



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20000523A A2

HR P20000523A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/445

A 61 K 31/495

C 07 D 401/04

C 07 D 401/06

C 07 D 471/04

C 07 D 333/22

C 07 D 211/58

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 02.08.2000.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 28.02.2001.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP99/01309

Datum podnošenja međunarodne prijave 26.02.1999.

(87) Broj međunarodne objave: WO 99/44596

Datum međunarodne objave 10.09.1999.

(31) Broj prve prijave: 98200701.5 (32) Datum podnošenja prve prijave: 06.03.1998. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelj prijave:

Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

(72) Izumitelj:

Walter Herman Maria Louis Luyten, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

Frans Eduard Janssens, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

Ludo Edmond Josephine Kennis, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

(74) Punomoćnik:

CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: INHIBITORI TRANSPORTA GLICINA

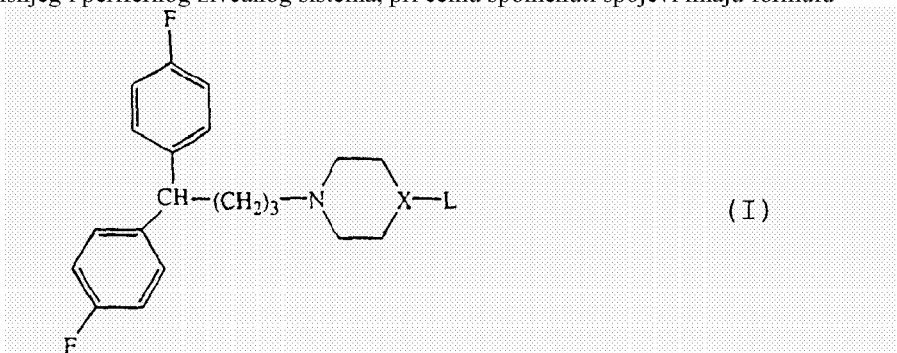
(57) Sažetak: Predloženi izum odnosi se na upotrebu derivata [4,4-bis (4-fluorfenil) butil]-1-(piperazinila i piperidinila), koji inhibiraju transport glicina, za proizvodnju lijekova za liječenje poremećaja središnjeg i perifernog živčanog sistema, posebno psihoza, bola, epilepsije, neurodegenerativnih bolesti (Alzheimerove bolesti), kapi, traume glave, multiple skleroze i sličnog. Izum nadalja obuhvaća nove spojeve, njihovu proizvodnju i njihove farmaceutske oblike.

HR P20000523A A2

Predloženi izum odnosi se na upotrebu derivata [4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-1-(piperazina i piperidina), koji inhibiraju transport glicina, za proizvodnju lijekova za liječenje poremećaja središnjeg i perifernog živčanog sistema, posebno psihoza, bola, epilepsije, neurodegenerativnih bolesti (Alzheimerove bolesti), kapi, traume glave, multiple skleroze i sličnog. Izum nadalje obuhvaća nove spojeve, njihovu proizvodnju i njihove farmaceutske oblike.

Derivati [4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-1-(piperazina i piperidina) su dobro poznati histaminski i serotoninški antagonisti. Ovi spojevi, njihovo djelovanje i pripravljanje opisani su u EP-A-0,151,826 i GB-1,055,100.

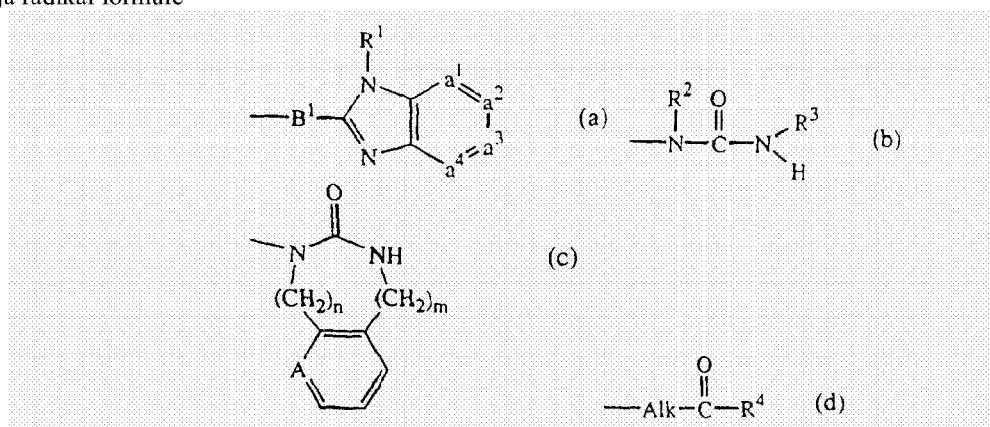
Predloženi izum odnosi se na upotrebu spojeva koji inhibiraju transport glicina za proizvodnju lijekova za liječenje poremećaja središnjeg i perifernog živčanog sistema, pri čemu spomenuti spojevi imaju formulu



njihovih N-oksida, stereokemijski izomernih oblika ili njihovih farmaceutski prihvatljivih adicijskih soli, u kojoj formuli

X predstavlja CH ili N;

L predstavlja radikal formule



u kojoj

n je 0 ili 1;

m je 0 ili 1;

Alk predstavlja C₁₋₆-alkandiil;

A predstavlja N ili CH;

B¹ predstavlja CH₂ ili NH;

-a¹ = a² - a³ = a⁴- predstavlja divalentni radikal formule

-CH=CH-CH=CH- (a-1); ili

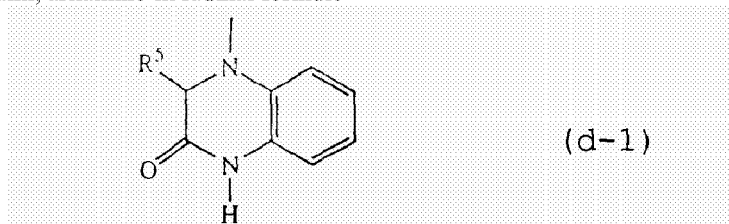
-NH=CH-N=CH- (a-2);

R¹ predstavlja C₁₋₄-alkil prema potrebi supstituiran sa C₁₋₄-alkiloksi, piridinilom, arilom, arilkarbonilom, tienilom, furanilom, imidazo[1,2-a]piridinilom, taizolilom;

R^2 predstavlja vodik ili aril;

R^3 predstavlja vodik, C_{1-6} -alkil ili C_{3-7} -cikloalkil;

5 R^4 predstavlja tienil, furanil, arilamino ili radikal formule



u kojoj

10 R^5 predstavlja vodik ili aril; aril predstavlja fenil prema potrebi supstituiran s jednim ili dva supstituenta odabrana između C_{1-4} -alkila, halogenog, hidroksi, C_{1-4} -alkiloksi.

15 Predloženi izum odnosi se također na metodu za liječenje toplokrvnih bića koja pate od poremećaja središnjeg i perifernog živčanog sistema, posebno psihoza, bola, epilepsije, neurodegenerativnih bolesti (Alzheimerove bolesti), kapi, traume glave, multiple skleroze i sličnog. Spomenuta metoda uključuje davanje terapijski učinkovite količine spoja formule (I) ili njegovog N-oksida, njegove farmaceutski prihvatljive kiselinske ili bazične adicijske soli ili njegovog stereokemijski izomernog oblika s farmaceutskim nosačem.

20 Kako se rabi u gornjim definicijama i u nastavku, halogen se odnosi na fluor, klor, brom i jod; C_{3-7} -cikloalkil odnosi se na ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil i cikloheptil; C_{1-4} -alkil definira ravan i razgranati lanac zasićenih ugljikovodičnih radikala koji imaju od 1 do 4 ugljikova atoma, kao što su, na primjer, metil, etil, propil, butil, 1-metiletil, 2-metil-propil, 2,2-dimetiletil i slično; smatra se da C_{1-6} -alkil uključuje C_{1-4} -alkil i njegove više homologe koji imaju 5 ili 6 ugljikovih atoma, na primjer pentil, 2-metilbutil, heksil, 2-metilpentil i slično. C_{1-6} -alkanandiil definira dvovalentan ravan i razgranati lanac zasićenih ugljikovodičnih radikala koji imaju od 1 do 6 ugljikovih atoma, kao što su, na primjer, 1,1-metandiil, 1,2-etandiil, 1,3-propandiil, 1,4-butandiil, 1,2-pentandiil, 1,6-heksandiil, 1,2-propandiil, 2,3-butandiil i slično.

30 Podrazumijeva se da gore spomenute farmaceutski prihvatljive adicijske soli obuhvaćaju terapijski aktivne oblike netoksičnih bazičnih ili kiselinskih adicijskih soli koje mogu oblikovati spojevi formule (I). Oblik kiselinske adicijske soli spoja formule (I), koji nastaje u svom slobodnom obliku kao baza, može se dobiti obradom spomenute slobodne baze s odgovarajućom kiselinom, kao što je anorganska kiselina, na primjer halogenovodična kiselina, npr. solna kiselina ili bromovodična kiselina, sumporna kiselina, fosforna kiselina, i slične kiseline; ili organska kiselina kao na primjer octena, hidroksiocetna, propionska, mliječna, piruvinska, oksalna, malonska, sukcinska, maleinska, fumarna, jabučna, vinska, limunska, metansulfonska, etansulfonska, benzensulfonska, p-toluen-sulfonska, ciklaminska, salicilna, p-aminosalicilna, pamoinska i slične kiseline.

35 Spojevi formule (I) koji sadrže kisele protone mogu se prevesti u njihove terapijski aktivne netoksične baze, tj. oblike adicijskih soli metala ili amina, obradom s odgovarajućim organskim ili anorganskim bazama. Prikadni oblici bazičnih soli uključuju, na primjer, amonijeve soli, soli alkalijskih i zemno alkalijskih metala, npr. soli litija, natrija, kalija, magnezija, kalcija i slično, soli s organskim bazama, npr. soli benzatina, N-metil-D-glukamina, hidrabamina, i soli s amino kiselinama kao što su, na primjer, arginin, lizin i slično.

Obrnuto, spomenuti oblici soli mogu se prevesti u slobodne oblike obradom s odgovarajućom bazom ili kiselinom.

45 Pojam adicijske soli, kako se gore rabi, također uključuje solvate koje mogu oblikovati spojevi formule (I) kao i njihove soli. Takovi solvati jesu na primjer hidrati, alkoholati i slično.

Smatra se da N-oksidi spojeva formule (I) uključuju one spojeve formule (I) u kojima je jedan ili više dušikovih atom oksidirano u takozvani N-oksid.

50 Pojam "stereokemijski izomernih oblika", kako se ovdje rabi, definira sve moguće stereoizomerne oblike u kojima se mogu pojaviti spojevi formule (I). Ako nije spomenuto ili navedeno drugačije, kemijska oznaka spoja označava smjesu, a posebno racemičnu smjesu svih mogućih stereokemijski izomernih oblika, pri čemu spomenuta smjesa sadrži sve diastereomere i enantiomere osnovne molekulske strukture. Stereokemijski izomerni oblici spojeva formule (I) i smjese takovih oblika očigledno su obuhvaćene formulom (I).

55

Posebno, spojevi formule (I) i neki njihovi intermedijati imaju u svojoj strukturi najmanje jedno stereogeno središte. To stereogeno središte može biti prisutno u R ili S konfiguraciji, pri čemu se oznake S i R upotrebljavaju u skladu s pravilima opisanim u Pure Appl. Chem., 1976, 45, 11-30.

- 5 Neki spojevi formule (I) također mogu postojati u njihovim tautomernim oblicima. Iako nisu posebno navedeni u gornjoj formuli, takovi oblici se smatraju uključenim u opseg smisla predloženog izuma.

Kad se u nastavku koristi pojam spojeva formule (I), pri tome se misli da su također uključeni N-oksidi, farmaceutski prihvatljive adicijske soli i svi stereoizomerni oblici.

10

Predloženi spojevi formule (I) smatraju se novima pod uvjetom da

- kad X predstavlja CH; L je radikal formule (a) u kojoj B¹ predstavlja -CH₂-, a R¹ je piridin-2-ilmetil, tien-2-ilmetil, furan-2-ilmetil, benzil ili 4-fluorbenzil, tada je -a¹=a²-a³=a⁴- različit od -N=CH-CH=CH-; i
- kad X predstavlja CH; L je radikal formule (a) u kojoj B¹ predstavlja -CH₂-, a R¹ je 4-metoksifenilmetil ili tiazol-4-ilmetil, tada je -a¹=a²-a³=a⁴- različit od -CH=CH-CH=CH-; i
- kad X predstavlja N; L je radikal formule (d) u kojoj Alk predstavlja 1,3-propandiil, tada je R⁴ različit od fenilamino.

15

Predloženi izum također se odnosi na upotrebu spomenutih novih spojeva formule (I) kao lijeka.

- 20 Zanimljiva skupina spojeva su oni spojevi formule (I) u kojoj

n je 0;

m je 1;

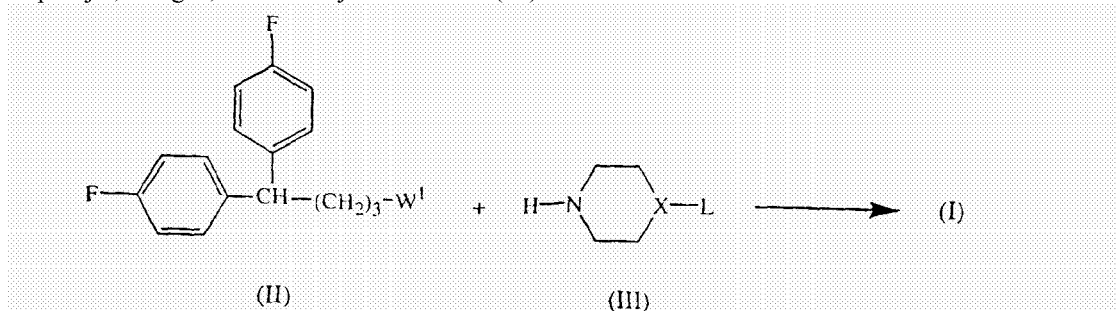
25

R¹ je C₁₋₄-alkil, prema potrebi supstituiran sa C₁₋₄-alkiloksi, arilkarbonilom ili imidazo[1,2-a]piridinilom i

R⁴ je tienil, furanil ili radikal formule (d-1).

- 30 Prednosni spojevi su oni spojevi formule (I), u kojoj L predstavlja radikal formule (a) ili (b).

Općenito, spojevi formule (I) mogu se proizvesti u skladu s reakcijskim postupcima koji su opisani u EP-A-0,151,826 i GB-1,055,100, pobliže, reakcijom intermedijata formule (II), u kojoj W¹ predstavlja odgovarajuću otpusnu skupinu kao što je, na primjer, halogen, s intermedijatom formule (III).

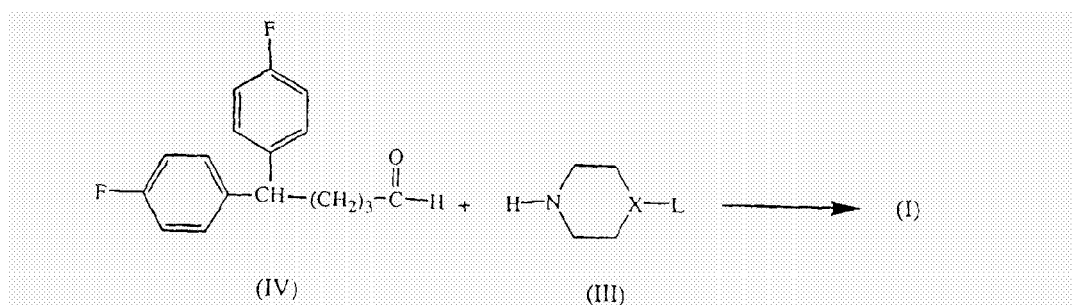


35

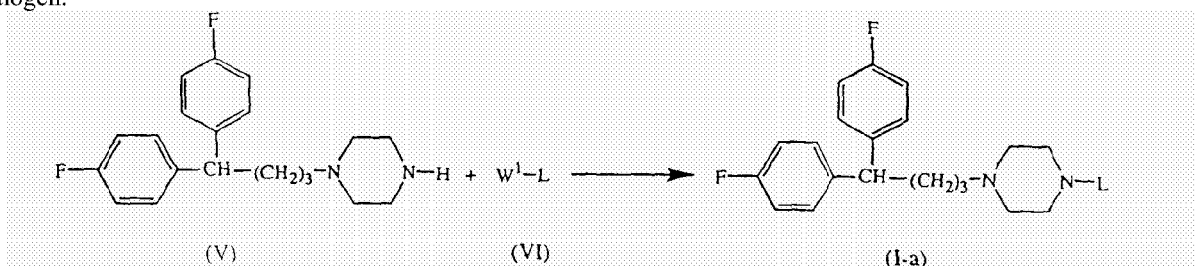
Spomenuta reakcija može se provesti u reakcijski inernom otapalu, kao što je, na primjer, metilizobutil keton, N,N-dimetilacetamid ili N,N-dimetilformamid, u prisutnosti prikladne baze, kao što je, na primjer, natrijev karbonat, natrijev bikarbonat ili trietilamin, i prema potrebi u prisutnosti kalijeveg jodida.

- 40 U ovoj, i slijedećim pripravama, reakcijski proizvodi se mogu izolirati iz reakcijskog sredstva i, ako je potrebno, mogu se dalje očistiti u skladu s metodologijama koje su općenito poznate u struci kao, na primjer, ekstrakcijom, kristalizacijom, destilacijom, trituiranjem i kromatografijom.

- 45 Alternativno, spojevi formule (I) mogu se proizvesti redukcijskim alkiliranjem. Zatim intermedijat (IV) reagira s intermedijatom formule (III) u reakcijski inernom otapalu, kao što je na primjer metanol, u prisutnosti redukcijskog sredstva kao što je na primjer vodik u prisutnosti prikladnog katalizatora, npr. paladija na aktiviranom ugljenu. U reakcijsku smjesu obično se dodaje tiofen.

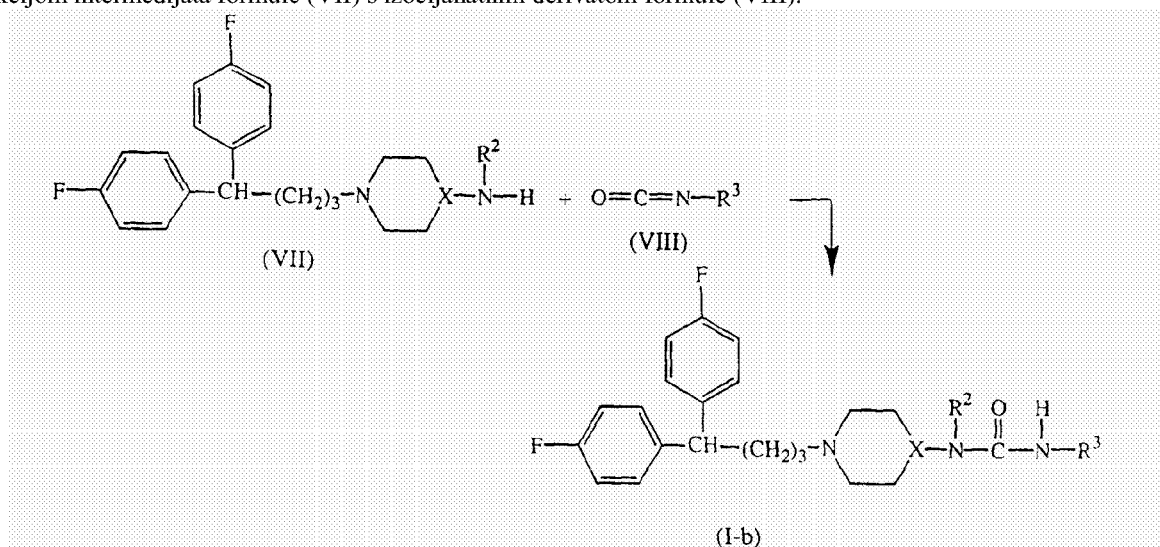


Spojevi formule (I), u kojoj X predstavlja N, a koje prikazuje formula (I-a), mogu se proizvesti reakcijom intermedijata formule (V) s intermedijatom formule (VI), u kojoj W¹ predstavlja prikladnu otpusnu skupinu, kao što je, na primjer, halogen.



Spomenuta reakcija može se provesti u reakcijski inertnom otapalu, kao što je, na primjer, metilizobutil keton, N,N-dimetilacetamid ili N,N-dimetilformamid, u prisutnosti prikladne baze, kao što je, na primjer, natrijev karbonat, natrijev bikarbonat ili trietilamin, i prema potrebi u prisutnosti kalijevog jodida.

- 10 Spojevi formule (I), u kojoj L predstavlja radikal formule (b), i koji su prikazani formulom (I-b), mogu se proizvesti reakcijom intermedijata formule (VII) s izocijanatnim derivatom formule (VIII).



Spomenuta reakcija može se provesti u reakcijski inertnom otapalu, kao što je, na primjer, diizopropileter.

- 15 Spojevi formule (I) mogu se također pretvoriti jedan u drugi postupcima transformacije funkcionalne skupine, koji postupci su poznati u struci.

Spojevi formule (I) mogu se također prevesti u odgovarajuće oblike N-oksida postupcima koji su u struci poznati za pretvorbu trovalentnog dušika u oblik njegovog N-oksida. Spomenuta reakcija N-oksidacije može se općenito provesti reakcijom polaznog materijala formule (I) s 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)oksaziridina ili s odgovarajućim organskim ili anorganskim peroksidom. Prikladni anorganski peroksidi uključuju, na primjer, vodikov peroksid, peroksidi alkalijskih metala ili zemno alkalijskih metala, npr. natrijev peroksid, kalijev peroksid; prikladni organski peroksidi mogu uključiti peroksi kiseline, kao što je, na primjer, benzenkarboperoksi kiselina ili s halogenim supstituirana benzenkarboperoksi kiselina, npr. 3-klor-benzenkarboperoksi kiselina, peroksialkanske kiseline, npr. peroksioktana kiselina, alkilhidroperoksidi, npr. t-butil hidroperoksid. Prikladna otapala jesu, na primjer, voda, niži alkanoli, npr. etanol i slično, ugljikovodici, npr. toluen, ketoni, npr. 2-butanon, halogenirani ugljikovodoci, npr. diklormetan, i mješavine takovih otapala.

Neki spojevi formule (I) i neki intermedijati u predloženom izumu mogu imati nesimetričan ugljikov atom. Stereokemijski čisti izomerni oblici spomenutih spojeva i intermedijata mogu se dobiti primjenom poznatih postupaka. Na primjer, diastereoizomeri se mogu rastaviti fizičkim metodama, kao što je selektivna kristalizacija, ili kromatografskim postupcima, npr. razdiobom u suprotnoj struji, tekućinskom kromatografijom i sličnim metodama. Enantiomerni se mogu dobiti iz racemičnih smjesa najprije pretvorbom racemičnih smjesa s prikladnim sredstvima za ponovno otapanje, kao što su, na primjer, kiralne kiseline, da se dobiju smjese diastereomernih soli ili spojeva; zatim fizičkim rastavljanjem spomenute smjese diastereomernih soli ili spojeva na primjer selektivnom kristalizacijom ili kromatografskim postupcima, npr. tekućinskom kromatografijom i sličnim metodama; i konačno, pretvorbom spomenutih rastavljenih diastereomernih soli ili spojeva u odgovarajuće enantiomere. Čisti stereokemijski izomerni oblici također se mogu dobiti iz čistih stereokemijski izomernih oblika odgovarajućih intermedijata i polaznih materijala, pod uvjetom da se reakcije između njih odvijaju stereospecifično.

Alternativni način rastavljanja enantiomernih oblika spojeva formule (I) i intermedijata uključuje tekućinsku kromatografiju, posebno tekućinsku kromatografiju upotrebom kiralne stacionarne faze.

Neki intermedijati i polazni materijali su poznati spojevi i mogu se komercijalno dobiti ili se mogu proizvesti u skladu s poznatim postupcima.

Glicin je amino kiselinski neurotransmiter u središnjem i perifernom živčanom sistemu, u obadva slučaja na inhibicijskim i ekcitacijskim sinapsama. Te posebne funkcije glicina posreduju dva tipa receptora, od kojih je svaki povezan s drugačijim razredom transportera glicina. Inhibicijska djelovanja glicina posreduju receptori glicina koji su osjetljivi prema konvulzantnom alkaloidu strihninu, i koji se zbog toga navode kao "strihnin-osjetljivi". Strihnin-osjetljivi receptori glicina nadeni su pretežno u kičmenoj moždini i korijenu mozga.

Glicin djeluje u ekcitatorskoj transmisiji modulacijom djelovanja glutamata, glavnog ekcitatorskog neurotransmitera u živčanom sistemu (Johnson i Ascher, *Nature*, 325, 529-531 (1987); Fletscher et al., *Glycine Transmission*, (Otterson i Strom-Mathisen, izd., 1990, str. 193-219). Specifično, glicin je obavezan ko-agonist u razredu glutamin receptora koji je nazvan N-metil-D-aspartat (NMDA) receptor. NMDA receptori su široko rasprostranjeni u mozgu, s posebno visokom gustoćom u cerebralnom korteksu u hipokampalnoj formaciji.

Transporteri uzimaju neurotransmiter sa sinapse, čime reguliraju koncentraciju i vrijeme neurotransmitera u sinapsi, što zajedno određuje magnitudu sinaptičke transmisije. Prevencijom širenja neurotransmitera na susjedne sinapse, transporteri zadržavaju točnost sinaptičke transmisije. Konačno, ponovnim uzimanjem oslobođenog transmittera u predsinaptički terminal, transporteri dopuštaju ponovno korištenje transmittera. Transport neurotransmitera ovisan je o vanstaničnom natriju i razlici napona kroz membranu. Pod specifičnim uvjetima, na primjer tijekom napadaja, transporteri mogu funkcionirati u obratnom smjeru, oslobađajući neurotransmiter izvan stanice na način ovisan o kalciju (Attwell et al., *Neuron*, 11, 401-407 (1993)). Modulacija transportera neurotransmitera stoga osigurava sredstvo za modifikaciju sinaptičkog djelovanja, koje pruža korisnu terapiju za liječenje smetnji središnjeg i perifernog nervnog sistema.

Molekularnim kloniranjem otkriveno je postojanje dvaju razreda transportera glicina, nazvanih GlyT-1 i GlyT-2. GlyT-1 je naden pretežno u prednjem mozgu, i njegova razdioba odgovara razdiobi glutamatergnih staza i NMDA receptora (Smith, et al., *Neuron*, 8, 927-935 (1992)). Poznate su najmanje tri povezane inačice GlyT-1, naime GlyT-1a, GlyT-1b i GlyT-1c (Kim, et al., *Molecular Pharmacology*, 45, 608-617 (1994)), od kojih svaka pokazuje jedinstvenu razdiobu u mozgu i u perifernom tkivu. Suprotno tome, GlyT-2 je naden pretežno u korijenu mozga i kičmenoj moždini, i njegova razdioba odgovara razdiobi prema strihninu osjetljivih receptora glicina (Liu, et al., *J. Biological Chemistry*, 268, 22802-22808 (1993); Jursky i Nelson, *Neurochemistry*, 64, 1026-1033 (1995)). Stoga se, dakle, može očekivati da se regulacijom sinaptičkih razina glicina, GlyT-1 i GlyT-2, može selektivno modulirati djelovanje NMDA receptora, odnosno receptora glicina osjetljivih prema strihninu.

Od spojeva koji inhibiraju ili aktiviraju transportere glicina može se stoga očekivati da mijenjaju funkciju receptora i time osiguravaju terapijske prednosti u nizu bolesnih stanja. Stoga se, dakle, inhibicija GlyT-2 može primijeniti za slabljenje djelovanja neurona koji imaju receptore glicina osjetljive prema strihninu povećanjem sinaptičkih razina glicina i tako oslabiti transmisiju informacije povezane s bolom (tj. nociceptivne) u kičmenoj moždini, za koju se je pokazalo da ju posreduju ti receptori. Yaksh, *Pain*, 37, 111-123 (1989). K tome, pojačavanje inhibicijske glicinerne transmisije s receptorima glicina osjetljivim prema strihninu u kičmenoj moždini, može se primijeniti za smanjenje mišićne hiperaktivnosti, koja je korisna u liječenju bolesti ili stanja povezanih s povećanom kontrakcijom mišića, kao što je spazmatičnost, mioklonus i epilepsija (Truong et al., *Movement Disorders*, 3, 77-87 (1988); FASEB J, 4, 2767-2774 (1990)). Spastičnost, koja se može liječiti modulacijom receptora glicina, povezana je s epilepsijom, kapi, traumom glave, multiplom sklerozom, povredom kičmene moždine, distonijom, i drugim stanjima bolesti ili povreda živčanog sistema.

NMDA receptori su uključeni u pamćenje i učenje (Rison and Stanton, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 19, 533-552 (1995); Danysz et al., *Behavioral Pharmacol.*, 6, 455-474 (1995)); i čini se da smanjena funkcija s NMDA posredovane transmisije doprinosi simptomima šizofrenije (Olney i Farber, *Archives General Psychiatry*, 52, 998-1007 (1996)). Stoga se, dakle, sredstva koja inhibiraju GlyT-1 i time povisuju glicinsku aktivaciju NMDA receptora, mogu upotrijebiti kao nova antipsihotička i antidemencijska sredstva, te za liječenje drugih bolesti u kojima su suženi spoznajni procesi, kao što su poremećaj nedostatka pažnje i organski moždani sindromi. Obrnuto, prekomjerna aktivacija NMDA receptora bila je uključena u brojna bolesna stanja, posebno neuronsku smrt povezanu s kapi, traumom glave i vjerojatno kod neurodegenerativnih bolesti kao što je Alzheimerova bolest, multi-infarktna demencija, AIDS demencija, Huntigtonova bolest, Parkinsonova bolest, amiotrofička lateralna skleroza ili druga stanja u kojima dolazi do neuronske smrti stanica. Coyle & Puttfarcken, *Science*, 262, 689-695 (1993); Lipton i Rosenberg, *New Engl. J. of Medicine*, 330, 613-622 (1993); Choi, *Neuron* 1, 623-634 (1988). Stoga, dakle, farmakološka sredstva koja povisuju djelovanje GlyT-1, imat će za posljedicu smanjenje glicinske aktivacije NMDA receptora, čije djelovanje se može primijeniti za liječenje tih i srodnih bolesnih stanja. Slično tome, lijekovi koji izravno blokiraju glicinsku stranu NMDA receptora, mogu se upotrijebiti za liječenje tih i srodnih bolesnih stanja.

U svrhe aplikacije, predmetni spojevi se mogu formulirati u razne farmakološke sastave koji uključuju farmakološki prihvatljiv nosač, i kao aktivan sastojak sadrže terapijski učinkovitu količinu novog spoja formule (I). Za pripremanje farmaceutskih sastava prema izumu, učinkovitu količinu dotičnog spoja, dodatno soli ili u obliku slobodne baze, kao aktivan sastojak pomiješa se temeljito u smjesu s farmaceutski prihvatljivim nosačem, koji može imati vrlo različite oblike ovisno o obliku pripravka željenog za davanje. Ti farmaceutski sastavi su poželjni u obliku jedinstvenog doziranja, ponajprije za oralno, perkutano ili davanje parenteralnom injekcijom. Na primjer, za pripremanje sastava u obliku oralnog doziranja, u slučaju tekućih pripravaka kao što su suspenzije, sirupi, eliksiri i otopine, može se upotrijebiti bilo koje uobičajeno farmaceutsko sredstvo, kao na primjer voda, glikoli, ulja, alkoholi i slično; ili u slučaju pudera, pilula, kapsula i tableta, mogu se upotrijebiti kruti nosači kao škrobovi, šećeri, kaolin, lubrikanti, veziva, sredstva za dezintegraciju i slično. Zbog njihovog lakog davanja tablete i kapsule predstavljaju najpovoljniji oblik oralne jedinice doziranja, u kojem slučaju se očito upotrebljavaju kruti farmaceutski nosači. Za parenteralne sastave, nosač obično uključuje sterilnu vodu, barem velikim dijelom, iako se mogu uključiti i drugi sastojci, na primjer za potpomaganje topivosti. Mogu se pripremiti injekcijske otopine u kojima, na primjer, nosač uključuje otopinu soli, otopinu glukoze ili mješavinu otopine soli i glukoze. Injekcijske otopine koje sadrže spojeve formule (I) mogu se formulirati u ulju za produljeno djelovanje. Prikladna ulja u tu svrhu jesu, na primjer, kikirikijevo ulje, sezamovo ulje, ulje iz sjemenki pamuka, kukuruzno ulje, ulje iz sjemenki soje, sintetički glicerolni esteri s dugačkim lancem masnih kiselina i njihove mješavine, i druga ulja. Također se mogu proizvesti injekcijske suspenzije, u kojem slučaju se mogu upotrijebiti prikladni tekući nosači, sredstva za suspendiranje i slično. U sastavima prikladnim za perkutano davanje nosač prema potrebi uključuje sredstvo za pospješivanje prodiranja i/ili prikladno sredstvo za kvašenje, prema potrebi kombinirano s malim udjelima prikladnih dodataka bilo koje naravi, koji dodaci ne uzrokuju nikakve štetne efekte na koži. Spomenuti dodaci mogu olakšati davanje kroz kožu i/ili mogu pomoći kod pripremanja željenih sastava. Ovi sastavi mogu se dati raznim putevima, npr. kao transdermalni flaster, kao oblog ili pomast. Adicijske soli spojeva (I), zbog njihove povišene topivosti u vodi u usporedbi s odgovarajućim slobodnim bazama ili slobodnim kiselim oblikom, su očigledno prikladnije za pripremanje vodenih sastava.

Posebno korisno je formulirati gore spomenute farmaceutske sastave u obliku jediničnog doziranja za lakše davanje i ujednačenost doziranja. Jedinični oblik doziranja, kako se rabi ovdje u opisu i patentnim zahtjevima, odnosi se na fizički odvojene jedinice kao jedinične doze, pri čemu svaka jedinica sadrži prethodno određenu količinu aktivnog sastojka izračunatog tako da proizvede željeni terapijski učinak, zajedno sa željenim farmaceutskim nosačem. Primjeri takovih jediničnih oblika doziranja jesu tablete (uključiv zarezane ili prevučene tablete), kapsule, pilule, paketiće praška, hostije, injekcijske otopine ili suspenzije, čajne žličice, jušne žlice i slično, i njihova odvojene višestruka pakiranja.

Slijedeći primjeri su predviđeni za ilustraciju predloženog izuma.

Eksperimentalni dio

Primjer A.1

Mješavinu od 1-klor-4,4-bis(4-fluorfenil)butana (5,6 g), 4-(1,2,3,4-tetrahidro-2-okso-3-kinazolinil)piperidina (3,5 g), natrijevog karbonata (6,36 g), nekoliko kristala KJ u metil izobutil ketonu (160 ml) miješa se i refluktira 2 dana. Kad se ohladi, doda se vodu (250 ml). Odvojeni organski sloj se osuši, profiltrira i otapalo se ispari. Ostatak se prekrystalizira iz metilizobutil ketona (80 ml), čime se dobiju 3 g 3-[1-[4,4-bis (4-fluormetil)butil]-4-piperidinil]-3,4-dihidro-2(1H)-kinazolinona; talište 199-200,5°C (spoj 1).

Analogno su proizvedeni:

4-[2-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-acetil]-3,4-dihidro-3-fenil-2(1H)-kinoksalinon etandioat (1:1); talište 190,8°C (spoj 2);

N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-amin; talište 160,1°C (spoj 3);

2-[[4-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-1-piperazinil]metil]-3-(2-etoksietil)-3H-(imidazo[4,5-b]piridin etandioat (1:2); talište 173,2°C (spoj 4);

5 3-[1-[4,4-bis(4-fluormetil)butil]-4-piperidinil]-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]-2(1H)-pirimidinon; talište 220-222°C (spoj 5).

Primjer A.2

10 Mješavinu 4-fluor- γ -(4-fluorfenil)benzenbutanala (2,6 g), 1-(4-fluorfenil)-3-[2-(4-piperidinilmetil)-1H-benzimidazol-1-il]-1-propanon dihidrobromid monohidrata (5,5 g), otopine tiofena u etanolu 3% (1 g), kalijevog acetata (3 g) i metanola (200 ml) hidrogenira se pod normalnim tlakom i pri 50°C s paladijem na ugljenu (10%, 2 g) kao katalizatorom. Po prestanku uzimanja izračunate količine vodika, katalizator se odfiltrira i filtrat se ispari. K uljastom ostatku se doda vodu i sve se zaluži s amonijevim hidroksidom. Proizvod se ekstrahira sa 4-metil-2-pentanonom. Ekstrakt se osuši, 15 profiltrira i ispari. Uljasti ostatak se očisti kromatografijom na stupcu preko silika gela upotrebom mješavine triklormetana i metanola (95:5) za ispiranje. Uljasti ostatak se prevede u etandioatnu sol u acetonitrilu i 4-metil-2-pentanonu. Sol se pusti kristalizirati. Proizvod se odfiltrira i osuši, čime se dobije 5 g (63,3%) 3-[2-[[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-1H-benzimidazol-1-il]-1-(4-fluorfenil)-1-propanon etandioata (1:2); talište 156,4°C (spoj 6).

20 Primjer A.3

Mješavinu od 1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-piperazina (6,9 g), 4-klor-1-(2-tienil)butanona (4,1 g), natrijevog karbonata (3,18 g), nekoliko kristala kalijevog jodida u 4-metil-2-pentanonu (200 ml) se refluktira 24 sata. Zatim se doda drugi dio 4-klor-1-(2-tienil)butanona (4,1 g) i sve se miješa i refluktira još 36 sati. Kad se ohladi doda se vodu (100 ml). Organski 25 sloj se odvoji, osuši preko kalijevog karbonata, profiltrira i ispari. Uljasti ostatak se otopi u bezvodnom eteru (480 ml). Otopinu se profiltrira i u filtrat se uvede plinoviti klorovodik. Talog se odfiltrira i kristalizira iz 2-propanola (320 ml), čime se dobije 4-[4,4-bis(4-fluormetil)butil]-1-piperazinil]-1-(2-tienil)-butanon; talište 227,5-230°C (spoj 7).

30 Primjer A.4

K miješanoj otopini 1-[4,4-bis(4-fluormetil)butil]-N-(4-metoksifenil)-4-piperidinamina (6,75 g) u 2,2'-oksibispropanu (105 ml) i tetrahidrofuranu (45 ml) doda se kap po kap otopinu 2-izocijanatopropana (1,36 g) u 2,2'-oksibispropanu (3,5 ml). Po završenom dodavanju miješanje se nastavi još 1 dan pri sobnoj temperaturi i još 1 sat pri pribl. 50°C. Reakcijsku 35 smjesu se ispari i ostatak kristalizira iz mješavine 2,2'-oksibispropana i 2-propanola, čime se dobije N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N-(4-metoksifenil)-N'-(1-metiletil)ureu (4,8 g, 59%); talište 170,9°C (spoj 8).

Na analogni način su proizvedeni:

N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-butil-N-(4-metoksifenil)urea; talište 101,9°C (spoj 9);

N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N-(4-metoksifenil)-N'-propilurea; talište 124,1°C (spoj 10);

40 N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-cikloheksil-N-(4-metoksifenil)urea; talište 128,2°C (spoj 11);

N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-etil-N-(4-metilfenil)urea; talište 129,1°C (spoj 12);

N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-(1-metiletil)-N-(4-metilfenil)urea; talište 167,2°C (spoj 13); i

N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-(4-klorfenil)-N'-(1-metiletil)urea; talište 157,4°C (spoj 14).

45 Farmakološki primjer

Primjer B.1

Pokus transporta preko GlyT1 transportera.

50 Subkonfluentne HEK 293-GlyT1 stanice (tj. stanična linija koja stabilno umnaža humani transporter 1 glicina) zasadene su u Cytostar T pločice pri koncentraciji od 50.000 stanica po jamici u 100 μ l DMEM medija (Dulbeccov modificirani Eagle medij nadopunjen s 10% fetalnog govedeg seruma, 1 mM Na-piruvat, 2 mM glutaminom, 100 U penicilina/ml i 0,1 mg/ml streptomicina). Stanice su inkubirane 48 sati pri 37°C, 5% CO₂ i 95% vlage.

55 Na dan 3, stanice su isprane upotrebom Tecan PW96 uređaja za ispiranje, kontroliranog pomoću mikroprocesora, konstruiranog za ispiranje svih 96 jamica mikrotitarske ploče istovremeno s uzimanjem pufera (25 mM Hepes, 5,4 mM K-glukonat, 1,8 mM Ca-glukonat, 0,8 mM MgSO₄, 140 mM NaCl, 5 mM glukoza, 5 mM alanin, podešeno na pH 7,5 s 2M Tris). Tecan PW 96 je bio programiran tako da ispere stanice pet puta ostavljajući 75 μ l u svakoj jamici. Ispitni spojevi su otopljeni u DMSO u različitim koncentracijama u mikromolarnom području. 1 μ l ispitne otopine dodano je u svaku jamicu i stanice su inkubirane 5' do 10' pri sobnoj temperaturi. Dodano je 25 μ l 30 μ M [U¹⁴C] glicina razrijeđenog u protočnom puferu. Stanice su inkubirane 1 sat pri sobnoj temperaturi. Pločice su zatim začepljene i

pokupljeni [^{14}C] glicin je utvrđen na Packardovoj mikrotitarskoj pločici scintilacijskog brojača (TopCount). Iz rezultata dobivenih za različite koncentracije, za svaki ispitani lijek izračunata je koncentracija koja daje 50%-tnu inhibiciju (IC_{50}) ponovnog uzimanja glicina. Izračunati podaci za ispitne spojeve prema izumu prikazani su u tablici 1 kao vrijednosti pIC_{50} (vrijednosti negativnog logaritma za IC_{50}).

Također su bili ispitani:

spoj 15, koji je bio 2-[[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-3-(2-piridinilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin etandioat (1:2);

spoj 16, koji je bio 2-[[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-3-[(4-fluorfenil)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin etandioat (1:2);

spoj 17, koji je bio 2-[[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-3-(fenilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin etandioat (1:2);

spoj 18, koji je bio 2-[[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-3-(2-tienilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin etandioat (1:1);

spoj 19, koji je bio 2-[[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-3-(2-furanilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin etandioat (1:2);

spoj 20, koji je bio 2-[[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-3-[(4-metoksifenil)metil]-1H-benzimidazol etandioat (1:2);

spoj 21, koji je bio 2-[[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]metil]-3-(4-tiazolilmetil)-1H-benzimidazol etandioat (1:2), kako je opisan u EP-A-0,151,826; i

spoj 22, koji je bio 1-[4,4-di(4-fluorfenil)butil]-4-[3-(anilinokarbonil)propil]piperazin dihidroklorid, kako je opisan u GB-1,055,100.

Tablica 1

Spoj br.	PIC_{50}
1	6.61
9	6.34
3	6.14
4	6.81
5	6.26
6	6.44
7	6.29
8	6.51

Spoj br.	PIC_{50}
9	6.15
10	6.12
11	6.28
12	6.02
13	6.18
14	6.18
15	6.65
16	6.55

Spoj br.	PIC_{50}
17	6.42
18	6.26
19	6.15
20	6.09
21	6.07
22	6.33

C. Primjeri sastava

Slijedeća formulacija je primjer tipičnog farmaceutskog sastava prikladnog za sistemsko davanje životinjama i ljudima u skladu s predloženim izumom.

"Aktivan sastojak" (A.I.) odnosi se na spoj formule (I) ili na njegovu farmaceutski prihvatljivu adicijsku sol.

Primjer C.1: tablete prevučene filmom

Pripravljanje jezgre tablete:

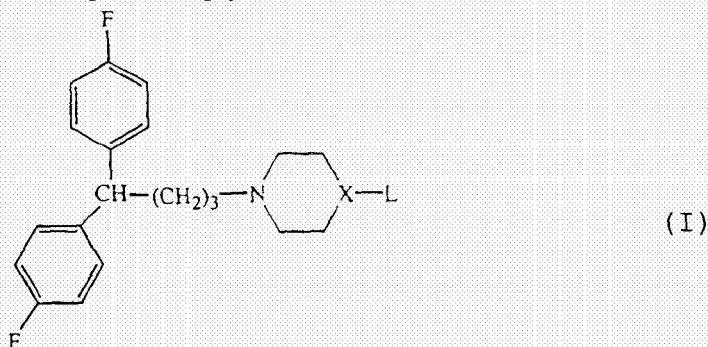
Mješavinu od 100 g A.I., 570 g laktoze i 200 g škroba dobro se promiješa i zatim se navlaži s otopinom od 5 g natrijevog dodecil sulfata i 10 g polivinilpirolidona u pribl. 200 ml vode. Vlažnu praškastu smjesu se prosije, osuši i ponovno prosije. Zatim se doda 100 g mikrokristalinične celuloze i 15 g hidrogeniranog biljnog ulja. Sve zajedno se dobro promiješa i ispreša u tablete, pri čemu se dobije 10.000 tableta od kojih svaka sadrži 10 mg aktivnog sastojka.

Prevlaka

K otopini od 10 g metil celuloze u 75 ml denaturiranog etanola doda se otopinu od 5 g etil celuloze u 150 ml diklormetana. Zatim se doda 75 ml dikloretana i 2,5 ml 1,2,3-propantriola. 10 g polietilen glikola se rastali i otopi u 75 ml diklormetana. Potonju otopinu se doda k prethodnoj i zatim se doda 2,5 mg magnezijevog oktaedekanoata, 5 g polivinilpirolidona i 30 ml koncentrirane suspenzije boje i sve se homogenizira. Jezgre tableta se prevuku s tako dobivenom smjesom u uređaju za prevlačenje tableta.

PATENTNI ZAHTEJEVI

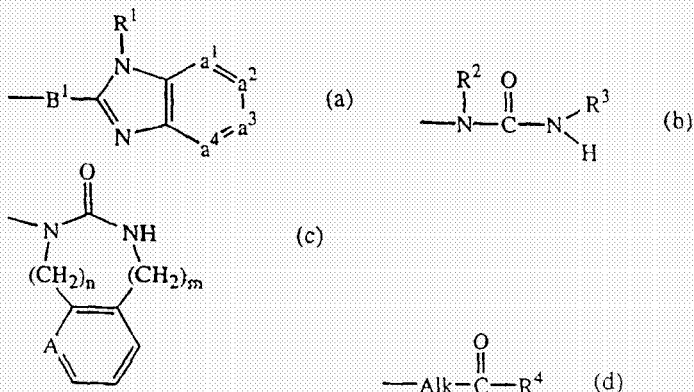
1. Upotreba spoja koji inhibira transport glicina za proizvodnju lijeka za liječenje poremećaja središnjeg i perifernog živčanog sistema, pri čemu spomenuti spoj ima formulu



njegovog N-oksida, stereokemijski izomernog oblika ili njegove farmaceutski prihvatljive adicijske soli, **naznačena time**, da

X predstavlja CH ili N;

L predstavlja radikal formule



u kojoj

n je 0 ili 1;

m je 0 ili 1;

Alk predstavlja C₁₋₆-alkandiil;

A predstavlja N ili CH;

B¹ predstavlja CH₂ ili NH;

-a¹=a²-a³=a⁴- predstavlja divalentni radikal formule

-CH=CH-CH=CH- (a-1); ili

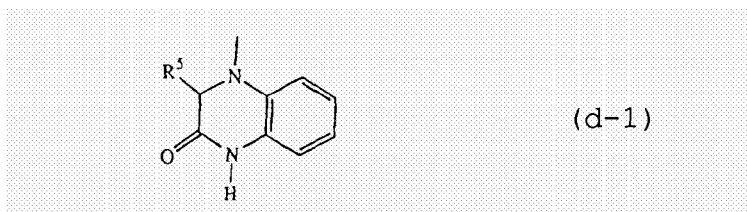
-NH=CH-N=CH- (a-2);

R¹ predstavlja C₁₋₄-alkil prema potrebi supstituiran sa C₁₋₄-alkiloksi, piridinilom, arilom, arilkarbonilom, tienilom, furanilom, imidazo[1,2-a]piridinilom, taizolilom;

R² predstavlja vodik ili aril;

R³ predstavlja vodik, C₁₋₆-alkil ili C₃₋₇-cikloalkil;

R⁴ predstavlja tienil, furanil, arilamino ili radikal formule



u kojoj

R⁵ predstavlja vodik ili aril; aril predstavlja fenil prema potrebi supstituiran s jednim ili dva supstituenta odabrana između C₁₋₄-alkila, halogenog, hidroksi, C₁₋₄-alkiloksi.

2. Upotreba prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da L predstavlja radikal formule (a) ili (b).
3. Upotreba prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da je poremećaj psihoza, bol, epilepsija, neurodegenerativne bolesti, kap, trauma glave ili multipla skleroza.
4. Spoj formule (I) definiran kao u zahtjevima 1 ili 2, **naznačen time**, da pod uvjetom
 - kad X predstavlja CH; L je radikal formule (a) u kojoj B¹ predstavlja -CH₂-, a R¹ je piridin-2-ilmetil, tien-2-ilmetil, furan-2-ilmetil, benzil ili 4-fluorbenzil, tada je -a¹=a²-a³=a⁴- različit od -N=CH-CH=CH-; i
 - kad X predstavlja CH; L je radikal formule (a) u kojoj B¹ predstavlja -CH₂-, a R¹ je 4-metoksifenilmetil ili tiazol-4-ilmetil, tada je -a¹=a²-a³=a⁴- različit od -CH=CH-CH=CH-; i
 - kad X predstavlja N; L je radikal formule (d) u kojoj Alk predstavlja 1,3-propandiil, tada je R različit od fenilamino.

5. Spoj prema zahtjevu 4, **naznačen time**, da

n je 0;

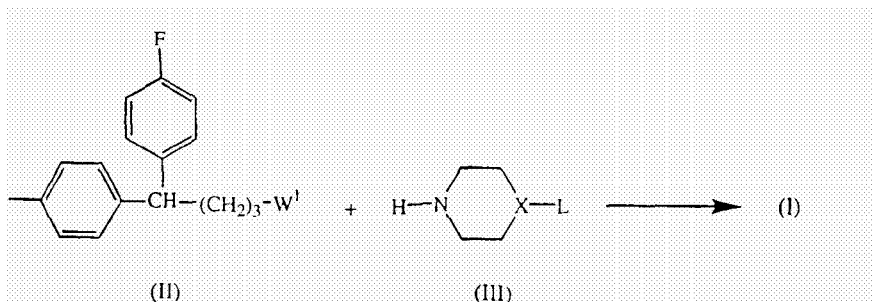
m je 1;

R¹ je C₁₋₄-alkil, prema potrebi supstituiran sa C₁₋₄-alkiloksi, arilkarbonilom ili imidazo[1,2-a]piridinilom i

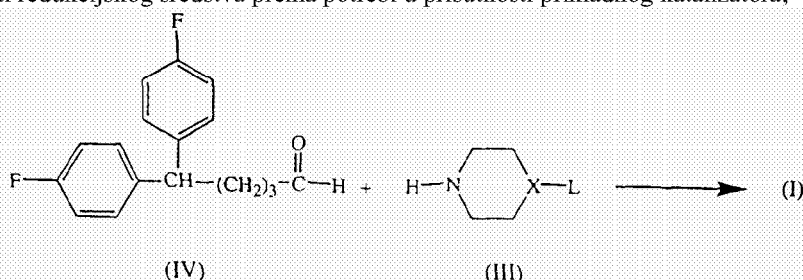
R⁴ je tienil, furanil ili radikal formule (d-1).

6. Spoj prema zahtjevu 4, **naznačen time**, da je to
 - 3-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-3,4-dihidro-2(1H)-kinazolinon;
 - 4-[2-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-acetil]-3,4-dihidro-3-fenil-2(1H)-kinoksalinon;
 - N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-amin;
 - 2-[4-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-1-piperazinil]metil]-3-(2-etoksietil)-3H-(imidazo[4,5-b]piridin);
 - 3-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-3,4-dihidro-pirido[2,3-d]-2(1H)-pirimidinon;
 - 3-[2-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-metil]-1H-benzimidazol-1-il]-1-(4-fluorfenil)-1-propanon;
 - 4-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-1-piperazinil]-1-(2-tienil)butanon;
 - N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N-(4-metoksifenil)-N'-(1-metiletil)urea;
 - N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-butil-N-(4-metoksifenil)urea;
 - N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N-(4-metoksifenil)-N'-propilurea;
 - N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-cikloheksil-N-(4-metoksifenil)urea;
 - N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-etil-N-(4-metilfenil)urea;
 - N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-(1-metiletil)-N-(4-metilfenil)urea; ili
 - N-[1-[4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-4-piperidinil]-N'-(4-klorfenil)-N'-(1-metiletil)urea;
 njegov N-oksidi, njegov stereokemijski izomerni oblik ili njegova farmaceutski prihvatljiva adicijska sol.
7. Farmaceutski sastav, **naznačen time**, da sadrži farmaceutski prihvatljiv nosač i, kao aktivan sastojak, terapijski učinkovitu količinu spoja opisanog u bilo kojem zahtjevu od 4 do 6.
8. Postupak za proizvodnju farmaceutskog sastava prema zahtjevu 7, **naznačen time**, da se terapijski učinkovitu količinu spoja opisanog u bilo kojem zahtjevu od 4 do 6 temeljito pomiješa s farmaceutskim nosačem.
9. Spoj opisan u bilo kojem zahtjevu od 4 do 6, **naznačen time**, da se upotrebljava kao lijek.
10. Postupak za proizvodnju spoja opisanog u zahtjevu 4, **naznačen time**, da se provodi

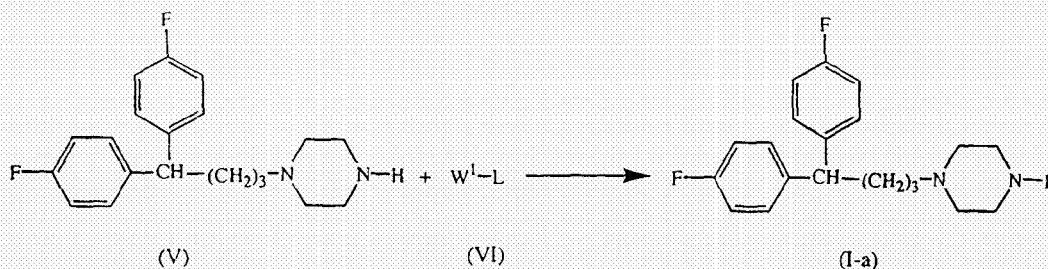
- a) reakciju intermedijata formule (II), u kojoj W predstavlja odgovarajuću otpusnu skupinu, s intermedijatom formule (III), u reakcijski inernom otapalu, u prisutnosti prikladne baze i prema potrebi u prisutnosti kalijevog jodida;



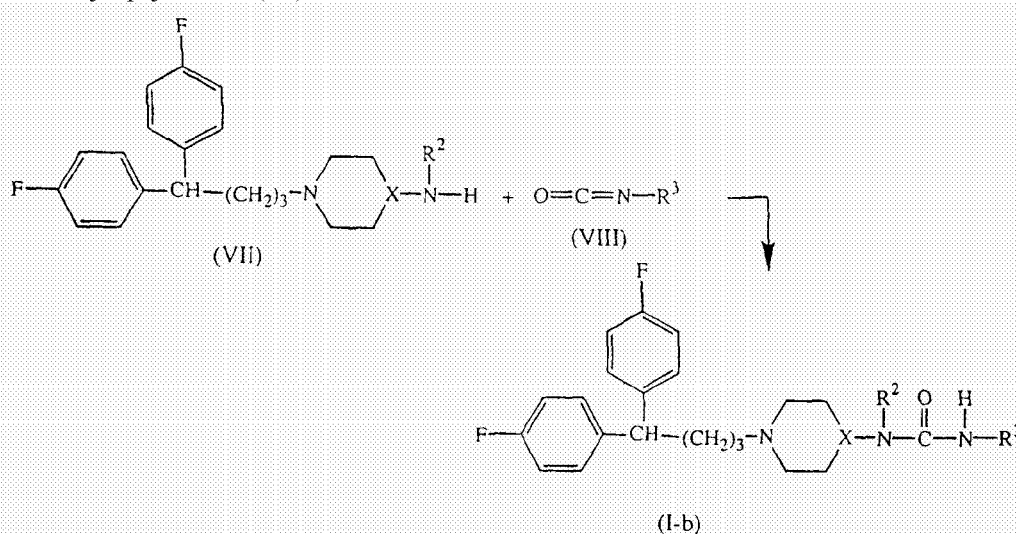
- b) redukcijsko alkiliranje intermedijata formule (III) s intermedijatom formule (IV) u reakcijski inernom otapalu i u prisutnosti redukcijskog sredstva prema potrebi u prisutnosti prikladnog katalizatora;



- c) reakciju intermedijata formule (V) s intermedijatom formule (VI), u kojoj W¹ predstavlja prikladnu otpusnu skupinu; time se, u reakcijski inernom otapalu i u prisutnosti prikladne baze, i prema potrebi u prisutnosti kalijevog jodida, dobije spoj formule (I-a);



- d) reakciju intermedijata formule (VII) s izocijanatnim derivatom formule (VIII), u reakcijski inernom otapalu; time se dobije spoj formule (I-b)



i, po želji, spoj formule (I) prevede se u kiselinsku adicijsku sol obradom s kiselinom, ili se prevede u bazičnu adicijsku sol obradom s bazom, ili obrnuto, kiselu adicijsku sol prevede se u slobodnu bazu obradom s lužinom, ili se bazičnu adicijsku sol pretvori u slobodnu kiselinu obradom s kiselinom; i, po želji, proizvede se njegov N-oksidi i/ili njegov stereokemijski izomerni oblik.

SAŽETAK

- 5 Predloženi izum odnosi se na upotrebu derivata [4,4-bis(4-fluorfenil)butil]-1-(piperazinila i piperidinila), koji inhibiraju transport glicina, za proizvodnju lijekova za liječenje poremećaja središnjeg i perifernog živčanog sistema, posebno psihoza, bola, epilepsije, neurodegenerativnih bolesti (Alzheimerove bolesti), kapi, traume glave, multiple skleroze i sličnog. Izum nadalje obuhvaća nove spojeve, njihovu proizvodnju i njihove farmaceutske oblike.