

**2-Oxo-1-pirrolidin-származékok alkalmazása diszkinézia és mozgási rendellenességek
kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására**

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

A találmány tárgya a (II) általános képletű 2-oxo-1-pirrolidin-származékok, különösen az (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamid vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóik alkalmazása diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszer előállítására — a képletben

10 X jelentése $-CA^1NR^5R^6$ vagy $-CA^1OR^7$ vagy $-CA^1R^8$ vagy $-CN$;
 A^1 és A^2 jelentése egymástól függetlenül oxigénatom, kénatom vagy $-NR^9$ általános képletű csoport;

15 R^1 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, arilcsoport vagy $-CH_2-R^{1a}$, ahol R^{1a} jelentése arilcsoport, heterogyűrűs csoport, halogénatom, hidroxil-, amino-, nitro- vagy cianocsoport;

20 R^2 , R^3 és R^4 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, tiol-, amino-, nitro-, nitrooxi-, ciano-, azido-, karboxil-, amido-, szulfonsav-, szulfonamid-, alkil-, alkenil-, alkinil-, észter-, éter-, aril- vagy heterogyűrűs csoport vagy egy oxiszármazék, tioszármazék, aminoszármazék, acilszármazék, szulfonil-származék vagy szulfinilszármazék;

R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil- vagy arilcsoport;

R^5 , R^6 , R^7 és R^9 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, alkil-, aril- vagy heterogyűrűs csoport vagy egy oxiszármazék, és

25 R^8 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, tiolcsoport, halogénatom, alkil-, aril- vagy heterogyűrűs csoport vagy egy tioszármazék;

30 azzal a megkötéssel, hogy az R^2 , R^3 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} helyettesítők legalább egyikének jelentése hidrogénatomtól eltérő; és ha a vegyület minden lehetséges izomer elegye, X jelentése $-CONR^5R^6$, A^2 jelentése oxigénatom és R^1 jelentése hidrogénatom, metil-, etil- vagy propilcsoport, akkor a pirrolidingyűrű helyettesítettsége mono-, di- vagy trimetil- vagy monoetil helyettesítettségtől eltérő, és ha R^1 , R^2 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} mindegyikének jelentése hidrogénatom, A^2 jelentése oxigénatom és X jelentése $-CONR^5R^6$ általános képletű csoport, akkor R^3 jelentése a karboxil-, észter-, amido-, helyettesített oxo-pirrolidin-, hidroxil-csoport,

oxiszármazék, ~~aminocsoport, aminoszármazék, metil-, naftilcsoport~~, adott esetben oxiszármazékkal helyettesített fenilcsoport vagy para-helyzetben halogénatommal helyettesített fenilcsoport jelentésektől eltérő.

- 5 A találmány tárgyát képezik még a (II) általános képletű hatóanyagokat vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóikat, különösen (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamidot tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint az előbbi hatóanyagokat és parkinsonizmus-elleni aktivitással, illetve diszkinézia elleni aktivitással bíró további hatóanyagokat tartalmazó kombinált gyógyászati készítmények.

PK

Jellemezés ábra. (II) általános képlet



P04 01667

100160-1619-GÁ

A2

**2-Oxo-1-pirrolidin-származékok alkalmazása diszkinézia és mozgási rendellenességek
kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5 A találmány tárgya 2-oxo-1-pirrolidin-származékok [különösen az (S)-(-)- α -etil-2-
-oxo-1-pirrolidinacetamid] alkalmazása mozgási rendellenességek és diszkinézia gyógyítására
és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerek előállítására.

10 A bazális ganglionok és más agyszerkezetek diszfunkciója következtében fennálló
mozgási és egyéb rendellenességek rendkívül nagy szocio-ökonómiai jelentőségűek. Az ilyen
rendellenességek előfordulhatnak öröklött vagy szerzett betegségek, idiopátiás neuro-
degeneráció következtében vagy lehetnek iatrogének (orvosi eredetűek). A rendellenességek
spektruma igen tág, a mozgásszegénységtől [akinézia, hipokinézia, bradikinézia (mozgáské-
telenség, csökkent mozgékonyosság, lassú mozgás)] és hipertóniával kapcsolatos rendellenessé-
gektől (például Parkinson-kór) az akaratlan mozgási rendellenességekig terjedő [hiperkinézia
vagy diszkinézia (fokozott mozgékonyosság, mozgászavar), például Huntington-kór, L-DOPA
15 által kiváltott diszkinézia, tardiv diszkinézia, progresszív szupernukleáris bénulás, több rend-
szert érintő sorvadás, kortikobazális degenerálódás, Wilson kór, progresszív pallidális atrófia
(sorvadás)].

20 A Parkinson-kór és rokon állapotok a mozgásszegénységgel kapcsolatos legelterjed-
tebb betegségek körét képezik. A Parkinsonos tünetek olyan tünetek együtteseként manifeszt-
álódnak, amelyekre a mozgás lassúsága (bradikinézia), merevség és remegés jellemző. A
Parkinsonos tünetek különféle állapotokban jelentkeznek, leggyakrabban idiopátiás
parkinsonizmus (azaz Parkinson-kór) esetén, de skizofrénia kezelését követően is (azaz
neuroleptikumok által kiváltott parkinsonizmus esetén) toxinoknak/gyógyszereknek való ki-
tétel esetén, és fejsérülést követően.

25 Széles körben elfogadott vélemény, hogy a Parkinson-kór mögött fekvő primer pato-
lógias kép az agyban lévő degenerálódás, a szubstancia nigrától a striátumig terjedő
dopaminerg projekció degenerálódása. Ez a dopamin-hegyettesítő szerek [például L-3,4-
-dihidroxifenilalanin (L-DOPA) és dopamin agonisták], mint a Parkinson-kór tüneti kezelésé-
re szolgáló szerek alkalmazásának széleskörű elterjedéséhez vezetett. Az ilyen kezelése-
30 resnek bizonyultak a Parkinson-kórban szenvedő betegek életminőségének javításában. A
dopamin-pótló kezeléseknek azonban határai vannak, különösen hosszútávú kezelés esetén. A
problémák közé tartozhatnak fluktuációk [például az "on-off" jelenség (bekapcsolt, kikapcsolt
állapot), a kezelés parkinsonizmus ellenes hatékonyságának kimerülése] és az olyan mellék-

hatások sorozatának jelentkezése, amelyek rendellenes akarattalan mozgásokként jelentkeznek, mint a diszkinéziaek.

5 A diszkinéziát egészében valamely lény rendellenes akarattalan mozgásának kifejlődése jellemzi. A diszkinézia kifejlődésének egyik útja a parkinozmus kezelésére szolgáló dopamin-pótló terápia mellékhatásaként való kifejlődés vagy más bazális ganglionokkal kapcsolatos mozgási rendellenességek.

10 Számos kísérletet tettek olyan szerek azonosítására, amelyek a diszkinézia kifejlődésének gátlására és/vagy a diszkinézia kezelésére szolgálnának, de ezek a kísérletek korlátozott sikerrel jártak. Ezért, igény van olyan módszerek iránt, amelyekkel a mozgási rendellenességek és diszkinézia kezelhető lenne.

15 A balraforgató (S)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamid, más néven levetiracetam (nemzetközi, nem védjegyzett név), mint a központi idegrendszer hipoxiás és ischémiás típusú rohamainak kezelésére és megelőzésére szolgáló szer leírása az EP-A-0 162 036 számú szabadalmi leírásban található. Ez a vegyület epilepszia kezelésére is alkalmazható, így olyan terápiás indikációval bír, amelyre jobbra forgató enantiomerje, az (R)-(+)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamid aktivitás híján teljesen alkalmatlan [A. J. GOWER és mtsai., Eur. J. Pharmacol., 222, 193-203 (1992)]. A fenti vegyületről az EP-A-0 645 139 számú szabadalmi leírásban azt is leírták, hogy szorongásoldó kezelésre is alkalmas.

20 A fent hivatkozott EP-A-162 036 számú szabadalmi leírásban az (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamid előállítási eljárását is ismertetik, amely szükségesség teszi egy kiindulási reagens megfelelő racemátból rezolválással való szintézisét. A GB-A-2 225 322 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban eljárást ismertetnek ezen vegyület előállítására, ami egy olyan természetes aminosav alkalmazásának előnyét kínálja, amely már kiindulási anyagként a kívánt sztereokémiai konfigurációval bír, így fölöslegessé válik az enantiomerek elválasztásának munkaigényes feladata.

25 A WO 01/62726 közzétételi számú PCT szabadalmi leírásban 2-oxo-1-pirrolidin-származékokat, valamint ezek gyógyászati alkalmazását ismertetik. Ezek a származékok különösen alkalmasak neurológiai rendellenességek, például epilepszia kezelésére.

30 Ezen vegyületek körében tovább kutatva arra a felismerésre jutottunk, hogy az (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamid és a 2-oxo-1-pirrolidin-származékok is olyan terápiás jellemzőkkel bírnak, amelyek különösen alkalmassá teszik ezeket a vegyületeket mozgási rendellenességek és diszkinézia kezelésére és megelőzésére.

A találmány tárgya így a (II) általános képletű 2-oxo-1-pirrolidin-származékok és gyógyászati szempontból elfogadható sóik, mint hatóanyagok alkalmazása diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerek előállítására,

a (II) általános képletben

5 X jelentése $-CA^1NR^5R^6$ vagy $-CA^1OR^7$ vagy $-CA^1R^8$ vagy $-CN$;

A^1 és A^2 jelentése egymástól függetlenül oxigénatom, kénatom vagy $-NR^9$ általános képletű csoport;

10 R^1 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, arilcsoport vagy $-CH_2-R^{1a}$, ahol R^{1a} jelentése arilcsoport, heterogyűrűs csoport, halogénatom, hidroxil-, amino-, nitro- vagy cianocsoport;

15 R^2 , R^3 és R^4 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, tiol-, amino-, nitro-, nitrooxi-, ciano-, azido-, karboxil-, amido-, szulfonsav-, szulfonamid-, alkil-, alkenil-, alkinil-, észter-, éter-, aril- vagy heterogyűrűs csoport vagy egy oxiszármazék, tioszármazék, aminoszármazék, acilszármazék, szulfonil-származék vagy szulfinilszármazék;

R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil- vagy arilcsoport;

R^5 , R^6 , R^7 és R^9 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, alkil-, aril- vagy heterogyűrűs csoport vagy egy oxiszármazék, és

20 R^8 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, tiolcsoport, halogénatom, alkil-, aril- vagy heterogyűrűs csoport vagy egy tioszármazék;

azzal a megkötéssel, hogy az R^2 , R^3 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} helyettesítők legalább egyikének jelentése hidrogénatomtól eltérő; és ha a vegyület minden lehetséges izomer elegye, X jelentése $-CONR^5R^6$, A^2 jelentése oxigénatom és R^1 jelentése hidrogénatom, metil-, etil- vagy propilcsoport, akkor a pirrolidingyűrű helyettesítettsége mono-, di- vagy trimetil- vagy monoetil helyettesítettségtől eltérő; és ha R^1 , R^2 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} mindegyikének jelentése hidrogénatom, A^2 jelentése oxigénatom és X jelentése $-CONR^5R^6$ általános képletű csoport, akkor R^3 jelentése a karboxil-, észter-, amido-, helyettesített oxo-pirrolidin-, hidroxil-csoport, oxiszármazék, aminocsoport, aminoszármazék, metil-, naftilcsoport, adott esetben
30 oxiszármazékkal helyettesített fenilcsoport vagy para-helyzetben halogénatommal helyettesített fenilcsoport jelentésektől eltérő.

A találmány tárgyát képezi még az (I) képletű (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidin-acetamid alkalmazása mozgási rendellenességek vagy diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerek előállítására.

Egy első szempontját tekintve a találmány a hatóanyag diszkinézia kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer előállítására való alkalmazására vonatkozik.

A találmány tárgyát képezi egy eljárás is diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére, amely abban áll, hogy a fent leírt hatóanyag terápiás mennyiségét adagoljuk a betegnek. A találmány különösen mozgási rendellenességek vagy diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére szolgáló olyan eljárásra vonatkozik, amely abban áll, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegek az (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamid terápiás mennyiségét adagoljuk.

A "kezelés" megjelölésen gyógyító és megelőző kezelést is értünk.

A "gyógyító" megjelölésen a hatóanyagok az éppen zajló folyamatban való hatásosságát értjük.

A "megelőző" vagy "fenntartás" megjelölésen a folyamat ismételt bekövetkezése bármely kiváltásának megelőzését értjük, és annak lehetőségét, hogy a diszkinézia manifesztálódásának lehetőségét megszüntessük.

A "mozgási rendellenesség" megjelölésen a mozgás hiányosságával, közelebből a parkinsonizmus kezelésével, akinéziával, hipokinéziával vagy bradikinéziával jellemzett egészségügyi körülményekkel, továbbá hipertóniával jellemzett állapotokkal kapcsolatos mozgási rendellenességeket értjük. Az ilyen rendellenességek közé tartoznak a Wilson-kór, a progresszív szupranukleáris bénulás és különösen a Parkinson-kór és a parkinsonizmus egyéb formái.

A "diszkinézia" megjelölésen valamely lényben rendellenes, akarattalan mozgások kifejlődését értjük. Ez jelenik meg a Huntington-kórban, Parkinson-kórban, krónikus dopaminpótló terápiának kitett betegekben és neuroleptikumokkal való krónikus kezelésnek kitett skizofrénias betegekben jelentkezik.

Felismertük, hogy a fenti hatóanyagok önmagukban való alkalmazása jelentősen csökkenti a szokásos terápiákkal kapcsolatos problémákat. Például, nem fejlődnek ki vagy kisebb mértékben fejlődnek ki a szokásos terápiák által kiváltott mellékhatások, például rendellenes akarattalan mozgások (diszkinézia), ha a hatóanyagokat a parkinsonizmus, skizofrénia és Huntington-kór, különösen a parkinsonizmus kezelésére alkalmazott terápiákkal kombinálva alkalmazzuk.

A találmány azon vizsgálatainkon alapszik, amelyekben a Parkinson-kór nem-ember főemlős modelljében vizsgáltuk a fenti hatóanyagok alkalmazását L-DOPA által kiváltott diszkinézia jelentős csökkentésére.

A (II) általános képletű 2-oxo-1-pirrolidin-származékok leírása a WO 01/62726 közvételi számú PCT szabadalmi leírásban található, amelynek tartalmát referenciaként építjük leírásunkba.

A hatóanyagok alábbiakban meghatározásra kerülő definícióiban — ha más megjelölés nem szerepel — R^{11} és R^{12} azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül amido-, alkil-, alkenil-, alkinil-, acil-, észter-, éter-, aril-, aralkil- vagy heterogyűrűs csoport vagy oxiszármazék, tioszármazék, acilszármazék, aminoszármazék, szulfonilszármazék vagy szulfinilszármazék, amelyek mindegyike adott esetben bármely megfelelő csoporttal helyettesített lehet, köztük — a korlátozás szándéka nélkül — egy vagy több rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy más, az alábbiakban az alkilcsoport helyettesítőjeként leírt csoportokkal.

Az "oxiszármazék" megjelölésen $-O-R^{11}$ csoportokat tartalmazó vegyületeket értünk, ahol R^{11} jelentése az előzőekben megadott az "oxiszármazék" jelentés kivételével. E jelentés példáuliként említjük a korlátozás szándéka nélkül a következőket: alkoxi-, alkeniloxi-, alkiniloxi-, aciloxi-, oxieszter-, oxiamido-, alkilszulfoniloxi-, alkilszulfiniloxi-, arilszulfoniloxi-, arilszulfiniloxi-, ariloxi-, aralkoxi- vagy heterogyűrűs-oxi-csoport, például pentiloxi-, alliloxi-, metoxi-, etoxi-, fenoxi-, benziloxi-, 2-naftiloxi-, 2-piridiloxi-, metiléndioxi- és karbonátcsoport.

A "tioszármazék" megjelölésen $-S-R^{11}$ csoportokat tartalmazó vegyületeket értünk, ahol R^{11} jelentése az előzőekben megadott az "tioszármazék" jelentés kivételével. E jelentés példái közé tartoznak — a korlátozás szándéka nélkül — az alkiltio-, alkeniltio-, alkiniltio- és ariltiocsoport.

Az "aminoszármazék" megjelölésen $-NHR^{11}$ vagy $-NR^{11}R^{12}$ csoportokat tartalmazó vegyületeket értünk, ahol R^{11} és R^{12} jelentése az előzőekben megadott. E jelentés példáuliként említjük — a korlátozás szándéka nélkül — a mono- vagy dialkil-, alkenil-, alkinil- és arilaminocsoportot vagy vegyes aminocsoportokat.

Az "acilszármazék" megjelölésen karbonsavból származó, és így az $R^{11}-CO-$ képletel leírható csoportokat tartalmazó vegyületeket értünk, ahol R^{11} jelentése az előzőekben megadott, és ezen kívül hidrogénatom is lehet. E jelentés példáuliként említjük a korlátozás szándéka nélkül a formil-, acetyl-, propionil-, izobutiril-, valeril-, lauroil-, heptándioil-, ciklohexánkarbonil-, krotonoil-, fumaroil-, akrilil-, benzoil-, naftoil-, furoil-, nikotinoil-, 4-karboxibutanoil-, oxalil-, etoxalil-, ciszteinil- és oxamoilcsoport jelentéseket.

A "szulfonilszármazék" jelentésen $-SO_2-R^{11}$ általános képletű csoportokat tartalmazó vegyületeket értünk, ahol R^{11} jelentése az előzőekben megadott a "szulfonilszármazék" jelen-

tés kivételével. E jelentés példáiként említjük a korlátozás szándéka nélkül az alkilszulfonil-, alkenilszulfonil-, alkinilszulfonil- és arilszulfonilcsoport jelentéseket.

A "szulfínilszármazék" jelentésen $-SO-R^{11}$ általános képletű csoportokat tartalmazó vegyületeket értünk, ahol R^{11} jelentése az előzőekben megadott a "szulfínilszármazék" jelentés kivételével. E jelentés példáiként említjük a korlátozás szándéka nélkül az alkilszulfínil-, alkenilszulfínil-, alkinilszulfínil- és arilszulfínilcsoport jelentéseket.

Az "alkil" megjelölésen telített egyértékű szénhidrogéncsoportokat értünk, amelyek egyenes, elágazó vagy gyűrűs egységek vagy ezek kombinációi, 1-20, előnyösen 1-6 szénatomot tartalmaznak az alifás és 3-6 szénatomot a gyűrűs csoportok esetén (ez utóbbi két előnyös kört — ha más megjelölés nem szerepel — "rövid szénláncú alkil" megjelöléssel említjük). Az alkilcsoportok adott esetben 1-5 helyettesítővel helyettesítettek lehetnek, amelyek jelentése egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-, tiol-, amino-, nitro-, ciano-, tiocianáto-, acil-, aciloxicsoport, szulfonilszármazék, szulfínilszármazék, alkilamino-, karboxi-, észter-, éter-, amido-, azido-, cikloalkil-, szulfonsav-, szulfonamid-csoport, tioszármazék, oxiészter-, oxiamido-, heterogyűrűs-, vinil-, 1-5 szénatomos alkoxi-, 6-10 szénatomos ariloxi- és/vagy 6-10 szénatomos arilcsoport.

Előnyös alkilcsoportok a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izo- vagy terc-butil- és 2,2,2-trimetiletal-csoport, amelyek mindegyike adott esetben legalább egy helyettesítőt hordozhat, amelyek jelentése halogénatom, hidroxil-, tiol-, amino-, nitro- és cianocsoport, például trifluormetil-, triklórmetil-, 2,2,2-triklóretal-, 1,1-dimetil-2,2-dibrómetil- és 1,1-dimetil-2,2,2-triklóretal-csoport.

Az "alkenil" megjelölésen egyenes és elágazó láncú telítetlen szénhidrogéncsoportokat értünk, amelyek legalább egy kettős kötést tartalmaznak, például az etenil- (= vinil), 1-metil-1-etenil-, 2,2-dimetil-1-etenil-, 1-propenil-, 2-propenil- (= allil), 1-butenil-, 2-butenil-, 3-butenil-, 4-pentenil-, 1-metil-4-pentenil-, 3-metil-1-pentenil-, 1-hexenil-, 2-hexenil-csoport és hasonló, és ezek az alkenilcsoportok adott esetben legalább egy helyettesítővel helyettesítettek lehetnek, amelyek jelentése halogénatom, hidroxil-, tiol-, amino-, nitro-, ciano-, aril- és heterogyűrűs csoport, mint például a mono- és dihalogénvinil-csoport, ahol a halogénatom fluor-, klór- vagy brómatom lehet.

Az "alkinil" megjelölés egyértékű elágazó vagy egyenes láncú szénhidrogéncsoportokat jelöl, amelyek legalább egy szén-szén hármas kötést tartalmaznak, például az etinil-, 2-propinil- (= propargil) csoport és hasonló, amelyek adott esetben legalább egy helyettesítővel helyettesítettek lehetnek, ahol a helyettesítők halogénatom, hidroxil-, tiol-, amino-, nitro-, ciano-, aril- és heterogyűrűs-csoport, mint például a halogénetinil-csoport.



Ha áthidaló csoportokként vannak jelen, az alkil-, alkenil- és alkinilcsoportok egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos alkiléncsoportok vagy 2-12 szénatomos, előnyösen 2-4 szénatomos alkenilén- vagy alkiniléncsoportok.

5 Az olyan csoportok, amelyeknél az elágazó származékokat szokás szerint olyan előtagokkal jelöljük, mint az "n", "szek", "izo" és hasonlók (például "n-propil", "szek-butil"), más megjelölés híján n-formáknak értendők.

10 Az "aril" megjelölés aromás szénhidrogénekből származó, 1-3 gyűrűt és 6-30 szénatomot tartalmazó aromás szénhidrogénekből egy hidrogénatom eltávolításával származtatott szerves csoportot jelent, például fenil- és naftilcsoport, amely csoportok mindegyike adott
15 esetben 1-5 helyettesítőt hordozhat, melyek jelentése egymástól függetlenül halogénatom, hidroxil-, tiol-, amino-, nitro-, ciano-, acil-, aciloxi-, szulfonil-, szulfonil-, alkilamino-, karboxil-, észter-, éter-, amido-, azido-, szulfonsav-, szulfonamid-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, alkiltio-, oxiészter-, oxiamido-, aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 6-10 szénatomos ariloxi-, 1-6 szénatomos alkil- és/vagy 1-6 szénatomos halogénalkil-csoport. Az arilcsoportok
20 előnyösen monociklusos, 6-10 szénatomot tartalmazó csoportok. Előnyös arilcsoportok a fenilcsoport és a naftilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben 1-5 helyettesítőt hordozhat, a helyettesítők jelentése egymástól függetlenül halogénatom, nitro-, amino-, azido-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogénalkil- és fenilcsoport.

20 A "halogén" megjelölés körébe tartoznak a Cl, Br, F és I atomok.

A "hidroxil" megjelölés -OH képletű csoportot jelöl.

A "tiol" megjelölés -SH képletű csoportot jelöl.

A "ciano" megjelölés -CN képletű csoportot jelöl.

A "nitro" megjelölés -NO₂ képletű csoportot jelöl.

25 A "nitrooxi" megjelölés -ONO₂ képletű csoportot jelöl.

A "amino" megjelölés -NH₂ képletű csoportot jelöl.

A "azido" megjelölés -N₃ képletű csoportot jelöl.

A "karboxil" megjelölés -COOH képletű csoportot jelöl.

A "szulfonsav" megjelölés -SO₃H képletű csoportot jelöl.

30 A "szulfonamid" megjelölés -SO₂NH₂ képletű csoportot jelöl.

A "észter" megjelölés -COO-R¹¹ képletű csoportot jelöl,

ahol R¹¹ jelentése az előzőekben megadott, kivéve az oxiszármazék, tioszármazék és aminoszármazék megjelölést.



Az "éter" megjelölésen olyan 1-50 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil vagy 2-50 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkenil- vagy alkinilcsoportokat vagy kombinációikat értjük, amelyek egy vagy több oxigénatommal megszakítottak.

Az "amido" megjelölésen $-\text{CONH}_2$ vagy $-\text{CONHR}^{11}$ vagy $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ általános képletű csoportokat értünk, amelyekben R^{11} és R^{12} jelentése az előzőekben megadott.

A "heterogyűrűs" megjelölésen aromás vagy nemaromás gyűrűs alkil-, alkenil- vagy alkinilegységeket értünk, amelyek karbociklusos gyűrűszerkezetét legalább egy O, S és/vagy N atom megszakítja, és adott esetben a karbociklusos gyűrűszerkezet legalább egy szénatomja helyett karbonilcsoport áll. Az aromás heterogyűrűs csoportok példáulként említjük a korlátozás szándéka nélkül a piridil-, furil-, pirrolil-, tienil-, izotiazolil-, imidazolil-, benzimidazolil, tetrazolil-, kinazolinil-, kinolizinil-, naftiridinil-, piridazinil-, pirimidinil-, pirazinil-, kinolil-, izokinolil-, izobenzofuranil-, benzotienil-, pirazolil-, indolil-, indolizinil-, purinil-, izoindolil-, karbazolil-, tiazolil, 1,2,4-tiadiazolil, tieno(2,3-b)furanyl-, furopiranyl-, benzofuranil-, benzoxepinil-, izooxazolil-, oxazolil-, tiantrenil-, benzotiazolil-, benzoxazolil-, cinnolinil-, ftalazinil-, kinoxalinil-, fenantridinil-, akridinil-, perimidinil-, fenantrolinil-, fenotiazinil-, furazanil-, izokromanil-, indolinil-, xantenil-, hipoxantinil-, pteridinil-, 5-azacitidinil-, 5-azauracilil-, triazolopiridinil-, imidazolopiridinil-, pirrolopirimidinil- és pirazolopirimidinil-csoportokat, amelyek adott esetben alkilcsoporttal helyettesítettek vagy adott esetben az előzőekben az alkilcsoport helyettesítőiként leírt helyettesítővel helyettesítettek lehetnek. A nem-aromás heterogyűrűs csoportok példáulként említjük a korlátozás szándéka nélkül a tetrahydrofuranil-, tetrahidropiranyl-, piperidinil-, piperidil-, piperazinil-, imidazolidinil-, morfolino-, morfolinil-, 1-oxaspiro(4.5)dec-2-il-, pirrolidinil-, 2-oxopirrolidinil-csoportokat, cukoregységeket (azaz glükóz, pentóz, hexóz, ribóz, fruktóz egységeket, amelyek helyettesítettek is lehetnek), valamint a fenti csoportok bármely megfelelő helyettesítővel helyettesített formáját, amely helyettesítők közé tartoznak — a korlátozás szándéka nélkül — 1 vagy több rövid szénláncú alkilcsoport vagy más, az előzőekben az alkilcsoportok helyettesítőiként leírt csoportok. A "heterogyűrűs megjelölés biciklusos, triciklusos, tetraciklusos és spiro csoportokat is magában foglal, ahol az előzőekben említett heterogyűrűk bármelyike 1 vagy 2 gyűrűvel összeolvadt lehet, ezek a gyűrűk egymástól függetlenül arilgyűrű, ciklohexángyűrű, ciklohexéngyűrű, ciklopentángyűrű, ciklopenténgyűrű vagy más monociklusos heterogyűrű vagy a monociklusos heterogyűrűs csoport egy alkiléncsoporttal áthidalt lehet, mint például a kinuklidinil-, 7-azabiciklo(2.2.1)heptanyl-, 7-oxabiciklo(2.2.1)heptanyl- és 8-azabiciklo(3.2.1)-oktanil-csoport.



Az előző definíciókat úgy értjük, hogy ha egy R^2 , R^3 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 helyettesítő a molekula többi részéhez heteroatom vagy karbonilcsoport révén kapcsolódik, akkor a heteroatom vagy karbonilcsoport és a molekula további részének kapcsolódási pontja között adott esetben jelen lehet egy egyenes vagy elágazó láncú 1-12 szénatomos, előnyösen 1-4 szénatomos alkilénhid vagy egy egyenes vagy elágazó láncú 2-12 szénatomos, előnyösen 2-4 szénatomos alkenilén- vagy alkinilénhid.

Az X helyettesítő előnyös példái a $-\text{COOR}^7$ vagy $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ általános képletű csoport, ahol R^5 , R^6 és R^7 jelentése előnyösen hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy alkilfenilcsoport.

Előnyösen X jelentése karboxilcsoport vagy $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ általános képletű csoport, ahol R^5 és R^6 előnyös jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, fenil- vagy alkilfenilcsoport, és a fenti általános képletű csoport különösen előnyösen a $-\text{CONH}_2$ képletnek megfelelő.

Előnyösen A^1 és A^2 mindegyike oxigénatom.

Előnyösen R^1 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, különösen 1-12 szénatomos alkilcsoport, főként rövid szénláncú alkilcsoport vagy arilcsoport, különösen fenilcsoport.

Az előnyös R^1 csoportok közé tartoznak a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izo- vagy terc-butil- és 2,2,2-trimetiletíl-csoportok, amelyek mindegyike adott esetben metilénhidon át kapcsolódik, vagy a fenti csoportok legalább egy halogénatommal helyettesített változatai, például a trifluormetil-, triklórmetil-, 2,2,2-triklóretíl-, 1,1-dimetil-2,2-dibrómetil- és 1,1-dimetil-2,2,2-triklóretíl-csoport. R^1 különösen előnyös jelentése az etilcsoport.

Előnyösen R^2 és R^{2a} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy alkilcsoport, különösen rövid szénláncú alkilcsoport.

A R^2 és R^{2a} csoportok előnyös példái egymástól függetlenül a hidrogénatom, halogénatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izo- vagy terc-butil- és/vagy 2,2,2-trimetiletíl-csoport jelentés vagy a fenti jelentésű csoportok legalább egy halogénatommal helyettesített változatai, például a trifluormetil-, triklórmetil-, 2,2,2-triklóretíl-, 1,1-dimetil-2,2-dibrómetil- és 1,1-dimetil-2,2,2-triklóretíl-csoport. Előnyösen az R^2 és R^{2a} helyettesítők legalább egyike, még előnyösebben mindkettő hidrogénatom. Előnyösen az R^{3a} , R^4 és R^{4a} helyettesítők jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és/vagy alkilcsoport, különösen előnyösen metil- vagy etil-csoport vagy arilcsoport, előnyösen fenilcsoport vagy aralkilcsoport, előnyösen benzilcsoport.

Az R^{3a} , R^4 és R^{4a} helyettesítők előnyös jelentései egymástól függetlenül például a hidrogénatom, halogénatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izo- vagy terc-butil

és/vagy 2,2,2-trimetiletil-csoport jelentések vagy a fenti jelentések bármelyikének legalább egy halogénatommal helyettesített változata, például a trifluormetil-, triklórmetil-, 2,2,2-triklóretil-, 1,1-dimetil-2,2,2-dibrómetil- és 1,1-dimetil-2,2,2-triklóretil-csoport. Előnyösen az R^4 és R^{4a} helyettesítők legalább egyike, legelőnyösebben mindkettő jelentése hidrogénatom. Az R^{3a} helyettesítő jelentése különösen hidrogénatom vagy alkilcsoport, előnyösen rövid szénláncú alkilcsoport, legelőnyösebben hidrogénatom. Előnyösen az R^3 helyettesítő jelentése hidrogénatom vagy 1-12 szénatomos alkilcsoport, különösen előnyösen 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely előbbi csoportok mindegyike adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített lehet, amelyek jelentése hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-, tiocianátó- és/vagy alkoxics csoport, és az R^3 helyettesítő a gyűrűhöz közvetlenül vagy tio-, szulfinil-, szulfonil-, karbonil- vagy oxikarbonil-csoport révén vagy adott esetben 1-4 szénatomos alkilénhidon át, különösen metilénhidon át kapcsolódik; 2-6 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport, különösen előnyösen 2-3 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített lehet; azido-; ciano-; amido-; karboxil-; triazolil-, tetrazolil-, pirrolidinil-, piridil-, 1-oxopiridil-, tiomorfolinil-, benzodioxolil-, furil-, oxazolil-, pirimidinil-, pirrolil-, tiadiazolil-, tiazolil, tienil- vagy piperazinilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozhat, a helyettesítők jelentése halogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport és fenilcsoport, és a helyettesítő a gyűrűhöz közvetlenül vagy karbonilcsoport révén vagy 1-4 szénatomos alkilénhidon át, különösen metilénhidon át kapcsolódik; naftil-; vagy fenil-, fenilalkil- vagy fenilalkenilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített lehet, a helyettesítők jelentése halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogénalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkiltio-, amino-, azido-, fenil- és/vagy nitrocs csoport, és a csoportok mindegyike a gyűrűhöz közvetlenül vagy oxi-, szulfonil-, szulfoniloxi-, karbonil- vagy karboniloxi-csoporton át, adott esetben további 1-4 szénatomos alkilénhid, különösen metilénhid révén kapcsolódhat.

Ugyancsak előnyösen R^3 jelentése adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése halogénatom, tiocianátó-, azido-, alkoxi-, alkiltio-, fenilszulfonil-; nitrooxi; 2-3 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal vagy acetilcsoporttal helyettesített lehet; tetrazolil-, piridil-, furil-, pirrolil-, tioazolil- vagy tienilcsoport; vagy fenil- vagy fenilalkilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített lehet, a helyettesítők jelentése halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogénalkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, azido-, fenil- és



nitrocsoport, és minden helyettesítő közvetlenül kapcsolódhat vagy kapcsolódhat szulfoniloxi-csoport révén, és adott esetben további 1-4 szénatomos alkilénhídon, különösen metilénhídon át.

5 Az előnyös R^3 csoportok további példái közé tartoznak a hidrogénatom, halogénatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izo- vagy terc-butil-, 2,2,2-trimetiletil-csoport vagy az előbbi csoportok legalább egy halogénatommal helyettesített változatai, például a trifluormetil-, triklórmetil-, 2,2,2-triklóretil-, 1,1-dimetil-2,2-dibrómetil- és 1,1-dimetil-2,2,2-triklóretil-csoport jelentések. R^3 jelentése különösen előnyösen adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése halo-

10 génatom, tiocianáto- vagy azidocsoport; 2-5 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített lehet; tienilcsoport; vagy adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített fenilcsoport, ahol a helyettesítők jelentése halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogénalkil- vagy azidocsoport.

15 R^3 további előnyös példái közé tartoznak az 1-6 szénatomos alkilcsoport és 2-6 szénatomos halogénalkenilcsoport jelentések.

Előnyösen R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izo- vagy terc-butil-, vagy 2,2,2-trimetiletil-csoport, különösen előnyösen hidrogénatom vagy metilcsoport.

20 Előnyösen R^5 és R^6 egyike, még előnyösebben mindkettő hidrogénatom.

Előnyösen R^7 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izo- vagy terc-butil-, 2,2,2-trimetiletil-, metoxi-, etoxi-, fenil- vagy benzilcsoport vagy fenti helyettesítők valamelyike legalább egy halogénatommal helyettesítve, például trifluormetil- és klórfenilcsoport.

25 Előnyösen R^7 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, különösen előnyösen hidrogénatom.

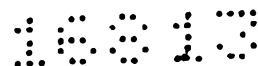
Előnyösen R^8 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izo- vagy terc-butil-, 2,2,2-trimetiletil-, fenil- vagy benzilcsoport, vagy a fenti csoportok legalább egy halogénatommal helyettesített változata, például trifluormetil- vagy klórbenzilcsoport.

30 Előnyösen R^8 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

Különösen előnyösek a fenti előnyös csoportok kombinációit tartalmazó vegyületek.

A (II) általános képletű vegyületek egy különösen előnyös csoportját képezik azok az (1A) jelölésű vegyületek, amelyekben

A^2 jelentése oxigénatom;



X jelentése $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ vagy $-\text{COOR}^7$ vagy $-\text{CO-R}^8$ vagy $-\text{CN}$;

R^1 jelentése hidrogénatom, alkil- vagy arilcsoport, halogénatom, hidroxil-, amino-, nitro- vagy cianocsoport;

R^2 , R^3 és R^4 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogén vagy
5 halogénatom, hidroxil-, amino-, nitro-, ciano-, acil-, aciloxicsoport, szulfonilszármazék, szulfinilszármazék, aminoszármazék, karboxil-, észter-, éter-, amido-, szulfonsav-, szulfonamid-, alkoxikarbonil-csoport, tioszármazék, alkil-, alkoxi-, oxiészter-, oxiamido-, arilcsoport, oxiszármazék, heterociklusos csoport, vinilcsoport, és R^3 lehet még az előbbi jelentéseken
10 kívül 2-5 szénatomos alkenilcsoport, 2-5 szénatomos alkinilcsoport vagy azidocsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal, ciano-, tiociano-, azido-, ciklopropil-, acil- és/vagy fenilcsoporttal helyettesített lehet; vagy fenilszulfoniloxicsoport, ahol a fenilegységek bármelyike egy vagy több halogénatom, alkil-, halogénalkil-, alkoxi-, nitro-, amino- és/vagy fenilcsoport helyettesítővel helyettesített lehet; legelőnyösebben metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport.

15 R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} jelentése hidrogénatom;

R^5 , R^6 és R^7 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, alkil-, aril-, heterogyűrűs-csoport vagy oxiszármazék; és

R^8 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, tiolcsoport, halogénatom, alkil-, aril-, heterogyűrűs-, alkiltiocsoport vagy tioszármazék.

20 Ezen (1A) jelölésű vegyületek körén belül R^1 jelentése előnyösen metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport, legelőnyösebben metil-, etil- vagy n-propil-csoport.

R^2 és R^4 jelentése előnyösen egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport; legelőnyösebben ezen helyettesítők mindegyike hidrogénatom.

R^3 jelentése előnyösen 1-5 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, ciklopropil- vagy azidocsoport, és e helyettesítők mindegyike adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozhat, amelyek jelentése halogénatom, ciano-, tiociano-, azido-, alkiltio-, ciklopropil-, acil- és/vagy fenilcsoport; fenilcsoport; fenilszulfonilcsoport;
30 fenilszulfoniloxi-, tetrazolil-, tiazolil-, tienil-, furil-, pirrolil- és/vagy piridilcsoport, ahol bármely fenilegység adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített lehet, a helyettesítők jelentése halogénatom, alkil-, halogénalkil-, alkoxi-, nitro-, amino- és/vagy fenilcsoport; legelőnyösebben metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport.

X előnyös jelentése -COOH vagy -COOMe vagy -COOEt vagy -CONH₂; előnyösen -CONH₂.

A (II) általános képletű vegyületek további sajátos csoportját képezik a (1B) jelölésű vegyületek, amelyekben

5 X jelentése -CA¹NH₂, -CA¹NHCH₃ vagy -CA¹N(CH₃)₂;

R¹ jelentése alkil- vagy fenilcsoport;

R³ jelentése alkil-, alkenil-, alkinil-, ciano-, izotiocianáto-, éter-, karboxil-, amido-, aril- vagy heterogyűrűs csoport;

vagy

10 R³ jelentése -CH₂R¹⁰ általános képletű csoport, ahol R¹⁰ jelentése hidrogénatom, cikloalkil-, oxiészter-, oxialkilszulfonil-, oxiarilszulfonil-, aminoalkilszulfonil-, aminoarilszulfonil-, nitrooxi-, ciano-, izotiocianáto-, azido-, alkiltio-, ariltio-, alkilszulfonil-, alkilszulfonil-, heterogyűrűs-, ariloxi-, alkoxi- vagy trifluoretilcsoport;

R^{3a} jelentése hidrogénatom, alkil- vagy arilcsoport (különösen azzal a megkötéssel, hogy ha R^{3a} jelentése hidrogénatom, akkor R³ jelentése metilcsoporttól eltérő);

vagy R³R^{3a} együtt cikloalkilcsoportot alkot; és

R², R^{2a}, R⁴ és R^{4a} mindegyikének jelentése hidrogénatom.

A (II) általános képletben

20 R¹ jelentése előnyösen alkilcsoport, különösen előnyösen 1-12 szénatomos, még előnyösebben 1-6 szénatomos alkilcsoport, legelőnyösebben etilcsoport;

R², R^{2a}, R^{3a} és R^{4a} jelentése előnyösen hidrogénatom;

25 R³ jelentése előnyösen hidrogénatom; 1-12 szénatomos alkil-, különösen 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely alkilcsoportok mindegyike adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített lehet; a helyettesítők jelentése hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-, tiocianáto- vagy alkoxics csoport, és ez a helyettesítő a gyűrűhöz közvetlenül vagy tio-, szulfonil-, szulfonil-, karbonil- vagy oxikarbonilcsoporton át kapcsolódik, adott esetben egy további 1-4 szénatomos alkilénhíd, különösen metilénhíd közbeiktatásával; 2-6 szénatomos alkenil- vagy alkinilcsoport, különösen 2-3 szénatomos alkenil-, vagy alkinilcsoport, amely csoportok mindegyike adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített lehet;

30 azidocsoport, cianocsoport; amidocsoport; karboxilcsoport; triazolil-, tetrazolil-, pirrolidinil-, piridil-, 1-oxidopiridil-, tiomorfolinil-, benzodioxolil-, furil-, oxazolil-, pirimidinil-, pirrolil-, tiadiazolil-, tiazolil-, tienil- vagy piperazinilcsoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több helyettesítővel helyettesített lehet, a helyettesítők jelentése halogénatom, 1-6 szénatomos alkil- és/vagy fenilcsoport, és a fenti helyettesítők a gyűrűhöz közvetlenül vagy

X jelentése $-CA^1NH_2$;

R^1 jelentése H;

R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil- vagy 2-6 szénatomos alkinilcsoport, amelyek adott esetben azidocsoporttal, oxinitrocsoporttal és/vagy 1-6 halogén-
 5 atommal helyettesítettek lehetnek;

R^{3a} jelentése hidrogén vagy halogénatom, előnyösen fluoratom; és

R^2 , R^{2a} , R^4 és R^{4a} mindegyike hidrogénatom;

valamint a fenti vegyületek racemátjai, enantiomerekben dúsult formái, előnyösen tiszta enantiomerjei.

10 Ha az a szénatom, amelyhez R^1 kapcsolódik aszimmetriás, akkor ez a fenti vegyületek teljes körében előnyösen "S"-konfigurációjú.

A "gyógyászati szempontból elfogadható sók" megjelölésen a találmány szerint terápiásan aktív, nem-toxikus olyan bázikus és savas sókat értünk, amelyek képzésére a (II) általános képletű vegyület képes.

15 A szabad formájukban bázikus (II) általános képletű vegyületek savaddíciós sóit előállíthatjuk a szabad bázisnak megfelelő savval való reagáltatásával, alkalmazhatunk például szervetlen savat, mint a hidrogén-halogénsav, például a hidrogén-klorid vagy hidrogén-bromid, kénsav, salétromsav, foszforsav és hasonlók; vagy szerves savat, mint például az ecetsav, hidroxiecetsav, propánsav, tejsav, piruvinsav, malonsav, borostyánkősav, maleinsav,
 20 fumársav, almasav, borkősav, citromsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav, ciklaminsav, szalicilsav, p-aminoszalicilsav, pamoosav és hasonlók.

A savas protonokat tartalmazó (II) általános képletű vegyületek terápiásan aktív, nem-toxikus bázisaddíciós só formává alakíthatók, például fém- vagy aminosókká, ezt az átalakítást a megfelelő szerves vagy szervetlen bázissal való reagáltatással végezzük. A megfelelő, bázissal alkotott só formák közé tartoznak például az ammóniumsók, alkálifém- és alkáliföldfém-sók, például lítium-, nátrium-, kálium-, magnézium- és kalciumsók és hasonlók, szerves bázisokkal alkotott sók, például az N-metil-D-glukamin-sók, hidrabamin-sók és aminosavakkal, például argininnel, lizinnel és hasonlókkal alkotott sók. Fordítottnan, a fenti só formák megfelelő bázissal vagy savval való reagáltatással szabad formára hozhatók.

30 A (II) általános képletű vegyületek és sóik előfordulhatnak szolvátok formájában is, amelyek ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartoznak. Az ilyen szolvátok közé tartoznak például a hidrátok, alkoholátok és hasonlók.

Számos (II) általános képletű vegyület, és köztitermékeik némelyike is, szerkezetében legalább egy sztereogén centrummal bír. Ez a sztereogén centrum jelen lehet R vagy S

konfigurációban, ezt az R és S megjelölést a Pure Appl. Chem., 45, 10-30 (1976) szakirodalmi helyen leírt szabályok szerint alkalmazzuk.

A találmány tárgyát képezi a (II) általános képletű vegyületek minden sztereoizomer formája, így enantiomer és diasztereoizomer formái is, valamint ezek elegyei (beleértve a sztereoizomerek minden lehetséges elegyét).

Továbbá, bizonyos olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyek alkenilcsoportokat tartalmaznak, létezhetnek mint Z (zusammen) vagy E (entgegen) izomerek. A találmány minden esetben magában foglalja mind az egyedi izomereket, mind elegyeiket. A pirrolidingyűrűn lévő több helyettesítő elhelyezkedhet egymáshoz viszonyítva a pirrolidinyűrű síkját tekintve cisz- vagy transz-helyzetben.

Az (I) általános képletű vegyületek némelyike tautomer formákban létezhet. Az ilyen formák, bár konkrétan nem jelöljük meg a fenti képletben, ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A találmány körében amennyiben valamely vegyületre vagy vegyületekre hivatkozunk, szándékunk, hogy ez a megjelölés az adott vegyület vagy vegyületek minden lehetséges izomer formáját és ezek elegyeit is felölelje, kivéve, ha konkrétan megjelöljük az adott izomer formát. A (II) általános képlet körébe tartozó előnyös aktív vegyületek a következők: (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorvinil)-2-oxopirrolidinil]butánamid; (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propilpirrolidinil]butánamid és (2S)-2-[(4S)-2-oxo-4-propilpirrolidinil]butánamid.

A találmány tárgyát képezik a diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyászati készítmények is, amelyek az előzőekben leírt hatóanyagok terápiás mennyiségét és gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot tartalmaznak. A találmány tárgyát képezi különösen a mozgási rendellenességek vagy diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére szolgáló olyan gyógyászati készítmény, amely az (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamid hatóanyag terápiásan hatásos mennyiségét és gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

A találmány körébe tartozik a fenti hatóanyagok hatásos dózisének adagolása mozgási rendellenességek vagy diszkinézia kezelésére és/vagy megelőzésére.

A találmány szerint szükséges dózisanak elegendően nagyoknak kell lennie ahhoz, hogy a mozgási rendellenességek vagy diszkinézia enyhülését lehetővé tegye. A gyógyászati készítmények a hatóanyagot például orális vagy parenterális, azaz intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután, továbbá intratekális adagolásra szolgáló formában tartalmazhatják.

Az orális adagolásra szolgáló gyógyászati készítmények lehetnek szilárdak vagy folyékonyak, lehetnek például tabletták, pirulák, drazsék, zselatinkapszulák, oldatok, szirupok és hasonlók formájában.

5 Ebből a célból a hatóanyagot inert hígítóanyaggal vagy nem-toxikus, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal elegyíthetjük, alkalmazhatunk például keményítőt vagy laktózt. Adott esetben ezek a gyógyászati készítmények tartalmazhatnak kötőanyagot is, például mikrokristályos cellulózt, tragantmézgát vagy zselatint, szétesést elősegítő szert, például alginsavat, csúszást elősegítő szert, például magnézium-sztearátot, síkosítószert, például kolloidális szilícium-dioxidot, édesítőszert, például szacharózt vagy szacharint, továbbá színezéket vagy ízesítőszert, például borsmentát vagy metil-szalicilátot. A készítmények formálhatók oly módon is, hogy a hatóanyagot szabályozott módon tegyék szabaddá. A parenterális adagolásra szolgáló gyógyászati készítmények az ilyen adagolási módra szokásosan alkalmazott gyógyászati formájúak, lehetnek vizes vagy olajos oldatok vagy szuszpenziók, amelyek általában ampullákba, eldobható fecskendőkbe, üveg- vagy műanyagfiolákba vagy infúziós tartályokba kiszereltek.

15 A hatóanyagon kívül ezek az oldatok vagy szuszpenziók adott esetben tartalmazhatnak steril hígítószert, például injekciós minőségű vizet, fiziológiás sóoldatot, olajokat, polietilén-glikolokat, glicerint, propilén-glikolt vagy más szintetikus oldószereket, antibakteriális szereket, például benzil-alkoholt, antioxidánsokat, például aszkorbinsavat vagy nátrium-
20 -hidrogén-szulfidot, kelátképző szereket, például etiléndiamin-tetraecetsavat, puffereket, például acetátokat, citrátokat vagy foszfátokat, továbbá az ozmolaritást beállító szereket, például nátrium-kloridot vagy dextrózt.

Ezeket a gyógyászati formákat gyógyszergyártásban jártas szakember által szokásosan alkalmazott rutineljárással állítjuk elő.

25 A gyógyászati készítményekben alkalmazott hatóanyag %-os mennyisége széles tartományban változhat, különféle tényezőktől függ, például a beteg neme, kora, testtömege és egészségi állapota, valamint az adagolás útja. Így a hatóanyag mennyisége az orális adagolásra szolgáló készítményekben a készítmény össz-tömegére vonatkoztatva legalább 0,5 %, és 80 tömeg%-ig terjedő közötti.

30 A parenterális adagolásra szolgáló készítményekben a jelenlévő hatóanyag mennyisége a készítmény össz-tömegére vonatkoztatva legalább 0,5 tömeg%, és 33 tömeg%-ig terjedhet. Az előnyös parenterális készítmények esetén a dózisegység 0,5 mg és 5000 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaz.

A napi dózis a hatóanyag dózisegységeinek széles tartományában változhat, általában 0,01-100 mg/kg. Megjegyezzük azonban, hogy az adott esetben alkalmazott dózis az adott esethez adaptálható az egyedi szükséglettől és a kezelőorvos döntésétől függően.

A találmány tárgyát képezi még a fent leírt gyógyászati készítmények alkalmazása 5 Huntington-kórban, Parkinson-kórban és skizofréniában szenvedő betegek kezelésére vagy olyan betegek kezelésére is, akik krónikus dopamin-pótló terápiában vagy neuroleptikumokkal való krónikus terápiában részesülnek.

Valamely (II) általános képletű hatóanyag vagy az (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamid egyetlen terápiás szerként alkalmazva vagy más, a diszkinézia csökkentésére ugyan- 10 csak alkalmas kezeléssel kombinálva (például μ -opioid receptor antagonistákkal, α -2-adrenoceptor-antagonistákkal, kannabinoid CB1-antagonistákkal, NMDA receptor antagonistákkal, adenzin A2a antagonistákkal, H3-hisztamin receptor agonistákkal, metabotrop glutamát receptor antagonistákkal, GPi sérülés/mély-agystimulálással) kombinálva megelőzi vagy enyhíti a diszkinéziát.

Ezért a találmány tárgyát képezik az olyan gyógyászati készítmények is, amelyek 15 egy (II) általános képletű 2-oxo-1-pirrolidin-származék hatóanyagot vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját vagy (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamidot és legalább egy anti-diszkinéziás aktivitással bíró vegyületet tartalmaznak.

Egy másik megvalósítási módja szerint a találmány az (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1- 20 -pirrolidinacetamid Parkinson-kór kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer előállítására való alkalmazására vonatkozik.

A találmány tárgyát képezik a Parkinson-kór kezelésére szolgáló olyan gyógyászati készítmények is, amelyek terápiásan hatásos mennyiségű (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamidot és egy gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot tartalmaznak.

A találmány tárgyát képezik az olyan gyógyászati készítmények is, amelyek (S)-(-)- 25 - α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamidot és legalább egy parkinsonizmus-elleni aktivitással bíró vegyületet tartalmaznak. Az ilyen parkinsonizmus-elleni aktivitással bíró vegyületek példái közé tartoznak a dopamin-helyettesítő szerek (például L-DOPA vagy dopamin agonisták), az antikolinerg hatóanyagok, az amantadin és a monoamin-oxidáz inhibitorok. A fenti vegyületek egy sajátos példája a ropinirol.

A találmány tárgyát képezi a parkinsonizmus-elleni hatással bíró vegyületek terápiás hatásának szelektív potenciózására szolgáló olyan eljárás is, amely nem jár együtt a nem- 30 -kívánt mellékhatások növekedésével, és amely eljárás abban áll, hogy az említett vegyület és

az (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamid kívánt terápiás hatás kiváltására hatásos mennyiségét együttesen adagoljuk.

A következőkben a találmányt példákban mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül.

1. Példa

5 A vizsgálat célja annak kimutatása, bír-e a levetiracetam anti-diszkinetikus aktivitással a Parkinson-kór 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinnel (MPTP) károsított fehér selyemmajom modelljében. Vizsgáltuk a levetiracetam hatását L-3,4-dihydroxifenilalaninnal (L-DOPA) kiváltott diszkinéziára és parkinsonos tünetek enyhítésére. A vizsgálatba zárt kolóniában felnevelt 7 felnőtt fehér selyemmajmot (*Callithrix jacchus*) vontunk be. A fehér selyemmajmokat 2 mg/kg MPTP 5 egymást követő napon történő szubkután beinjektálásával 10 tettük parkinsonossá. A fehér selyemmajmokat 18 héten át, parkinsonizmusuk stabilá válásáig hagytuk felépülni. Az MPTP kezelést megelőzően és azt követően az aktivitás és a korlátozottság mértékét a lokomotoros aktivitást, mobilitást, bradikinéziát és testtartást értékelő skálák kombinációjával értékeltük. Az állatokat L-DOPA-val (12,5 mg/kg naponta kétszer 6 15 héten át) kezeltük, hogy kiváltsuk bennük a diszkinéziát. Ez időt követően az állatok mindegyike stabil diszkinézia szintet mutatott, ha L-DOPA-val provokáltuk. Minden hatóanyagot orálisan adtunk be az állatok otthonául szolgáló ketrecekben 5 ml/kg térfogatban fecskendőből. Az állatokat ezt követően azonnal átvittük a vizsgálati ketrecre (60 cm x 55 cm x 75 cm, a ketrec padlózatától számított 25 cm magasságban ülőhellyel), és ebben megfigyeltük az állatok viselkedését. Vivőanyagként minden esetben almát használtunk. 20

A viselkedési tesztek alábbi sorozatát végeztük el:

1) Aktivitás — az állatok mozgásának mennyiségét a vizsgálat időtartama során minden 5 percben komputer-alapú aktivitás-monitorokkal mértük.

2) Parkinsonos tehetetlenség — nem-paraméteres mérések az alábbi skálák alapján:

25 a) A mozgás pontszám tartománya: 0 = nincs mozgás, 1 = a fej mozgása a ketrec padlózatán, 2 = végtagok mozgása a ketrec padlózatán helyzetváltoztatás nélkül, 3 = a fej és a törzs mozgása a ketrec falán vagy az ülésen, 4 = a végtagok mozgása a ketrec falán vagy az ülésen helyzetváltoztatás nélkül, 5 = a ketrec padlózatán való körbesétálás vagy a padlózaton elhelyezett adagolóból való evés, 6 = ugrálás a ketrec padlózatán, 7 = felmászás a ketrec falára vagy az ülésre, 8 = ketrec falán vagy az ülés mentén fel-le való mászkálás, 9 = futás, ugrálás, mászás a ketrec falai/ülés/födém között a végtagok mozgás és aktivitás széles tartományában való használata. 30

b) Bradikinézia pontszám: 0 = normális sebesség és mozgás-kezdeményezés, 1 = a mozgás enyhe lelassulása, 2 = mérsékelt lassulás, nehezen megkezdett és nehezen fenntartott mozgás, kifejezett lefagyás, 3 = akinetikus, mozgásra képtelen, tartós lefagyási epizódokkal.

5 c) Testtartás rendellenességének pontszáma: 0 = normális, egyenes, a fejét fenntartja, normális egyensúly, 1 = rendellenes, meghajolt, arccal lefelé néző, elveszítheti egyensúlyát.

d) Parkinsonos tehetetlenség pontszáma: a mobilitás, bradikinézia és testtartás pontszámainak alábbi képlet szerinti kombinációja adja az általános parkinsonos tehetetlenség pontszámát:

$$18 - (\text{mozgáspontszám} \times 2) + (\text{bradikinézia} \times 3) + (\text{testtartás} \times 9).$$

10 3) Diszkinézia – nem-paraméteres mérés, amely az alábbi skálán alapszik:

Diszkinézia pontszám: 0 = nincs, 1 = enyhe, múlandó, 2 = mérsékelt, nem gátolja a normális aktivitást, 3 = kifejezett, esetenként a normális aktivitást gátló, 4 = súlyos, folytonos, a normális aktivitás helyébe lépő.

15 A viselkedést a hatóanyag beadását követő 6 órán át értékeltük. Az 1. viselkedési tesztben a hatóanyag beadását követően 6 órán át minden 5 percben értékeltük az aktivitást. A 2. és 3. viselkedési tesztben a parkinsonos tehetetlenséget és a diszkinéziát vizsgáltuk 6 órás időtartam alatt minden 30 percben 10 percig a kezelést nem ismerő megfigyelő által készített videofelvételek utólagos elemzésével. Az egyes 10 perces időszakokban adott pontszám az ez alatt az időtartam alatt elért maximális pontszámot jelenti.

20 Az 1. táblázatban a randomizált kezelési rendet vázoljuk, azaz a levetiracetam hatóanyag 3 dózist egyetlen dózis L-DOPA-val kombinálva. Ezen 3 kombinációs terápia hatását összehasonlítottuk olyan kezelés hatásával, amelyben az L-DOPA-t csak megfelelő vivőanyaggal alkalmaztuk. Így kezelések összességét mutatjuk be.

1. Táblázat

Randomizált kezelési rend

25

Dátum/az állat sorszáma

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1. nap	V	D1	D2	D1	D2	D3	V
4. nap	D1	D3	V	D3	V	D2	D3
6. nap	D3	D2	D1	D2	D1	V	D1
8. nap	D2	V	D3	V	D3	D1	D2

V = L-DOPA + vivőanyag

D1 = L-DOPA (12 mg/kg) + levetiracetam (13 mg/kg)

D2 = L-DOPA (12 mg/kg) + levetiracetam (30 mg/kg)

D3 = L-DOPA (12 mg/kg) + levetiracetam (60 mg/kg)

Az L-DOPA (12 mg/kg) önmagában megszüntette a parkinsonos tüneteket. A parkinsonos tünetek enyhülését súlyos diszkinézia megjelenése kísérte.

5 A diszkinézia szignifikánsan csökkent a kombinált kezelést követően a hatóanyag adagolása utáni első óra során ($p < 0,01$, $p < 0,05$ és $p < 0,01$ 13 mg/kg, 30 mg/kg, illetve 60 mg/kg-nál; Friedman teszt, majd ezt követő Dunn-féle többszörös összehasonlításos teszt). Ezzel ellentétben, nem találtunk szignifikáns különbséget a tehetetlenségi pontszámokban a hatóanyag adagolását követő első órában ($p > 0,05$ 13 mg/kg, 30 mg/kg illetve 60 mg/kg-nál; 10 Friedman teszt, majd ezt követő Dunn-féle többszörös összehasonlításos teszt). Levetiracetam (13-60 mg/kg) és L-DOPA (12 mg/kg) együttes adagolása a parkinsonos tüneteket olyan mértékűre csökkentette, csúcshatásánál, mint az L-DOPA (12 mg/kg) önmagában terápiás szerként alkalmazva. Ennél az adagolási módnál nem volt szignifikáns különbség a diszkinéziában vagy a tehetetlenségi pontszámokban a hatóanyag adagolását követő egy órában 15 belüli időpontok egyikében sem ($p > 0,05$ 13 mg/kg, 30 mg/kg, illetve 60 mg/kg-nál; Friedman teszt, majd ezt követő Dunn-féle többszörös összehasonlításos teszt).

A kombinált levetiracetam (13-60 mg/kg) és L-DOPA (12 mg/kg) kezelés ugyanakkora maximális parkinsonizmus-ellenes hatást eredményezett, mint az L-DOPA egyedüli terápiás szerként való alkalmazása.

20 A kombinált levetiracetam (13-60 mg/kg) és L-DOPA (12 mg/kg) kezelés kevésbé jelentős diszkinéziával társult a hatóanyag adagolását követő első óra során, mint a L-DOPA monoterápia.

Az L-DOPA levetiracetammal kombinálva jelentős előnnyel bír az L-DOPA monoterápiához hasonlítva.

25 A levetiracetam legnagyobb előnye az L-DOPA által kiváltott diszkinézia hatóanyag adagolást követő egy órában belüli csökkentésében áll. A diszkinézia ilyen csökkenését a parkinsonizmus-ellenes hatás csökkenése nélkül érjük el.

30 Így a levetiracetam klinikailag jótékony hatású mint kiegészítő terápia krónikus dopamin-pótló terápiának kitett parkinsonos betegek diszkinéziájának, krónikus neuroleptikus kezelésnek kitett skizofréniás betegek diszkinéziájának és Huntington-kórban szenvedő betegek diszkinéziájának csökkentésére.

2. Példa

A vizsgálat annak feltárására szolgál, hogy az $\{(2S)-2-[(4S)-4-(2,2\text{-difluorvinil})-2\text{-oxopirrolidinil}]butánamid\}$ [a továbbiakban (A) jelölésű vegyület] bír-e diszkinézia-ellenes

hatással a Parkinson-kór 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinnel (MPTP) károsított fehér selyemmajom modelljében. Az (A) jelölésű vegyületek hatását vizsgáltuk az L-3,4-dihidroxi-fenilalaninnal (L-DOPA) kiváltott diszkinéziára és az antiparkinsonos tünetek enyhítésére. A vizsgálatot zárt kolóniában tenyésztett 9 felnőtt selyemmajmon (*Callithrix jacchus*) végeztük.

5 A fehér selyemmajmokat 2 mg/kg MPTP 5 egymást követő napon történő szubkután beinjektálásával tettük parkinsonossá. A fehér selyemmajmokat 18 héten át, parkinsonizmusuk stabilá válásáig hagytuk felépülni. Az MPTP kezelést megelőzően és azt követően az aktivitás és a korlátozottság mértékét a lokomotoros aktivitást, mobilitást, bradikinéziát és testtartást értékelő skálák kombinációjával értékeltük. Az állatokat L-DOPA-val ($13,9 \pm 0,8$ mg/kg
10 naponta kétszer 6 héten át) kezeltük, hogy kiváltsuk bennük a diszkinéziát. Ez időt követően az állatok mindegyike stabil diszkinézia szintet mutatott, ha L-DOPA-val provokáltuk. Minden hatóanyagot orálisan adtunk be az állatok otthonául szolgáló ketrecekben 5 ml/kg térfogatban fecskendőből. Az állatokat ezt követően azonnal átvittük a vizsgálati ketrecre (60 cm x 55 cm x 75 cm, a ketrec padlózatától számított 25 cm magasságban ülőhellyel), és ebben
15 megfigyeltük az állatok viselkedését. Vivőanyagként minden esetben almalét használtunk.

A viselkedési tesztek alábbi sorozatát végeztük el:

1) Aktivitás — az állatok mozgásának mennyiségét a vizsgálat időtartama során minden 5 percben komputer-alapú aktivitás-monitorokkal mértük.

2) Parkinsonos tehetetlenség — nem-paraméteres mérések az alábbi skálák alapján:

20 a) A mozgás pontszám tartománya: 0 = nincs mozgás, 1 = a fej mozgása a ketrec padlózatán, 2 = végtagok mozgása a ketrec padlózatán helyzetváltoztatás nélkül, 3 = a fej és a törzs mozgása a ketrec falán vagy az ülésen, 4 = a végtagok mozgása a ketrec falán vagy az ülésen helyzetváltoztatás nélkül, 5 = a ketrec padlózatán való körbesétálás vagy a padlózaton elhelyezett adagolóból való evés, 6 = ugrálás a ketrec padlózatán, 7 = felmászás a ketrec falára vagy az ülésre, 8 = ketrec falán vagy az ülés mentén fel-le való mászkálás, 9 = futás, ugrálás, mászás a ketrec falai/ülés/födém között a végtagok mozgás és aktivitás széles tartományában való használata.

25 b) Bradikinézia pontszám: 0 = normális sebesség és mozgás-kezdeményezés, 1 = a mozgás enyhe lelassulása, 2 = mérsékelt lassulás, nehezen megkezdett és nehezen fenntartott mozgás, kifejezett lefagyás, 3 = akinetikus, mozgásra képtelen, tartós lefagyási epizódokkal.

30 c) Testtartás rendellenességének pontszáma: 0 = normális, egyenes, a fejét fenntartja, normális egyensúly, 1 = rendellenes, meghajolt, arccal lefelé néző, elveszitheti egyensúlyát.

d) Parkinsonos tehetetlenség pontszáma: a mobilitás, bradikinézia és testtartás pontszámainak alábbi képlet szerinti kombinációja adja az általános parkinsonos tehetetlenség pontszámát:

$$18 - (\text{mozgáspontszám} \times 2) + (\text{bradikinézia} \times 3) + (\text{testtartás} \times 9).$$

5 3) Diszkinézia – nem-paraméteres mérés, amely az alábbi skálán alapszik:

Diszkinézia pontszám: 0 = nincs, 1 = enyhe, múlandó, 2 = mérsékelt, nem gátolja a normális aktivitást, 3 = kifejezett, esetenként a normális aktivitást gátló, 4 = súlyos, folytonos, a normális aktivitás helyébe lépő.

10 A viselkedést a hatóanyag beadását követő 6 órán át értékeltük. Az 1. viselkedési tesztben a hatóanyag beadását követően 6 órán át minden 5 percben értékeltük az aktivitást. A 2. és 3. viselkedési tesztben a parkinsonos tehetetlenséget és diszkinéziát vizsgáltuk 6 órás időtartam során minden 30 percben 10 percig a kezelést nem ismerő személy által felvett videofelvételek utólagos elemzésével. Az egyes 10 perces időszakokban adott pontszám az ez alatt az időtartam alatt elért maximális pontszámot jelenti.

15 Az (A) jelölésű hatóanyag négy dózisát (1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg és 30 mg/kg) egyetlen L-DOPA dózissal kombinálva vizsgáltuk randomizált kezelési rend szerint. Ezen négy kombinációs terápia mindegyikének hatását összevetettük L-DOPA és megfelelő hordozóanyag hatásával. Így összesen 5 kezelést végeztünk. Az L-DOPA önmagában megszüntette a parkinsonos tüneteket. A parkinsonos tüneteket diszkinézia megjelenése kísérte. Az (A)
20 jelölésű vegyület 10 mg/kg-os és 30 mg/kg-os dózisainak mindegyikénél e vegyület L-DOPA-val kombinált kezelése során a hatóanyag beadását követő első órában szignifikánsan csökkent a diszkinézia ($p > 0,05$ 1mg/kg és 3 mg/kg-nál, $p < 0,05$ 10 mg/kg és 30 mg/kg-nál; Friedman teszt és ezt követő Dunn-féle többszörös összehasonlításos teszt). Ezzel ellentétben, a tehetetlenségi pontszámokban nem volt szignifikáns különbség a hatóanyag adagolást követő 1 órán belül ($p > 0,05$ 1mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg és 30 mg/kg-nál; Friedman teszt és ezt követő Dunn-féle többszörös összehasonlításos teszt). Az (A) jelölésű vegyület (1-30 mg/kg) és L-DOPA ($13,9 \pm 0,8$ mg/kg) együttes adagolása a parkinsonos tüneteket olyan mértékre szorította vissza, csúcshatásában, mint az L-DOPA ($13,9 \pm 0,8$ mg/kg) monoterápia. Diszkinéziás vagy tehetetlenségi pontszámokban nem volt szignifikáns különbség a hatóanyag adagolása után egy órát követő bármely időpontban ($p > 0,05$ 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg és 30 mg/kg-nál; Friedman teszt és ezt követő Dunn-féle többszörös összehasonlításos teszt).

Az (A) jelölésű vegyület (1-30 mg/kg) és az L-DOPA (13,9 ± 0,8 mg/kg) alkalmazásával végzett kombinált kezelés parkinsonizmus-ellenes maximális hatása azonos az L-DOPA monoterápia ilyen hatásával.

5 Az (A) jelölésű vegyület (1-30 mg/kg) és az L-DOPA (13,9 ± 0,8 mg/kg) alkalmazásával végzett kombinált kezelés a hatóanyag adagolását követő első óra során szignifikánsan kisebb diszkinéziával társult, mint az L-DOPA monoterápia.

Az L-DOPA-val kombinálva az (A) jelölésű vegyület szignifikáns előnnyel bír az L-DOPA monoterápiához viszonyítva.

10 Az (A) jelölésű vegyület fő előnye az L-DOPA által kiváltott diszkinézia csökkentésében áll a hatóanyag adagolását követő első óra során. A diszkinézia csökkenése a parkinsonizmus-ellenes hatás csökkenése nélkül következik be. Így az (A) jelölésű vegyület klinikai alkalmazásban való előnye kiegészítő terápiában lelhető fel, amelynél krónikus dopamin-pótló terápiának kitett parkinsonos betegek, krónikus nouroleptikum-kezelésnek kitett skizofrénias betegek és Huntington-kóros betegek diszkinéziáját csökkenti.

15 3. Példa

A vizsgálatot annak feltárására végezzük, bír-e a levetiracetam dopamin-pótló terápiában mint parkinsonizmus-elleni szer lehetséges kiegészítője hatással a Parkinson-kór 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinnel (MPTP) károsított fehér selyemmajom modelljében. Levetiracetam hatását vizsgáltuk a ropinirollal enyhített parkinsonos tünetekre. A vizsgálatba 6 felnőtt selyemmajmot (*Callithrix jacchus*; 4 nőstény, 2 hím) vontunk be. A fehér selyemmajmokat 2 mg/kg MPTP 5 egymást követő napon történő szubkután beinjektálásával tettük parkinsonossá. A fehér selyemmajmokat 18 héten át, parkinsonizmusuk stabilá válásáig hagytuk felépülni. Az MPTP kezelést megelőzően és azt követően az aktivitás és a korlátozottság mértékét a lokomotoros aktivitást, mobilitást, bradikinéziát és testtartást értékelő skálák kombinációjával értékeltük. Az állatokat L-DOPA-val (12 mg/kg naponta kétszer 6 héten át) kezeltük. Ezt az időt követően az állatokat a parkinsonizmus-ellenes terápia lehetséges tüneteinek értékelésére használtuk. Minden hatóanyagot orálisan adtunk be az állatok otthonául szolgáló ketrecekben 5 ml/kg térfogatban fecskendőből. Az állatokat ezt követően azonnal átvittük a vizsgálati ketrecre (60 cm x 55 cm x 75 cm, a ketrec padlózatától számított 25 cm magasságban ülőhellyel), és ebben megfigyeltük az állatok viselkedését. Vivőanyagként minden esetben almalét használtunk. Az adagolt dózisok 3,75 mg/kg ropinirol 13, 30, illetve 60 mg/kg levetiracetammal kombinálva. A viselkedést a hatóanyag beadását követően 6 óra múlva értékeltük.

A viselkedési tesztek egy sorozatát végeztük:

1) Aktivitás — kvantitatív értékelés komputer alapú aktivitás-monitorok alkalmazásával, amely értéket a vizsgálat időtartama során minden 5 percben veszünk fel.

2) Parkinsonos tehetetlenség — nem-paraméteres mérések az alábbi skálák alapján:

a) A mozgás pontszám tartománya: 0 = nincs mozgás, 1 = a fej mozgása a ketrec padlóján, 2 = végtagok mozgása a ketrec padlóján helyzetváltoztatás nélkül, 3 = a fej és a törzs mozgása a ketrec falán vagy az ülésen, 4 = a végtagok mozgása a ketrec falán vagy az ülésen helyzetváltoztatás nélkül, 5 = a ketrec padlóján való körbesétálás vagy a padlóra elhelyezett adagolóból való evés, 6 = ugrálás a ketrec padlóján, 7 = felmászás a ketrec falára vagy az ülésre, 8 = ketrec falán vagy az ülés mentén fel-le való mászkálás, 9 = futás, ugrálás, mászás a ketrec falai/ülés/födém között a végtagok mozgás és aktivitás széles tartományában való használata. A 10 perces megfigyelési időszakban elért maximális pontszámot adjuk.

b) Bradikinézia pontszám: 0 = normális sebesség és mozgás-kezdemenyezés, 1 = a mozgás enyhe lelassulása, 2 = mérsékelt lassulás, nehezen megkezdett és nehezen fenntartott mozgás, kifejezett lefagyás, 3 = akinetikus, mozgásra képtelen, tartós lefagyási epizódokkal. Az adott pontszám a megfigyelési időszak egészére vonatkozó viselkedésre jellemző.

c) Testtartás rendellenességének pontszáma: 0 = normális, egyenes, a fejét fenntartja, normális egyensúly, 1 = rendellenes, meghajolt, arccal lefelé néző, elveszítheti egyensúlyát. Az adott pontszám a megfigyelési időszak egészére vonatkozó viselkedésre jellemző.

d) Parkinsonos tehetetlenség pontszáma: a mobilitás, bradikinézia és testtartás pontszámainak alábbi képlet szerinti kombinációja adja az általános parkinsonos tehetetlenség pontszámát:

$$18 - (\text{mozgáspontszám} \times 2) + (\text{bradikinézia} \times 3) + (\text{testtartás} \times 9).$$

1. Viselkedési teszt (aktivitás): a hatóanyag beadását követő 6 óra minden 5 percében értékeltük. 2. Viselkedési teszt (parkinsonos tehetetlenség): a 6 óra során minden 30 percből 10 percig vizsgáltuk a kezelést nem ismerő észlelő által készített videofelvételek utólagos elemzésével. Az adott pontszám az egyes 10 perces időszakokban elért értékek.

A mozgási pontszám tartománya: 0 = nincs, 3 = alacsony, 6 = mérsékelt, 9 = nagy.

Bradikinéziás pontszám: 0 = nincs, 1 = enyhe, 2 = mérsékelt, 3 = súlyos.

A testtartás rendellenességének pontszáma: 0 = nincs, 0,5 = enyhe, 1 = súlyos.

A parkinsonos tehetetlenség pontszáma: 0 = nincs, 9 = enyhe, 18 = mérsékelt, 27 = kifejezett, 36 = súlyos.

A parkinsonos tehetetlenség, mozgástartomány, bradikinézia és testtartás rendellenesség kumulált adatait nem-paraméteres ismételt egyutas ANOVA mérésekkel (Friedman

teszt) majd ezt követően Dunn-féle többszörös összehasonlító teszttel (Graphpad Prism 3 verzió) analizáltuk. A levetiracetam 13 és 30 mg/kg dózisban adagolva – de 60 mg/kg dózisban nem – szignifikánsan potenciozta a parkinsonizmus tüneteinek ropinirol (3,75 mg/kg) adagolás hatására bekövetkező enyhülését. Így a 13 mg/kg és 30 mg/kg dózisban adagolt levetiracetam szignifikánsan növelte az aktivitást és a "bekapcsolt" időt ("on-time") (minden $p < 0,01$; egyutas ismételt ANOVA mérések Dunnett-féle többszörös összehasonlító vizsgálattal követve). A 13 mg/kg dózisban adagolt levetiracetam szignifikánsan csökkentette a parkinsonos tehetetlenséget is a vizsgálat során, és specifikusan a 3-4 óra időtartamban ($p < 0,05$; Friedman teszt, amelyet Dunn-féle összehasonlító teszt követ). Továbbá a 30 mg/kg dózisban adagolt levetiracetam szignifikánsan növelte a mozgástartományt a 0,1 óra időtartamban ($p < 0,05$; Friedman teszt és ezt követő Dunn-féle többszörös összehasonlító teszt). Összegezve, az általános aktivitási szint növekedését a parkinsonos tehetetlenség szignifikáns csökkenése kísérte, és ez a ropinirol által kiváltott parkinsonizmus-ellenes hatás fokozását jelenti. Továbbá, fokozódott a "bekapcsolt időtartam" a 13 mg/kg, illetve 30 mg/kg levetiracetam adagolásnál 82 %, illetve 69 % értékkel. A vizsgálat 6. órájának végére azonban az aktivitás-szám még mindig emelkedő, ami azt jelzi, hogy az észlelt "bekapcsolt időtartam" még növekedhetett volna, ha a vizsgálatot a 6. óra végén be nem fejezzük.

A levetiracetam lehetséges hatásos parkinsonizmus-ellenes szer dopamin-pótló terápiával kombinálva. Az "bekapcsolt időtartam" növekedése a diszkinézia bekövetkezése kiegészítésének hasznos új terápiáját jelentheti.

Szabadalmi igénypontok

1. A (II) általános képletű 2-oxo-1-pirrolidin-származékok vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóik alkalmazása diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszer előállítására — a képletben
- X jelentése $-CA^1NR^5R^6$ vagy $-CA^1OR^7$ vagy $-CA^1R^8$ vagy $-CN$;
- A^1 és A^2 jelentése egymástól függetlenül oxigénatom, kénatom vagy $-NR^9$ általános képletű csoport;
- 10 R^1 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, arilcsoport vagy $-CH_2-R^{1a}$, ahol R^{1a} jelentése arilcsoport, heterogyűrűs csoport, halogénatom, hidroxil-, amino-, nitro- vagy cianocsoport;
- R^2 , R^3 és R^4 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, tiol-, amino-, nitro-, nitrooxi-, ciano-, azido-, karboxil-, amido-, 15 szulfonsav-, szulfonamid-, alkil-, alkenil-, alkinil-, észter-, éter-, aril- vagy heterogyűrűs csoport vagy egy oxiszármazék, tioszármazék, aminoszármazék, acilszármazék, szulfonil-származék vagy szulfínilszármazék;
- R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil- vagy arilcsoport;
- 20 R^5 , R^6 , R^7 és R^9 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, alkil-, aril- vagy heterogyűrűs csoport vagy egy oxiszármazék, és
- R^8 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, tiolcsoport, halogénatom, alkil-, aril- vagy heterogyűrűs csoport vagy egy tioszármazék;
- 25 azzal a megkötéssel, hogy az R^2 , R^3 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} helyettesítők legalább egyikének jelentése hidrogénatomtól eltérő; és ha a vegyület minden lehetséges izomer elegye, X jelentése $-CONR^5R^6$, A^2 jelentése oxigénatom és R^1 jelentése hidrogénatom, metil-, etil- vagy propilcsoport, akkor a pirrolidingyűrű helyettesítettsége mono-, di- vagy trimetil- vagy monoetil helyettesítettségtől eltérő; és ha R^1 , R^2 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} mindegyikének jelentése hidrogénatom, A^2 jelentése oxigénatom és X jelentése $-CONR^5R^6$ általános képletű csoport,
- 30 akkor R^3 jelentése a karboxil-, észter-, amido-, helyettesített oxo-pirrolidin-, hidroxil-csoport, oxiszármazék, aminocsoport, aminoszármazék, metil-, naftilcsoport, adott esetben oxiszármazékkal helyettesített fenilcsoport vagy para-helyzetben halogénatommal helyettesített fenilcsoport jelentésektől eltérő.

2. Az (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamid alkalmazása mozgási rendellenességek vagy diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer előállítására.

3. A (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorvinil)-2-oxopirrolidinil]butánamid alkalmazása diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer előállítására.

5 4. A (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propilpirrolidinil]butánamid alkalmazása diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer előállítására.

5. A (2S)-2-[(4S)-2-oxo-4-propilpirrolidinil]butánamid alkalmazása diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer előállítására.

10 6. Eljárás diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére, **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű 2-oxo-1-pirrolidin-származék hatóanyag vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója terápiás mennyiségét adagoljuk az ilyen kezelésre szoruló betegnek – a (II) általános képletben

X jelentése $-CA^1NR^5R^6$ vagy $-CA^1OR^7$ vagy $-CA^1R^8$ vagy $-CN$;

15 A^1 és A^2 jelentése egymástól függetlenül oxigénatom, kénatom vagy $-NR^9$ általános képletű csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, arilcsoport vagy $-CH_2-R^{1a}$, ahol R^{1a} jelentése arilcsoport, heterogyűrűs csoport, halogénatom, hidroxil-, amino-, nitro- vagy cianocsoport;

20 R^2 , R^3 és R^4 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, tiol-, amino-, nitro-, nitrooxi-, ciano-, azido-, karboxil-, amido-, szulfonsav-, szulfonamid-, alkil-, alkenil-, alkinil-, észter-, éter-, aril- vagy heterogyűrűs csoport vagy egy oxiszármazék, tioszármazék, aminoszármazék, acilszármazék, szulfonil-származék vagy szulfínilszármazék;

25 R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil- vagy arilcsoport;

R^5 , R^6 , R^7 és R^9 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, alkil-, aril- vagy heterogyűrűs csoport vagy egy oxiszármazék, és

R^8 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, tiolcsoport, halogénatom, alkil-, aril- vagy heterogyűrűs csoport vagy egy tioszármazék;

30 azzal a megkötéssel, hogy az R^2 , R^3 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} helyettesítők legalább egyikének jelentése hidrogénatomtól eltérő; és ha a vegyület minden lehetséges izomer elegye, X jelentése $-CONR^5R^6$, A^2 jelentése oxigénatom és R^1 jelentése hidrogénatom, metil-, etil- vagy propilcsoport, akkor a pirrolidingyűrű helyettesítettsége mono-, di- vagy trimetil- vagy monoetil helyettesítettségtől eltérő; és ha R^1 , R^2 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} mindegyikének jelentése

hidrogénatom, A^2 jelentése oxigénatom és X jelentése $-CONR^5R^6$ általános képletű csoport, akkor R^3 jelentése a karboxil-, észter-, amido-, helyettesített oxo-pirrolidin-, hidroxil-csoport, oxiszármazék, aminocsoport, aminoszármazék, metil-, naftilcsoport, adott esetben oxiszármazékkal helyettesített fenilcsoport vagy para-helyzetben halogénatommal helyettesített fenilcsoport jelentésektől eltérő.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként az alábbi körbe tartozó vegyületet alkalmazunk:

(2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorvinil)-2-oxopirrolidinil]butánamid;

(2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propilpirrolidinil]butánamid vagy

(2S)-2-[(4S)-2-oxo-4-propilpirrolidinil]butánamid.

8. Eljárás mozgási rendellenességek vagy diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére, **azzal jellemezve**, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegek az (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamid terápiás mennyiségét adagoljuk.

9. A 6., 7. vagy 8. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy Huntington-kóros, krónikus dopamin-pótló terápiának kitett Parkinson-kóros vagy krónikus neuroleptikum kezelésnek kitett skizofréniás betegeket kezelünk.

10. Gyógyászati készítmény diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére, amely a (II) általános képletű 2-oxo-1-pirrolidin-származék vagy gyógyászati szempontból elfogadható sója terápiás mennyiségét és gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot tartalmaz — a (II) általános képletben

X jelentése $-CA^1NR^5R^6$ vagy $-CA^1OR^7$ vagy $-CA^1R^8$ vagy $-CN$;

A^1 és A^2 jelentése egymástól függetlenül oxigénatom, kénatom vagy $-NR^9$ általános képletű csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, arilcsoport vagy $-CH_2-R^{1a}$, ahol R^{1a} jelentése arilcsoport, heterogyűrűs csoport, halogénatom, hidroxil-, amino-, nitro- vagy cianocsoport;

R^2 , R^3 és R^4 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxil-, tiol-, amino-, nitro-, nitrooxi-, ciano-, azido-, karboxil-, amido-, szulfonsav-, szulfonamid-, alkil-, alkenil-, alkinil-, észter-, éter-, aril- vagy heterogyűrűs csoport vagy egy oxiszármazék, tioszármazék, aminoszármazék, acilszármazék, szulfonil-származék vagy szulfinilszármazék;

R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, alkil-, alkenil-, alkinil- vagy arilcsoport;

R^5 , R^6 , R^7 és R^9 azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, alkil-, aril- vagy heterogyűrűs csoport vagy egy oxiszármazék, és

R^8 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, tiolcsoport, halogénatom, alkil-, aril- vagy heterogyűrűs csoport vagy egy tioszármazék;

5 azzal a megkötéssel, hogy az R^2 , R^3 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} helyettesítők legalább egyikének jelentése hidrogénatomtól eltérő; és ha a vegyület minden lehetséges izomer elegye, X jelentése $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, A^2 jelentése oxigénatom és R^1 jelentése hidrogénatom, metil-, etil- vagy propilcsoport, akkor a pirrolidingyűrű helyettesítettsége mono-, di- vagy trimetil- vagy monoetil helyettesítettségtől eltérő; és ha R^1 , R^2 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} és R^{4a} mindegyikének jelentése
10 hidrogénatom, A^2 jelentése oxigénatom és X jelentése $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ általános képletű csoport, akkor R^3 jelentése a karboxil-, észter-, amido-, helyettesített oxo-pirrolidin-, hidroxil-csoport, oxiszármazék, aminocsoport, aminoszármazék, metil-, naftilcsoport, adott esetben oxiszármazékkal helyettesített fenilcsoport vagy para-helyzetben halogénatommal helyettesített fenilcsoport jelentésektől eltérő.

15 11. Gyógyászati készítmény mozgási rendellenességek vagy diszkinézia kezelésére vagy megelőzésére, amely az (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamid terápiásan hatásos mennyiségét és gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot tartalmaz.

20 12. A 10. vagy 11. igénypont szerinti gyógyászati készítmény alkalmazása Huntington-kórban, Parkinson-kórban vagy skizofréniában szenvedő betegek kezelésére vagy krónikus domapin-pótló kezelésnek kitett betegek vagy neuroleptikumokkal krónikusan kezelt betegek kezelésére.

25 13. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként egy a 10. igénypont szerinti (II) általános képletű 2-oxo-1-pirrolidin-származékot vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját vagy (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamidot és legalább egy antidiszkinéziás aktivitással bíró vegyületet tartalmaz.

14. Az (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamid alkalmazása Parkinson-kór kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer előállítására.

15. Gyógyászati készítmény, amely (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamidot és legalább egy parkinsonizmus elleni aktivitással bíró vegyületet például ropinirolt tartalmaz.

A meghatalmazott:

Válas

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

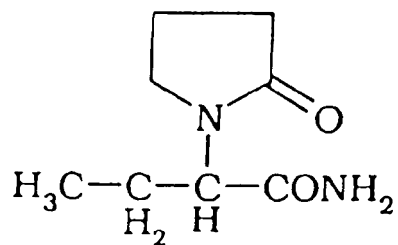
Válas Györgyné dr.

szabadalmi ügyvivő

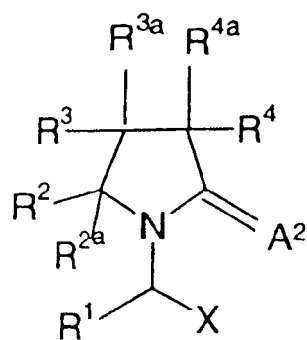
tel: 06-1-4622000

2004.10.07-PR

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(I)



(II)