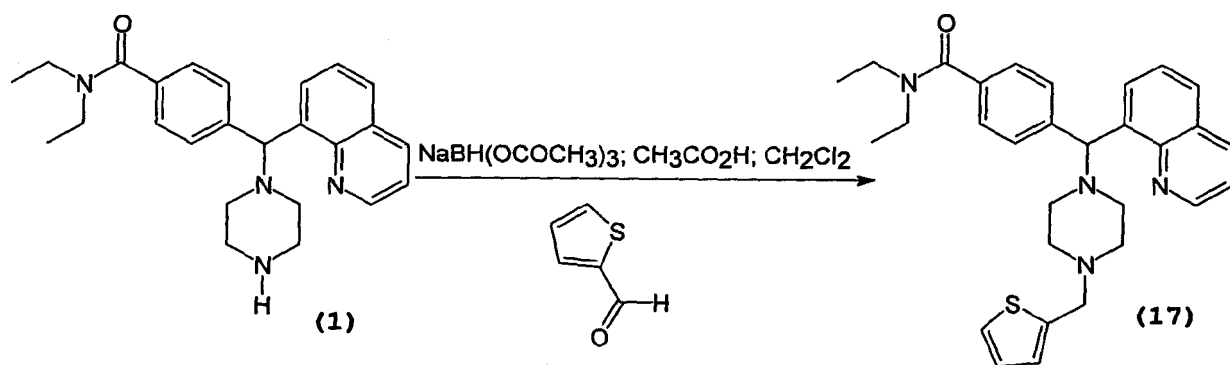
1H NMR: 8,93 (dd, 1H, J = 4,4; 2,0 Hz); 8,36 (dd, 1H, J = 8,6; 2,0 Hz); 8,00 (dd, 1 H, J = 7,4; 1,2 Hz); 7,82 (dd, 1H, J = 7,6; 1,2 Hz); 7,48-7,66 (m, 6H); 7,19 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 6,46 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 4,13 (s, 2H); 3,32-3,44 (m, 2H); 3,20-3,28 (m, 4H); 3,04-3,14 (m, 2H); 2,66-2,86 (m, 4H); 1,04-1,14 (m, 3H); 0,88-0,98 (m, 3H).

16. példa:

***N,N*-Dietyl-4-([4-(2-tienil-metil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil)-benzamid-dihidro-klorid [(17) képletű vegyület] előállítása**

A címben szereplő (17) képletű vegyületet az alábbi 6. reakcióvázlatban leírt szintetikus eljárást követve állítjuk elő.

6. reakcióvázlat



0,99 mol (1) képletű vegyületet 10 ml metilén-dikloridban oldunk, 190 µl (1,98 mmol) 2-tiofén-karbaldehydet és 0,1 ml (1%) ecetsavat adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percig kevertetjük, 0,63 g (2,97 mmol) nátrium-[triacetoxi-trihidrido-borát](1-)-ot adunk hozzá, és egy éjjelen át kevertetjük. A reakcióelegyet 2 M nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, és háromszor extraháljuk metilén-dikloriddal. Az egyesített metilén-dikloridos extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A terméket fordított fázisú kromatográfiával, 10%-30% acetonitril/víz elegyet (és pufferként trifluor-ecetsavat) alkalmazva tisztítjuk. Az eredmény 115 mg kívánt termék (trifluor-acetát só alakjában).

A termék tisztasága HPLC-vel meghatározva: > 99% (215 nm-en), ill. > 96% (254 nm-en).

MS: (M+1) számított: 499,25; mért: 499,33.

Az elemanalízis eredményei a $(C_{30}H_{34}N_4OS \times 2,50 C_2HO_2F_3 \times 0,10 H_2O)$ összegképletre:

számított C: 53,51%; H: 4,71%; N: 7,13%;

talált C: 53,49%; H: 4,63%; N: 7,49%.

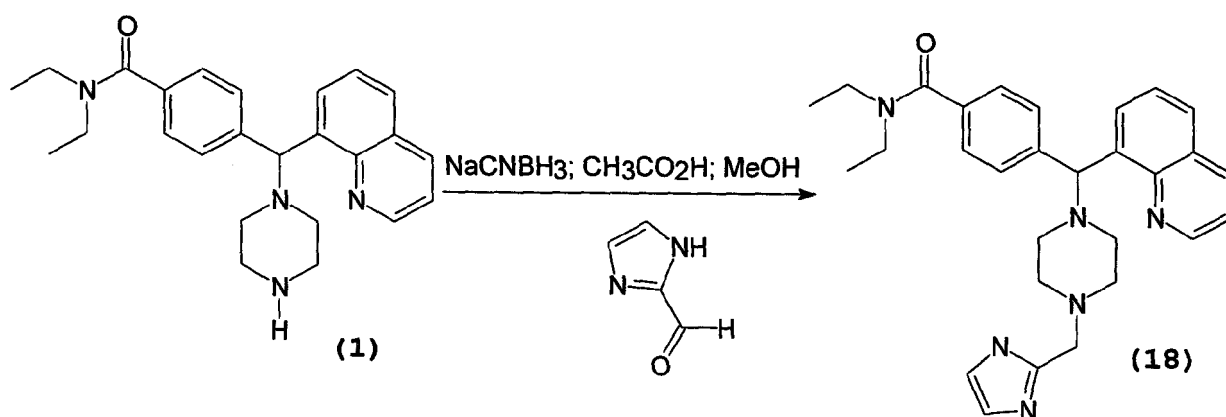
1H NMR: 8,91 (dd, 1H, $J = 4,0; 1,6$ Hz); 8,30 (dd, 1H, $J = 8,8; 1,6$ Hz); 7,96 (dd, 1 H, $J = 7,4; 1,4$ Hz); 7,81 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,62 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 7,46-7,58 (m, 3H); 7,20 (d, 2H, $J = 8,0; 1,6$ Hz); 7,14-7,22 (m, 1H); 7,00 (dd, 1H, $J = 5,2; 3,6$ Hz); 6,03 (s, 1H); 4,38 (s, 2H); 3,34-3,44 (m, 2H); 3,14-3,22 (m, 4H); 3,06-3,12 (m, 2H); 2,74-2,88 (m, 4H); 1,04-1,14 (m, 3H); 0,88-0,98 (m, 3H).

17. példa:

***N,N*-Dietyl-4-{[4-(2-imidazolil-metil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid-dihidroklorid [(18) képletű vegyület] előállítása**

A címben szereplő (18) képletű vegyületet az alábbi 7. reakcióvázlatban leírt szintetikus eljárást követve állítjuk elő.

7. reakcióvázlat



0,99 mol (1) képletű vegyületet 10 ml metanolban oldunk, 214 mg (1,19 mmol) 2-imidazolkarbaldehydet és 0,5 ml (5%) ecetsavat

adunk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át kevertetjük, 186,6 mg (2,97 mmol) nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-)-ot adunk hozzá, és egy éjjelen át kevertetjük. A reakcióelegyet 2 M nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, és háromszor extraháljuk metilén-dikloriddal. Az egyesített metilén-dikloridos extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A terméket fordított fázisú kromatográfiával, 10%-30% acetonitril/víz elegyet (és pufferként trifluor-ecetsavat) alkalmazva tisztítjuk, így trifluor-acetát sóját kapjuk. A dihidroklorid sóhoz dietil-éteres sósdavoldat alkalmazásával jutunk. Az eredmény 60,3 mg kívánt termék (dihidroklorid só alakjában). A termék tisztasága HPLC-vel meghatározva: > 95% (215 nm-en), illetve > 93% (254 nm-en).

MS: (M+1) számított: 483,29; mért: 483,19.

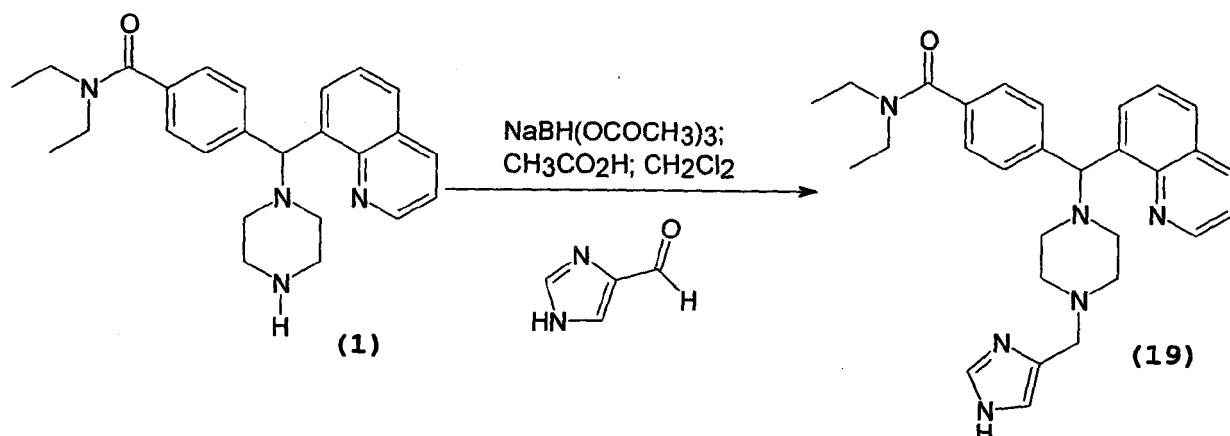
^1H NMR: 9,12-9,22 (m, 1H); 8,54-8,62 (m, 1H); 8,08-8,16 (m, 1 H); 7,98-8,04 (m, 1H); 7,60-7,86 (m, 4H); 7,38-7,46 (m, 2H); 7,22-7,32 (m, 2H); 6,32 (s, 1H); 4,11 (s, 2H); 2,94-3,40 (m, 12H); 0,88-1,12 (m, 6H).

18. példa:

***N,N*-Diethyl-4-{[4-(4-imidazolil-metil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid-dihidroklorid [(19) képletű vegyület] előállítása**

A címben szereplő (19) képletű vegyületet az alábbi 8. reakcióvázlatban leírt szintetikus eljárást követve állítjuk elő.

8. reakcióvázlat



400 mg (0,99 mol) (1) képletű vegyület és 95,5 mg (0,99 mmol) 4-imidazolkarbaldehyd 10 ml metilén-dikloriddal készült oldathoz 0,1 ml ecetsavat adunk. A reakcióelegyet 5 órán át kevertetjük, 632 mg (2,98 mmol) nátrium-[triacetoxi-trihidrido-borát](1-) -ot adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjelen át kevertetjük, majd 2 M nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük. Metilén-dikloriddal háromszor extraháljuk az elegyet. Az egyesített metilén-dikloridos extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, leszűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A terméket fordított fázisú kromatográfiával, 15% acetonitril/víz elegyet (és pufferként trifluor-ecetsavat) alkalmazva tisztítjuk. Az eredmény 103 mg kívánt termék (trifluor-acetát só alakjában).

A termék tisztasága HPLC-vel meghatározva: > 99% (215 nm-en, 254 nm-en és 280 nm-en).

MS: (M+1) számított: 483,28; mért: 482,96.

Az elemanalízis eredményei a $(C_{29}H_{34}N_6O \times 3,80 C_2HO_2F_3 \times 0,80 H_2O)$ összegképletre:

számított C: 47,25%; H: 4,27%; N: 9,03%;

talált C: 47,31%; H: 4,40%; N: 8,87%.

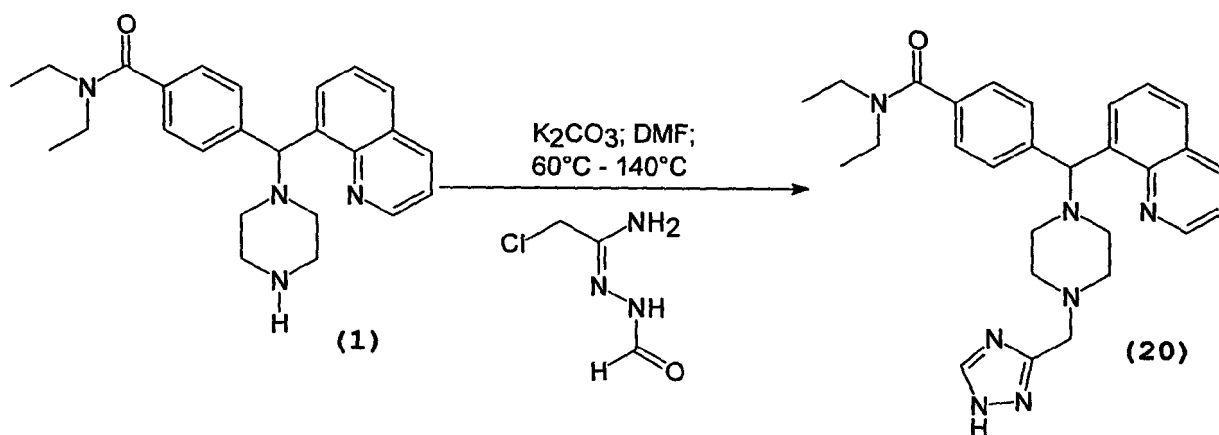
^1H NMR: 8,99 (dd, 1H, $J = 4,4; 1,2$ Hz); 8,76 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz); 8,39 (dd, 1H, $J = 8,8; 1,2$ Hz); 7,93 (dd, 1H, $J = 7,2; 1,6$ Hz); 7,86 (dd, 1H, $J = 8,0; 1,6$ Hz); 7,71 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,60 (dd, 1H, $J = 8,8; 4,4$ Hz); 7,56 (dd, 1H, $J = 8,0; 7,2$ Hz); 7,40 (s, 1H); 7,27 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 6,12 (s, 1H); 3,74 (s, 2H); 3,38 (q, 2H, $J = 6,4$ Hz); 3,10-3,25 (m, 6H); 3,06 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz); 2,75-2,90 (m, 2H); 1,08 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz); 0,92 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

19. példa:

***N,N*-Diethyl-4-{[4-(3-triazolil-metil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid-dihidro-klorid [(20) képletű vegyület] előállítása**

A címben szereplő (20) képletű vegyületet az alábbi 9. reakcióvázlatban leírt szintetikus eljárást követve állítjuk elő.

9. reakcióvázlat



200 mg (0,50 mol) (1) képletű vegyület 10 ml dimetil-formammiddal készült oldatához 275 mg (1,99 mmol) kálium-karbonátot és 170 mg (1,24 mmol) *N*-formamido-2-(klór-metil)-acetamidint adunk. A reakcióelegyet 60°C -ra melegítjük, és 2 napig kevertetjük, majd a hőmérsékletet 140°C -ra emelve még 3 órán át kevertetjük.

A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és vizet adunk hozzá. Etil-acetáttal háromszor extraháljuk az elegyet. Az egyesített etil-acetátos extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A terméket fordított fázisú kromatográfiával, 20% acetonitril/víz elegyet (és pufferként trifluor-ecetsavat) alkalmazva tisztítjuk, az eredmény 21 mg kívánt termék (trifluor-acetát só alakjában).

A termék tisztasága HPLC-vel meghatározva: > 99% (215 nm-en, 254 nm-en és 280 nm-en).

MS: (M+1) számított: 484,28; mért: 483,92.

Az elemanalízis eredményei a $(C_{28}H_{33}N_7O \times 3,30 C_2HO_2F_3 \times 3,30 H_2O)$ összegképletre:

számított C: 45,20%; H: 4,70%; N: 10,66%;

talált C: 45,12%; H: 4,60%; N: 10,84%.

1H NMR: 8,94 (dd, 1H, $J = 4,4; 1,6$ Hz); 8,38 (s, 1H); 8,33 (dd, 1H, $J = 8,0; 1,2$ Hz); 7,93 (d, 1 H, $J = 7,2$ Hz); 7,85 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz); 7,65 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,51-7,58 (m, 2H); 7,23 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 6,15 (s, 1H); 4,21 (s, 2H); 3,40-3,50 (m, 2H); 3,10-3,30 (m, 8H); 2,90-3,10 (m, 2H); 0,90-1,30 (m, 6H).

Gyógyszerkészítmények

A találmány szerinti új vegyületek beadhatók orálisan, intramuszkulárisan, bőr alá, helyileg, intranazálisan, intraperitoneálisan, intratorakálisan, intravénásan, epidurálisan, intratekálisan, intracerebroventrikulárisan és az ízületbe adott injekcióval.

Előnyben részesített beadási mód az orális, intravénás vagy

intramuszkuláris.

Az adagolás függ a beadás módjától, a betegség súlyosságától, a beteg korától és testtömegétől, és egyéb olyan tényezőktől, amelyeket gondos orvos normális esetben figyelembe vesz, amikor meghatározza az illető beteg számára a legmegfelelőbb egyéni étrendet és adagolási szintet.

A találmány szerinti vegyületekből gyógyszerkészítmény előállításához használt semleges, gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagok szilárdak vagy folyékonyak lehetnek. A szilárd készítmények porok, tabletták, diszpergálható granulátumok, kapszulák, ostyák és kúpok lehetnek.

A szilárd vivőanyag egy vagy több alkotórészből állhat, amelyek egyúttal hígítók, ízesítőanyagok, oldódást segítő, nedvesítő, szuszpendálószerke, kötőanyagok vagy a tabletták szétesését kiváltó szerek és kapszulázó szerek is lehetnek.

Porok esetén a vivőanyag finom eloszlású szilárd anyag, összekeverve a finoman elosztatott hatóanyaggal. Tablettáknál a hatóanyag megfelelő arányban össze van keverve a szükséges kötést biztosító vivőanyaggal, és a kívánt alakra és méretre van préselve.

Kúpok készítéséhez először egy alacsony olvadáspontú viaszt, például zsírsav-gliceridek és kakaóvaj keverékét megolvasztjuk, és a hatóanyagot ebben – például keveréssel – diszpergáljuk. Az olvadt, homogén keveréket ezután alkalmas méretű formákba öntjük, és hagyjuk kihűlve megszilárdulni.

Alkalmas vivőanyag a magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, laktóz, cukor, pektin, dextrin, keményítő, tragantmézga,

metil-cellulóz, nátrium-(karboxi-metil)-cellulóz, alacsony olvadáspontú viasz, kakaóvaj és hasonlók.

Gyógyszerészetileg elfogadható sók az acetátok, benzolszulfonátok, benzoátok, hidrogén-karbonátok, hidrogén-tartarátok, bromidok, kalcium-acetát, kamzilátok, karbonátok, kloridok, citrátok, dihidrokloridok, edetátok, ediszilátok, esztolátok, eszilátok, fumarátok, glukaptátok, glukonátok, glutamátok, glikollil-arzanilátok, hexil-rezorcinátok, hidrabaminok, hidrobromidok, hidrokloridok, hidrox-naftoátok, jodidok, izetionátok, laktátok, laktobionátok, malátok, maleátok, mandelátok, mezilátok, metil-bromidok, metil-nitrátok, metil-szulfátok, mukátok, napszilátok, nitrátok, pamoátok, (embonátok), panto-tenátok, foszfátok/difoszfátok, poligalakturonátok, szalicilátok, sztearátok, szubacetátok, szukcinátok, szulfátok, tannátok, tartarátok, teoklátok, trietio-jodidok, benzatinok, klór-prokainok, kolinok, dietanol-amin, etilén-diamin, meglumin, prokain, alumínium, kalcium, lítium, magnézium, kálium, nátrium és cink. Előnyben részesített gyógyszerészetileg elfogadható sók a hidrokloridok és a hidrogén-tartarátok. Különösen előnyösek a hidroklorid sók.

A készítmény kifejezésbe azt is beleértjük, amikor a hatóanyag egy kapszulázó szerrel, mint hordozóval kapszulát alkot, amelyben a (hordozós vagy anélküli) hatóanyag egy hordozóval van körülvéve, amely így azzal asszociátumot alkot. Hasonlóképpen ide értendők az ostyák is.

A tabletták, porok, ostyák és kapszulák szilárd, adagolható formában alkalmasak szájon át történő beadásra.



A folyékony alakú készítmények oldatok, szuszpenziók és emulziók. A hatóanyagok steril vízzel vagy víz-propilénglikol eleggyel készült oldatai tekinthetők példának parenterális beadásra alkalmas folyékony készítményekre. Folyékony készítmények készíthetők vizes polietilénglikol elegyben oldva is.

Vizes oldatok szájon át való beadásra úgy készíthetők, hogy a hatóanyagot vízben oldjuk, és kívánt esetben hozzáadunk alkalmas színező, ízesítő, stabilizáló és sűrítő szereket. Orális használatra vizes szuszpenziók úgy készíthetők, hogy a finom eloszlású hatóanyagot vízben diszpergáljuk egy viszkózus anyaggal, például természetes-szintetikus mézgákkal, gyantákkal, metil-cellulózzal, nátrium-(karboxi-metil)-cellulózzal és egyéb, a gyógyszerformázásban jártasak előtt jól ismert szuszpendálószerekkel együtt.

Előnyös, ha a gyógyszerkészítmények egységdózis formájában vannak. Ilyen formában a készítmény adagolási egységekre van osztva, melyek a hatóanyag alkalmas mennyiségét tartalmazzák. Az egységdózis formája lehet csomagolt készítmény, ahol a csomag a készítmények különálló mennyiségeiből áll, például csomagolt tabletták, kapszulák és porokat tartalmazó fiolák vagy ampullák. Az egységdózis forma lehet kapszula, ostya vagy tablettá maga is, vagy lehet e csomagolt formák bármelyikének megfelelő darabszáma.

BIOLÓGIAI KIÉRTÉKELÉS

***In vitro* modell**

Sejttenyészet:

Klónozott humán μ , δ és κ receptorokat kifejező és neomycin-rezisztenciával rendelkező humán 293S sejteket tenyésztettünk

37°C-on 5% szén-dioxidot tartalmazó atmoszférában, kalciummentes DMEM-t, 10% FBS-t, 5% BCS-t, 0,1% Pluronic F-68-at és 600 µg/ml geneticint tartalmazó rázópalackokban.

Membrán preparálása:

A sejteket ülepitettük és lízis pufferben (50 mM Tris, pH = 7,0, 2,5 mM EDTA, amelyhez közvetlenül felhasználás előtt 0,1 mM-ig PMSF-t adtunk, 0,1 M etanolos törzsoldatból) újraszuszpendáltuk, 15 percig jégen inkubáltuk, azután politronnal 30 másodpercig homogenizáltuk. A szuszpenziót 1000 g-nél (max.) 10 percig 4°C-on centrifugáltuk. A felülúszót jégen eltettük, az üledéket újraszuszpendáltuk, és az előbbivel azonos módon centrifugáltuk. A két centrifugálás felülúszóit egyesítve 46000 g-nél (max.) 30 percig centrifugáltuk. Az üledéket újraszuszpendáltuk hideg Tris-pufferben (50 mM Tris/Cl, pH = 7,0), és újracentrifugáltuk. A végső üledéket újraszuszpendáltuk membrán-pufferben (50 mM Tris, 0,32 M szacharóz, pH = 7,0). Polipropilén csövekben 1 ml-es aliquotokat szárazjég/etanolban lefagyasztottunk, és a felhasználásig -70°C-on tároltuk. A fehérje-koncentrációt módosított Lowry-meghatározást alkalmazva, SDS-sel határoztuk meg.

Kötődési vizsgálatok:

A membránokat 37°C-on felengedtük, jégen hűtöttük, háromszor átbocsátottuk egy 25-kaliberű tűn, és felhígítottuk kötőpufferrel [50 mM Tris, 3 mM MgCl₂, 1 mg/ml BSA (Sigma A-7888), pH = 7,4, amelyet 0,22 µm pórusméretű szűrőn való átszűrés után 4°C-on tároltunk, és amelyhez frissen 5 µg/ml aprotinint, 10 µM bestatint, 10 µM diprotin A-t adtunk, DTT nélkül]. Ebből 100 µl-

es részleteket (a fehérjetartalmat μg -ban az 1. táblázat mutatja) adagoltunk a jegelt, 12x75 mm-es polipropilén csövekbe, melyek a megfelelő radioligand 100 μl -ét (lásd 1. táblázat) és 100 μl különböző koncentrációjú tesztpeptidet tartalmaztak. A teljes (TB) és a nonspecifikus (NS) kötődést 10 μM naloxon jelenlétében, illetve távollétében határoztuk meg. A csöveket Vortex keverővel homogenizáltuk, és 25°C-on 60-75 percig inkubáltuk, majd tartalmukat gyorsan vákuumszűrtük GF/B (Whatman) szűrőkön, melyeket előtte legalább 2 órán át 0,1%-os poli(etilén-imin)-ben (PEI) áztattunk, és csövenként 12 ml jeges mosópufferrel (50 mM Tris, pH = 7,0; 3 mM MgCl_2) mostunk. A szűrőkön visszamaradt radioaktivitást (dpm) bétarészecske-számlálóval mértük, miután azokat legalább 12 órán át 6-7 ml szcintillációs folyadékot tartalmazó minifiolákban áztattuk. Amennyiben a vizsgálatot 96-lyukú tálcákon végeztük, a szűrés 96-helyes PEI-vel átitatott unifiltereken át történt, melyeket 3x1 ml mosópufferrel mostunk, és 55°C-os szárítószekrényben 2 óráig szárítottunk. A szűrőlapokat TopCount (Packard) típusú beütésszámláló készülékben mértük, lyukanként 50 μl MS-20 szcintillációs folyadék hozzáadása után.

Az adatok elemzése:

A specifikus kötődést (SB) a teljes (TB) és a nem-specifikus (NS) kötődés különbségéből számítottuk ki, és a különféle tesztpeptidek jelenlétében kapott értékét a kontroll-SB százalékában fejeztük ki. A ligandumok IC_{50} -értékeit és a Hill koefficienseket (n_H) a specifikusan kötött radioligandok kiszorításából számítottuk ki, logaritmikus grafikonokból vagy görbeillesztő programokkal, mint például a Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot vagy

ReceptorFit. A K_i értékeit a Cheng-Prussoff egyenletből számítottuk. Az IC_{50} , K_i és $n_H \pm$ átlagos S.E.M. érték, legalább három ki-
szorítási görbével tesztelt ligandumokra vonatkoznak. A biológiai
adatok az alábbi 1. táblázatban láthatók.

1. táblázat A biológiai adatok összesítése

Példa száma	HDelta	HDelta		Patkányagy		Egéragy		MLM		RLM	
		EC50	%EMax	EC50	%EMax	EC50	%EMax	10000 %rem.	100000 % rem.	10000 %rem.	100000 % rem.
12	0,692	0,76	97,73	20,99	106,43	27,14	91,34	0	53,5	21,5	66
13	1,033	1,44	101,18	17,7	111,96	25,77	112,68	1,667	71,667	10	62,667
14	0,181	0,76	88,65	14,26	102,02	20,49	106,48	0	49	13,5	84,5
15	0,787	0,79	88,99	14,26	108,81	16,01	109,85	0	68	10	86
16	1,509	2,39	99,36	30,83	100,5	24,2	98,41	0,5	46,5	9,5	64,5
17	1,091	3,03	95,66	49,47	105,91	75,1	92,47	0	21,5	5,5	75
18	1,54	5,85	93,82	452,31	111,01	429,56	108,41				
19	18,751	85,24	97,88	2807,47	56,35	1365,82	48,68				

Receptortelítési kísérletek:

A radioligandum K_D értékeket úgy határoztuk meg, hogy a be-
csült K_D 0,2-szeresétől az ötszöröséig (sőt, ha a szükséges
radioligandum mennyisége még lehetővé tette, egészen a tíz-
szereséig) terjedő koncentráció-tartományban végeztük el a köté-
si kísérleteket a sejtmembránokon a megfelelő radioligandumok-
kal. A specifikus radioligandum-kötést pmol/mg membrán-fehérje
egységben fejeztük ki. K_D és B_{max} értékeit az egyes kísérletekből

a specifikusan kötődött (B) és a szabad (F) radioligandum nM-jai függvényében kapott összefüggés nemlineáris függvényillesztéséből kaptuk egy egyszeres kötődésű modellnek megfelelően.

Mechano-allodinia meghatározása von Frey teszt alkalmazásával

A vizsgálatot 08:00 és 16:00 óra között végeztük a Chaplan és munkatársai által leírt módszerrel. Patkányokat helyeztünk plexiüveg ketrecek drótszitából készült fenekére, ami lehetővé tette lábuk elérését, és hagytuk őket 10-15 percig, hogy hozzászokjanak. A vizsgált terület a bal hátsó láb talpközepe volt, elkerülve a kevésbé érzékeny párnás részt. A lábat a von Frey-féle sörték 8 logaritmikusan növekvő keménységű tagjának sorozatával (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51 és 15,14 gramm; Stoelting, Ill, USA) érintettük meg. A von Frey sörtét a szitapadló alól, a talpfelületre merőlegesen használtuk, elegendő erővel a lábnak nyomva úgy, hogy a sörteszál enyhén meghajoljon, és 6-8 másodpercig ott tartottuk. Pozitív válaszként jegyeztük fel, ha a láb hirtelen visszahúzódott. A sörté eltávolításakor észlelt azonnali megrándulást szintén pozitív válasznak tekintettük. A továbbmenést kétértelmű válasznak tekintettük, ilyen esetben az ingerlést megismételtük.

Vizsgálati előirat

Az állatokat a műtét utáni első napon vizsgáltuk az FCA-kezelt csoportra. Az 50%-os visszahúzási küszöböt határoztuk meg Dixon (1980) fel-le módszerét használva. A vizsgálatot a sorozat közepén levő 2,04 grammos sörtével kezdtük. Az ingerlések mindig egymásután következtek, növekvő vagy csökkenő irányban egyaránt.



Amennyiben az elsőre kiválasztott sörtere nem volt lábviSSzahúzásos válasz, erősebb ingerlés következett, ha megtörtént a láb viSSzahúzása, az egy fokkal gyengébb ingerlést választottuk. Ezzel a módszerrel az optimális küszöbszámításhoz 6 válasz kell az 50%-os küszöb közvetlen közelében, és ennek a 6 válasznak a számolása akkor indult, amikor a válaszban az első változás bekövetkezett, vagyis amikor a küszöböt először átlépte. Azokban az esetekben, amikor a küszöb kívül esett az ingerlési tartományon, a 15,14 (normális érzékenység), illetve 0,41 (maximálisan allodin) érték lett megjelölve. Az eredményül kapott pozitív és negatív válaszok rendszerét a hagyományos módon rendszereztük, X = nincs viSSzahúzás; O = viSSzahúzás, és az 50%-os viSSzahúzási küszöböt az alábbi képlettel interpoláltuk:

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

ahol X_f = az utoljára használt von Frey sörte értéke (log egység); k = táblázatos érték (Chaplan és mtsaitól (1994)) a pozitív/negatív válaszok rendszerére; és δ = átlagos különbség az ingerlések között (log egység). Itt $\delta = 0,224$.

A von Frey küszöböket átalakítottuk a maximális lehetséges hatás százalékává (% MPE), Chaplan és munkatársai (1994) szerint. A következő egyenletet használtuk a % MPE kiszámításához:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{Hatóanyaggal kezelt küszöb (g)} - \text{allodinia küszöb (g)}}{\text{kontroll küszöb (g)} - \text{allodinia küszöb (g)}} \times 100$$

A vizsgálati anyag beadása

A von Frey teszt előtt a patkányokba (szubkután, intraperitoneális, intravénás vagy orális úton) bejuttattuk a vizsgálati

anyagot. A vizsgált vegyület beadása és a von Frey teszt között eltelt idő a vizsgált vegyület természetétől függött.

Writhing-teszt

Egereknek intraperitoneálisan beadva az ecetsav hasi összehúzódásokat okoz. Ezek azután tipikusan kiterjednek a testükre. Ha fájdalomcsillapító hatóanyagokat beadva a leírt mozdulatok kevésbé gyakoriak lettek, a hatóanyag a lehetséges jó fájdalomcsillapító-jelöltek közé lett sorolva.

Teljes és tipikus Writhing-reflexnek csak azt tekintettük, ha a következők teljesültek: az állat nem volt mozgásban; az alsó hát enyhén lesüllyedt; mindkét láb talpformája megfigyelhető.

(i) Oldatok készítése

Ecetsav (AcOH): 120 μ l ecetsavat adunk 19,88 ml desztillált vízhez végül 20 ml térfogatú, 0,6% végső koncentrációjú ecetsav-oldat készítéséhez. Az oldat azután összekeverve készen áll injekciós beadásra.

Vegyület (hatóanyag): Minden vegyületet a legalkalmasabb vízóanyagban készítettünk elő és oldottunk fel a szokásos eljárásoknak megfelelően.

(ii) Oldatok beadása

A vegyületet (hatóanyagot) orálisan, intraperitoneálisan (i.p.), szubkután (s.c.) vagy intravénásan (i.v.) adtuk be 10 ml/kg adagban (egy átlagos egér testtömegét figyelembe véve), 20, 30 vagy 40 perccel (a vegyületcsoportnak és jellegének megfelelően) a vizsgálat előtt. Amennyiben a vegyületet központilag osztottuk el, intraventrikulárisan (i.c.v.) vagy intratekálisan

(i.t.) 5 μ l térfogatot adtunk be.

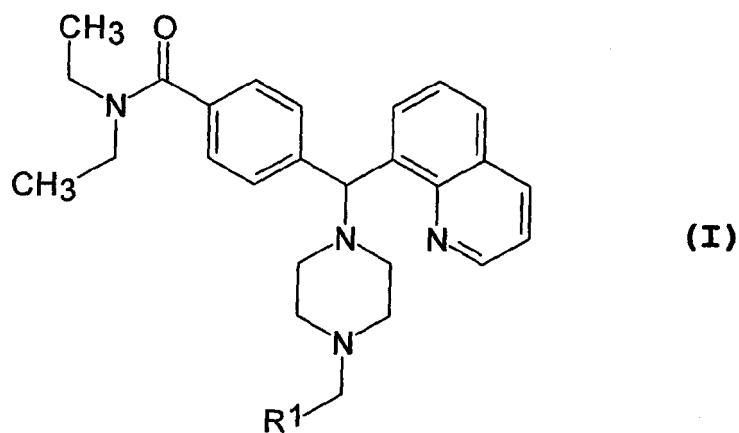
Az ecetsavat intraperitoneálisan (i.p.) adtuk be két helyen 10 ml/kg adagban (egy átlagos egér testtömegét figyelembe véve) közvetlenül a vizsgálat előtt.

(iii) Vizsgálat

Az állatot (egeret) 20 perces perióduson keresztül figyeltük, az események számát (Writhing reflex) feljegyeztük, és a kísérlet végén összesítettük. Az egereket egyedi „cipősdoboz” ketrechen tartottuk kontakt alommal. Rendszerint összesen 4 egeret figyeltünk egyidejűleg: egy kontrollt és három hatóanyaggal kezeltet.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek – amely képletben

R^1 jelentése

- (i) fenil-,
- (ii) piridil-,
- (iii) tienil-,
- (iv) furil-,
- (v) imidazolil-,
- (vi) triazolil-csoport,

ahol mindegyik fenilgyűrű és mindegyik heteroaromás gyűrű adott esetben és egymástól függetlenül további 1, 2 vagy 3 szubsztituenst hordozhat az egyenes vagy elágazó 1-6 szénatomos alkil-, nitro-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkoxi-csoportok, klór-, fluor-, bróm- és jódatomok közül —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik és izomereik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben az aro-
más vagy heteroaromás gyűrű(kö)n adott esetben meglévő szubsztit-
uens(ek) a nitro-, izobutil-, trifluor-metil-, metoxi-, metil-
-csoportok vagy klóratom közül választottak.



3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek közül az alábbiak:

4-[(4-benzil-1-piperazinil)-(8-kinolil)-metil]-*N,N*-dietil-benzamid-dihidroklorid [(2) képletű vegyület];

N,N-dietil-4-{[4-(4-metil-benzil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid [(5) képletű vegyület];

4-[[4-[4-(*terc*-butil)-benzil]-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil]-*N,N*-dietil-benzamid-dihidroklorid [(8) képletű vegyület];

N,N-dietil-4-{[4-(4-nitro-benzil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid-dihidroklorid [(9) képletű vegyület];

4-[[4-[2,4-bisz(trifluor-metil)-benzil]-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil]-*N,N*-dietil-benzamid-dihidroklorid [(10) képletű vegyület];

N,N-dietil-4-{[4-(4-metoxi-benzil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid-dihidroklorid [(11) képletű vegyület];

4-[[4-(2,4-diklór-benzil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil]-*N,N*-dietil-benzamid-dihidroklorid [(12) képletű vegyület];

N,N-dietil-4-{[4-(2-piridil-metil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid-dihidroklorid [(13) képletű vegyület];

N,N-dietil-4-{[4-(3-tienil-metil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid [(14) képletű vegyület];

N,N-dietil-4-[(4-furfuril-1-piperazinil)-(8-kinolil)-metil]-benzamid [(15) képletű vegyület];

N,N-dietil-4-{[4-(3-furil-metil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid [(16) képletű vegyület];

N,N-dietil-4-{[4-(2-tienil-metil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid-dihid-roklorid [(17) képletű vegyület];

N,N-dietil-4-{[4-(2-imidazolil-metil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}-benzamid-dihidroklorid [(18) képletű vegyület];



N,N-dietil-4-{{[4-(4-imidazolil-metil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}}-benzamid-dihidroklorid [(19) képletű vegyület];

N,N-dietil-4-{{[4-(3-triazolil-metil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}}-benzamid-dihidroklorid [(20) képletű vegyület];

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek (+)-enantiomer formái.

5. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek (-)-enantiomer formái.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek hidroklorid, szulfát, tartarát vagy citrát só formájában.

7. A 4. igénypont szerinti vegyületek közül a (+)-4-[(4-benzil-1-piperazinil)-(8-kinolil)-metil]-*N,N*-dietil-benzamid és a

(+)-4-{{[4-(4-metil-benzil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}}-*N,N*-dietil-benzamid.

8. Az 5. igénypont szerinti vegyületek közül a (-)-4-[(4-benzil-1-piperazinil)-(8-kinolil)-metil]-*N,N*-dietil-benzamid és a

(-)-4-{{[4-(4-metil-benzil)-1-piperazinil]-(8-kinolil)-metil}}-*N,N*-dietil-benzamid.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek gyógyászatban való alkalmazásra.

10. A 9. igénypont szerinti vegyületek fájdalomcsillapításra való alkalmazásra.

11. A 9. igénypont szerinti vegyületek gasztrointesztinális rendellenességek kezelésére való alkalmazásra.

12. A 9. igénypont szerinti vegyületek gerincsérülések kezelésére való alkalmazásra.

13. A 9. igénypont szerinti vegyületek a szimpatikus idegrendszer rendellenességei-nek kezelésére való alkalmazásra.

14. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása fájdalom kezelésére szolgáló gyógyszer gyártására.

15. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása gasztrointesztinális rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszer gyártására.

16. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása gerincsérülések kezelésére szolgáló gyógyszer gyártására.

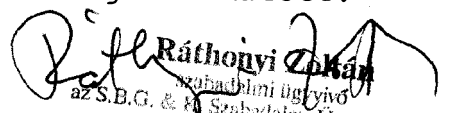
17. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz farmakológiailag és gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal együtt.

18. Eljárás fájdalom kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adjuk be a fájdalom kezelését igénylő alanynak.

19. Eljárás gasztrointesztinális rendellenességek kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adjuk be a gasztrointesztinális rendellenességtől szenvedő alanynak.

20. Eljárás gerincsérülések kezelésére azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét adjuk be a gerincsérüléstől szenvedő alanynak.

A meghatalmazott:


Ráthonyi Zoltán
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. és a Szabadalmi Ügyvivői Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

nap nélkül
2003.02.28 OK