

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁL MÁNYI  
HIVATAL**

# **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**205 856 B**

(21) A bejelentés száma: 3291/90  
(22) A bejelentés napja: 1990. 06. 01.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
360 658 1989. 06. 01. US

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**A 61 K 31/505**

(40) A közzététel napja: 1991. 01. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1992. 07. 28. SZKV 92/07

(72) Feltalálók:

Boissard, Christopher G., Northford, Connecticut (US)  
Taylor, Duncan P., Middletown, Connecticut (US)  
Eison, Michael S., Avon, Connecticut (US)

(73) Szabadalmas:

Bristol-Myers Squibb Co., New York,  
New York (US)

(54)

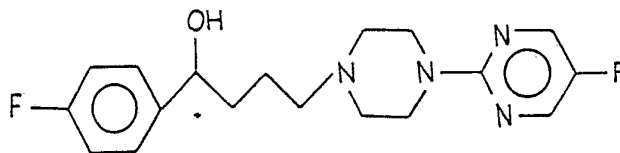
**Eljárás pirimidinil-piperazin-származékot tartalmazó,  
az agyi vérelégtelenség kezelésére alkalmazható  
gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új, az agyi vérelégtelenség (agyi iszkémia) megelőzésére vagy gyógykezelésére alkalmazható, (I) képletű 4-[4-(5-fluor-2-pirimidinil)-1-piperazinil]-1-(4-fluor-fenil)-1-butanolt tartalmazó gyógyászati készítmények előállítása.

Az (I) képletű hatóanyagot vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját vagy hidrátját a

gyógyszerkészítésben szokásos vivő-, hígító és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve az agysejtek vérelégtelenségtől való megvédésére és az agyi vérelégtelenség és ezzel összefüggő egyéb kóros állapotok, mint iszkémiás rohamok, görcsök vagy agyi oxigénhiány gyógykezelésére alkalmas készítménnyé alakítják.



(I)

A találmány tárgya eljárás új, az agyi vérelégtelenség (agyi iszkémia, agyi vérszegénység) kezelésére alkalmazható gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány azon az új felismerésünkön alapszik, hogy az ismert, antipszichotikus hatású, (I) képletű 4-[4-(5-fluor-2-pirimidinil)-1-piperazinil]-1-(4-fluor-fenil)-1-butanol, valamint a gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói és hidrátjai az agysejtek vérelégtelenségtől (agyi iszke-miától) történő megvédésére és az agyi iszkémia kezelésére alkalmazhatók.

Az (I) képletű – BMY 14 802 vagy MJ 14 802 kódjelfű – vegyület szintézisét és antipszichotikus hatását a 4 605 655 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertették.

Ennek alapján a találmány új, hatóanyagként az (I) képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóit vagy hidrátjait tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik.

E gyógyászati készítményeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és egyéb segédanyagokkal összekeverve agyi vérelégtelenség (agyi iszkémia, agyi vérszegénység) kezelésére alkalmazható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

Az „ismert módon előállított” kifejezés a találmány elsőbbségi napja előtt publikált eljárásokra vonatkozik.

Az agysejtek az iszkémia (elégtelen vérellátás) következtében különösen könnyen károsodnak. Az agyi iszkémia és az ennek következtében jelentkező hiányos agyi oxigénellátás sérülésből vagy betegségből eredhet, és rövid, átmeneti időtartamtól hosszú időtartamig terjedhet (például agyvérzés esetében vagy szív-megállás következtében). Az agyi iszke-miával kapcsolatosan fellépő kóros állapot az iszke-miás agyi érbetegség; ez általában olyan kóros állapotokra vonatkozik, amelyek agyterületek elégtelen vérellátásának, és ennek következtében nem kielégítő oxigénellátásának a következményei.

Az iszke-miás agyi érbetegség két fő megnyilvánulása: görcsök (görcsrohamok) és agyvérzés. Az agyere-k elégtelen vérellátásának (azaz az agyi vérkeringés elégtelenségének) számos oka lehet, ezek közül a leggyakrabban az alábbiak fordulnak elő:

- Ateroszklerózis: a legáltalánosabban előforduló kórtényező, amely akár hemodinámiás, akár trombózis-embóliás mechanizmusokkal állhat kapcsolatban;
- magas vérnyomás, amely károsíthatja a szív-működést és/vagy az agyi keringést is befolyásolhatja;
- szívbetegségek, például a szív ritmuszavarai, krónikus szívelégtelenség, szívizominfarktus;
- hematológiai megbetegedések, például a vér viszkozitásának növekedése vagy más káros vér-elváltozások;
- artériagyulladás, azaz a koponyán belüli artériák gyulladása, amely akár fertőző, akár nem fertőző eredetű lehet;

– koponyasérülések, például olyan sérülések, amelyek károsítják az agyi vérellátást, vagy megváltoztatják (befolyásolják) az agyi vérkeringését; valamint

– érgörcs, aminek során az erek görcsös összehúzódása következtében a véráramlás csökken.

Az agyere-k iszke-miája (elégtelen vérellátása) következtében különböző, klinikailag kóros állapotok lépnek fel. Az ilyen zavarok az átmeneti iszke-miás rohamoktól egészen a huzamos ideig tartó, munkaképtelenséget előidéző agyvérzésig terjedhetnek. Az átmeneti iszke-miás rohamok rövid (általában egy óránál rövidebb) ideig tartó állapotok, amelyeket a retina, nyaki verőér és agyalapi verőerek keringésével kapcsolatos tünetek jellemeznek. Ezek a tünetek arra utalnak, hogy az agyvérzés fellépésének a veszélye igen nagy, s ez utóbbi súlyos, huzamosabb időn át tartó betegség. Az agyvérzés – amelyet „agyi krízisnek” is neveznek – általában agyi infarktus vagy agyi érgörcs által előidézett, hirtelen apoplexiás roham, amelyet legtöbbször bénulási tünetek jellemeznek. Az agyvérzést közvetlenül követő 72 óra kritikus időszak, mert az agyi károsodás bizonyos mértékig visszafordítható (reverzibilis) lehet, ha az agyi oxigénhiányos (anoxiás) állapota enyhíthető. Ha az agysejtek agyvérzés, szívroham vagy más ok következtében nem jutnak oxigénhez, akkor a fellépő idegkárosodás megfordíthatatlanná (irreverzibilissé) és lényegében kezelhetetlenné válik.

A jelen találmány egyik célja olyan gyógyászati készítmény előállítása, amelynek segítségével az iszke-mia által előidézett idegsejtkárosodás megelőzhető. Az agyvérzés és agyi iszkémia kezelésére jelenleg ismert és alkalmazott módszerek szükségszerűen az oxigénhiány (hipoxia) megelőzésére, valamint a kielégítő vérkeringés visszaállítására irányulnak. Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan elfogadott módszer, amely iszke-miás körülményeknek kitett agysejtek védelmére alkalmas.

A heveny agyvérzéses állapotok kezelésére, a jelentős, visszamaradó neurológiai károsodások megelőzésére különböző terápiás módszereket alkalmaznak. E kezelési módszerek során például a következő típusú hatóanyagokat alkalmazták: értágítókat, így papaverint, proztaciklint és pentoxifillint; hemodilúciós (a vért hígító) hatóanyagokat, trombolitikus (trombusoldó) anyagokat, így a szöveti plazminogén-aktivátort (rövidítve: TPA) és kalcium-csatornagátlókat; valamint antikoaguláns hatású vegyületeket, így a heparint és a warfarint. Az átmeneti iszke-miás rohamokat általában antikoagulánsokkal, aggregációt gátló vegyületekkel, például aspirinnel kezelik.

Mindeddig azonban nem áll rendelkezésre hatásos, elfogadott kezelési mód, amely terápiásan és/vagy profilaktikusan alkalmazható az iszke-miás zavarok által előidézett agysejtkárosodás erőlyes csökkentésére. A jelen találmány egyik célja olyan kezelési mód biztosítása, amelynek segítségével az agysejtek az iszke-mia előidézte károsodásokkal szemben megvédhetők.

Számos vegyületet ismertettek, amelyekről közölték, hogy anoxiás (oxigénhiányban szenvedő) agysej-

tek potenciális (feltételezett) védőanyagaiként vizsgálat alatt állnak.

Az MK-801 kódjelű, (II) képletű kísérleti hatóanyagot jelenleg vizsgálják, hogy az idegsejtek iszkémia okozta károsodását korlátozó hatását megállapítsák [Science, 235, 632 (1987)].

Közölték, hogy a dextrometorfán – egy nem narkotikus jellegű köhögéscsillapító szer – és a ketamin is képesek az agysejtek megvédésére anoxiás körülmények között [lásd: Simon, a következő helyen: „Frontiers in Excitatory Amino Acid Research”, 639–644. old., kiadó Alan R. Liss, Inc. (1988)].

Gotti és munkatársai közölték [J. Pharm. Exp. Ther. 247, 1211 (1988)], hogy a (III) képletű ifenprodil és néhány származéka állatkísérletekben az agyvérzés és agyi infarktus által károsított szövetek regenerálására képes. Wauguier és munkatársai közölték [Drug Development Research 8, 373 (1986)], hogy az R 58 735 kódjelű, (IV) képletű sabeluzol görcsgátló sajátságokkal rendelkező, hatásos hipoxia elleni hatóanyag.

Gaudillierre és munkatársai az 1987 decemberében engedélyezett 4 711 899 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban az ifenprodil típusú vegyületekhez szerkezetileg hasonló, anoxia elleni hatású 2-(4-benzoil-1-piperidinil)-1-(fenil-alkanol)-származékokat ismertettek.

A J. Pharm. Exp. Ther. 239, 124–131 (1986) és 244, 410–416 (1988), a Drug. Dev. Res. 12, 53–62 (1988) és az Eur. J. Pharmacol. 160, 149–153 (1989) közlemények ismertetik az (I) képletű BMY 14 802 vegyület neuroleptikus, antipszichotikus, anxiolitikus és antiagresszív hatását.

Mindeddig azonban nem javasolták olyan, hatóanyagként a BMY 14 802 vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmény előállítását, amely az agysejteket az iszkémiával szemben hatásosan védené vagy az agyi iszkémia gyógykezelésére alkalmas lenne, mert e vegyület ilyen hatása nem volt ismeretes.

Mindezek alapján a jelen találmány olyan gyógyászati készítmények kidolgozására irányul, amelyek alkalmazásával az agysejtek, különösen az idegsejtek az agyvérzésből és más agyi traumákból eredő iszkémia hatásai ellen – amelyek olyan klinikai állapotokhoz vezetnek, mint például bénulás, beszédképtelenség és (görcsös) rohamok – megvédhetők, és egyes degeneratív agyi folyamatok kezelhetők. E kezelési módszer szerint úgy járunk el, hogy az (I) képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen savaddíciós sóját és/vagy hidrátját adagoljuk egy ilyen kezelésre szoruló emlősnek (beleértve az embert is).

Ha az agyszövet környezete iszkémiássá (vérrel elégtelenül ellátottá) válik, akkor ez degeneratív jellegű anoxiás folyamathoz vezet, s ennek az eredménye az agyvelő károsodása. Becslések szerint az Egyesült Államokban évente 500 000 egyén szenved el az első agyvérzést. Közvetlenül az agyvérzés bekövetkezése után alig lehet azonnal tenni valamit. A becslések szerint minden 100 beteg közül, aki az agyvérzést túléli, csak körülbelül 10 egyén nyeri vissza teljes mértékben

normális agyműködését, 40 egyén enyhe károsodást, további 40 mérsékelt károsodást szenved, és 10 egyén olyan súlyosan károsodik, hogy kórházi ellátást igényel. A gyakorló orvosok számára rendkívül értékes lehet olyan hatóanyag, amelynek segítségével az agysejtek az iszkémiából eredő, degeneratív anoxiás következményektől kezeléssel vagy megelőzéssel megvédhetők. Jelenleg nincs ilyen, klinikai alkalmazás céljára elfogadott hatóanyag; és a jelenleg alkalmazott terápiás eljárások főként az agyi vérkeringés elősegítésére és helyreállítására irányulnak.

A jelen találmány azon a felismerésünkön alapul, hogy az (I) képletű, BMY 14 802 kódjelű vegyület egyes farmakológiai vizsgálatok során, bizonyos állatmodelleken – amelyeket hatóanyagoknak agyi iszkémiára és annak következményeire kifejtett hatásai igazolására alkalmaznak – hatásosnak bizonyult. Konkrétan a BMY 14 802 vegyület adagolása a következő eredményekkel járt:

- Felemelte az N-metil-D-aszparaginsav (rövidítve: NMDA) által előidézett görcs küszöbértékét; ismert, hogy az NMDA izgató hatású aminosav, amely az agyban a glutamát-receptorok egyik altípusát aktiválja. Úgy vélik, hogy az izgató (excitáló) jellegű glutamát, mint neurotranszmitter az iszkémia bekövetkezése után toxikusan hat az idegsejtekre.
- Védőhatást fejtett ki patkányokon hipoxiával előidézett pusztulás ellen.
- Antagonizálta az acetil-kolin NMDA-val kiváltott felszabadulását.

A fenti adatok együttesen igazolják, hogy az (I) képletű BMY 14 802 jelű vegyület kedvezően alkalmazható mind megelőző, mind terápiás kezelésre agysejtek iszkémiás degeneratív folyamatoktól való megvédése és megmentése céljából. Ebben a vonatkozásban az (I) képletű vegyület jelentős előnyt biztosít az iszkémia előidézte agyi károsodások kezelésére a mindeddig ismert hatóanyagokkal szemben.

- Az (I) képletű vegyülettel kapott vizsgálati eredmények arra utalnak, hogy e hatóanyag számos specifikus klinikai célra alkalmazható, ahol az agysejtekre kifejtett, iszkémiától védő hatás nagyon kívánatos. Ennek alapján javasolt az (I) képletű vegyület alkalmazása iszkémiás rohamokban, agyvérzés esetén, többszörös infarktusból eredő elmeengesség esetében görcsök – beleértve egyes epilepsziás típusú görcsök – kezelésére, hipoglikémia (alacsony vércukorszint) kezelésére műtét előtti kezelés céljára, anoxia kivédésére, például szívbetegek, így szívizominfarktus, krónikus szívelégtelenség által előidézett anoxia kezelésére, fulladásos rohamok kezelésére, valamint agysérülések és agyi traumák kezelésére. Mivel az (I) képletű vegyület képes meggátolni az NMDA-előidézte acetil-kolin-felszabadulást, lehetségesnek látszik, hogy az (I) képletű vegyület alkalmas az anoxiával kapcsolatos idegsejt-degeneráló anyagok, például az ingerlő hatású aminosavak, azaz glutamin- és aszparaginsav felszabadulásának meggátolására. Javasolható továbbá az (I) képletű vegyület alkalmazása egyes agyi degenerációs be-

tegségek, például az Alzheimer-betegség, Parkinson-kór, Huntington-betegség, kisagyhídi (olivopontocerebelláris) atrófia és az amiotróf laterális szklerózis kezelésére is. Általánosságban véve az (I) képletű, BMY 14 802 kódjelű vegyület hasznos lehet olyan agyi zavarok kezelése során, amelyek kóreredete, illetve kórokai között iszkémia és/vagy az anoxia által előidézett következményes neurodegeneratív utóhatások szerepelnek. Az ilyen alkalmazási lehetőségek az orvosi területen jártas szakemberek számára jól ismertek.

Az (I) képletű vegyület klinikai felhasználásának megfelelő példája a hatóanyag alkalmazása görcsök (görcsrohamok) kezelésére. A görcsök (görcsrohamok) és egyes epilepsziás rohamok oxigénhiány (anoxia), agyi érbetegségek, idegsejt-degenerációs folyamatok, koponyasérülés vagy trauma következtében léphetnek fel. Ezek részletesebb leírása található a következő helyen: „Drug Evaluation”, 6. kiadás, Amerikai Orvosok Társasága, kiadó W. B. Saunders Co., Phil. Pa. 169–176 old.

Az iszkémiás megbetegedések – amint fentebb már említettük – az agy elégtelen vérellátásával függnek össze, ami a különböző agyterületek hiányos oxigénellátását eredményezi és az idegsejtek tartós károsodására vezethet. Ilyen neurodegeneratív hatást a leírásunkban fentebb említett egyéb okok mellett az izgató hatású aminosavak is okozhatnak, mert ezekről, mint a glutaminsavról, aszparaginsavról és származékaikról, különösen az N-metil-D-aszparaginsavról (NMDA) ismeretes, hogy neurotoxikus hatásuk is van. Ezek az aminosavak széles körben oszlanak el az agyban és így a neurotransmisszió útján hozzájárulnak a neurotoxikus hatáshoz, amely az említett neurodegeneratív állapotok kialakulásához vezet.

B. Gotti és munkatársai J. Pharm. Exp. Ther. 247, 1211–1221 (1988) rámutattak arra, hogy az NMDA antagonizálása a neurodegeneratív hatás analóg mechanizmusa és a kísérleti tapasztalatok alapján az iszkémiás állapotokat előidéző egyéb behatásokkal szembeni védőhatást is bizonyít. A Gotti és munkatársai által leírt ilyen hatású vegyületek kémiai szerkezet szempontjából nem rokonok az (I) képletű vegyülettel, emellett az (I) képletű vegyület ismert farmakológiai tulajdonságai alapján sem volt előre látható, hogy ennek a vegyületnek NMDA antagonizáló, illetőleg az iszkémiás állapotok ellen védő vagy azokat gyógyító hatása lenne.

A találmány szerint előállított készítménnyel a kezelést lényegében úgy végezzük, hogy az (I) képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen savaddíciós sóját és/vagy hidrátját tartalmazó készítményt adjuk be az iszkémiában szenvedő vagy iszkémia által veszélyeztetett emlőállatnak vagy embernek.

Az (I) képletű vegyületet, gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóit, valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítását és adagolását a 4 605 655 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti; e leírás ez irányú adatait e bejelentésünkbe hivatkozásként beépítjük.

Ennek megfelelően a találmány szerinti eljárás olyan gyógyászati készítmények előállítására is vonatkozik, amelyek hatóanyagként az (I) képletű vegyület valamelyik enantiomer alakját vagy ezeknek az enantiomereknek a keverékét tartalmazzák.

Jóllehet az (I) képletű vegyület adagját és adagolási időrendjét minden egyes esetben gondosan be kell állítani a hivatási gyakorlat tapasztalatai alapján, valamint a hatóanyag befogadójának kora, testtömege és kórállapota, továbbá az adagolás módjának, az iszkémia jellegének és mértékének a figyelembevételével, általában a napi adag a körülményektől függően 0,1 g-tól 10 g-ig, előnyösen 0,5 g-tól 5 g-ig terjed, ha orális adagolást alkalmazunk. Egyes esetekben megfelelő terápiás hatást érhetünk el alacsonyabb adagok alkalmazásával, más esetekben viszont magasabb dózisok lehetnek szükségesek. A klinikai farmakológiában jártas szakemberek számára nyilvánvaló, hogy az (I) képletű vegyület fentebb meghatározott napi adagja egyszerre vagy több részletben adható, aminek során a tapasztalt gyakorló orvos gyógyító hivatásához elengedhetetlenül szükséges alapelveket kell figyelembe venni.

A „szisztémás adagolás” e leírásunkban orális, nyelvatti, ornyálkahártyán át történő (nazális), bőrön át történő (transzdermális), rektális, intramuszkuláris, intravénás, intraventrikuláris (agykamrában történő), gerincvelőben történő, valamint szubkután adagolási módot jelent. Általában várható, hogy ha az (I) képletű vegyületet tartalmazó készítményt orálisan adagoljuk, akkor némileg több hatóanyag adagolása szükséges, mint abban az esetben, ha azonos hatást parenterális úton adott készítménnyel óhajtunk elérni.

A megfelelő klinikai gyakorlat szerint előnyös a találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítményeket olyan mennyiségben adagolni, hogy az (I) képletű vegyület így elért koncentrációja hatásos és kedvező választ váltson ki káros mellékhatások előidézése nélkül.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítmények az (I) képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen savaddíciós sóját vagy hidrátját az iszkémiával szemben védő hatású mennyiségben, gyógyászati szempontból elfogadható vívőanyaggal összekeverve tartalmazzák. E gyógyászati készítmények hatóanyagtartalma például 0,5%-tól 95%-ig terjedhet. Vívőanyagként egy vagy több szilárd, félszilárd vagy folyékony hígítószer, töltőanyagot és formálási adalékanyagot alkalmazunk, amelyeknek nem toxikusnak, közömböseknek és gyógyászati szempontból elfogadhatóknak kell lenniük. E gyógyászati készítményeket előnyösen az adagolási egység alakjában, azaz fizikailag különálló, a hatóanyagot a dózisnak vagy a dózis törtrészének vagy többszörösének megfelelő, előre meghatározott mennyiségben tartalmazó egységek alakjában állítjuk elő. Az általános gyakorlatnak megfelelően ezek az adagolási egységek az egyszeri adagot, vagy annak felét, harmadát vagy annál kisebb törtrészét tartalmazzák. Az egyszeri adagot tartalmazó készítmény a hatóanyagot előnyösen olyan meny-

nyiségben tartalmazza, amely adagolás után a kívánt terápiás hatást idézi elő. Eljárhatunk azonban úgy is, hogy – az előre meghatározott adagolási rend szerint – a napi adag felét, harmadrészét vagy ennél kisebb törtörését napi két, három vagy ennél több alkalommal adagoljuk.

A találmány szerint előállított gyógyászati készítmények az (I) képletű vegyületen kívül más gyógyászati hatású anyagokat is tartalmazhatnak, szinergetikus hatású kombinációk előállítása azonban nem képezi a találmány tárgyát.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények adagolási egységeként előnyösen 0,1–1 g hatóanyagot tartalmaznak. E készítményeket előnyösen tabletták, kapszulák, porok, vizes vagy olajos szuszpenziók, szirupok, elixírek és vizes oldatok alakjában állítjuk elő. Orális adagolás céljára előnyösen alkalmazhatók a tabletták és a kapszulák, amelyek a szokásos vivőanyagokat – kötőanyagokat is – [például szirupot, akácmézzgát, zselatint, szorbitot, tragakantamézzgát vagy poli(vinil-pirrolidon)-t], továbbá töltőanyagokat (például laktózt, cukrot, kukoricakeményítőt, kalcium-foszfátot, szorbitot vagy glicint), kenőanyagokat (például magnézium-sztearátot, talkumot, polietilénlikolt vagy szilikagélt), a szétesést elősegítő anyagokat (például keményítőt), valamint nedvesítőszereket (például nátrium-lauril-szulfátot) tartalmazhatnak.

Parenterális adagolás céljára az (I) képletű vegyület szokásos, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagokkal készült oldatait vagy szuszpenzióit használjuk, például intravénás injekció előállítására vizes oldatot, intramuszkuláris injekció készítésére olajos szuszpenziót alkalmazhatunk. Ilyen típusú, megfelelően átlátszó, stabilis, parenterális adagolásra alkalmazható készítményeket kapunk például úgy, hogy körülbelül 0,1–10 tömeg% (I) képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamely sóját vagy hidrátját vízben, vagy többértékű alifás alkoholt, például glicerint vagy propilénlikolt tartalmazó, vagy polietilénlikolt vagy a fentiek keverékét tartalmazó vivőanyagban oldjuk. A polietilénlikolok nem illékony, általában folyékony keverékek, amelyek mind vízben, mind szerves folyadékokban oldódnak, molekulatömegük körülbelül 200 és 1500 között van.

Ha a készítményt ornyáلكահարդյան át történő (nazális) adagolás céljára állítjuk elő, akkor az (I) képletű vegyületet olyan komponenseket tartalmazó gyógyászati készítménnyé alakítjuk, amelyek a hatóanyag ornyáلكահարդյան át végbemenő áthatolását elősegítik. E célra a készítmények előállításához általában az (I) képletű bázis zsírsavakkal alkotott sóit alkalmazzuk; ezek előállítása és felhasználása a gyógyszerészet terén jártas szakember számára jól ismert.

A találmányt az alábbi, nem korlátozó jellegű példákban részletesen ismertetjük. E példákban az (I) képletű hatóanyagot hidrokloridsója alakjában alkalmazzuk.

### 1. példa

Az (I) képletű vegyület N-metil-D-aszparaginsavval előidézett görcsökre kifejtett gátló hatása (antagonizáló hatás)

5 Egerekből álló csoportokat szubkután úton 20 mg/testtömeg-kg (a következőkben röviden: mg/kg) mennyiségű (I) képletű vegyület hidrokloridjával előkezelünk, vagy előkezelést nem végeztünk. 15 perc eltelte után az állatcsoportokat intraperitoneálisan különböző mennyiségekben NMDA-val kezeljük, majd meghatároztuk az NMDA-val kiváltott görcsökre vonatkozó ED<sub>50</sub> értéket. Az (I) képletű vegyület hidrokloridjával végzett előkezelés az NMDA ED<sub>50</sub> értékét 98 mg/kg-ról 143 mg/kg-ra növelte.

### 2. példa

Az (I) képletű vegyület védőhatása az oxigénhiánnyal (hipoxiával) előidézett halállal szemben

20 Patkányokból álló csoportokat intraperitoneálisan vízzel vagy a különböző mennyiségekben vett hatóanyag oldatával kezelünk meghatározott időpontokban, majd az állatokat 1 percig 100% nitrogént tartalmazó környezetbe helyeztük. Az 1 perces tartózkodás a nitrogénatmoszférában valamennyi olyan állatot elpusztította, amelyek csak vivőanyagot kaptak. Ha a nitrogénatmoszférában való tartózkodás előtt 15 perccel az állatokat 25 mg/kg hatóanyaggal kezeltük, akkor ez 8 állat közül 3-at megvédett a pusztulástól; ha a kezelést 50 mg/kg hatóanyaggal végeztük, akkor egyetlen állat sem pusztult el. Ha az előkezelés és a nitrogénatmoszférában való tartózkodás közötti időszaktól 30 percre növeltük, akkor 25 mg/kg hatóanyaggal végzett előkezelés 8 állat közül 4-et, 50 mg/kg hatóanyaggal végzett kezelés 8 állat közül 3-at védett meg a pusztulástól. Ha az előkezelés és a nitrogénatmoszférában való tartózkodás közötti intervallumot 60 percre hosszabbítottuk, akkor 50 mg/kg hatóanyaggal végzett előkezelés 8 állat közül csak 2 állatot védett meg a pusztulástól, és 25 mg/kg-mal végzett előkezelésnek nem volt védőhatása.

### 3. példa

Az (I) képletű vegyület gátló (antagonizáló) hatása az acetil-kolin N-metil-D-aszparaginsavval kiváltott felszabadulására

45 Patkány striatumából vett agyszövetseleteket triciált kolinnal előterheltünk, majd mértük a triciált acetil-kolin NMDA-val kiváltott felszabadulását az (I) képletű vegyület hidrokloridjának jelenlétében, illetve anélkül. Megfigyeltük, hogy 0,5 mM NMDA-val kiváltott acetil-kolin-felszabadulás 50 μM (I) képletű vegyület hidrokloridjának hatására jelentősen csökkent.

50 A fenti példákban az a következtetés vonható le, hogy az (I) képletű vegyület profilaktikusan (megelőző jelleggel) alkalmazható (a 2. példában leírt nitrogén-hipoxia teszt alapján), vagy terápiásan alkalmazható (az 1. és 3. példa alapján) az oxigénhiánnyal (hipoxiával) előidézett degeneratív elváltozások kezelésére.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként az (I) képletű 4-[4-(5-fluor-2-pirimidinil)-1-piperazinil]-1-(4-fluor-fenil)-1-butanolt vagy ennek gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját vagy hidrátját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított (I) képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját vagy hidrátját vivő, hígító és/vagy egyéb gyógyszerészeti segédanyagokkal összekeverve az agysejteknek agyi vérelégtelenségtől (agyi iszkémiától) való megvédésére és az agyi vérelégtelenség valamint ezzel összefüggő egyéb kóros állapotok gyógykezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját vagy hidrátját az említett segédanyagokkal összekeverve iszkémiás eredetű agyvérzés, görcsrohamok, átmeneti iszkémiás rohamok, alacsony vércukorszint (hipoglikémia), agyi oxigénhiány (anoxia), fulladásszerű rohamok vagy agyi károsodások kezelésére alkalmazható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját vagy hidrátját az említett segédanyagokkal összekeverve iszkémiás eredetű görcsök (görcsrohamok) szisztémás kezelésére alkalmazható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,

hogy az (I) képletű vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját vagy hidrátját az említett segédanyagokkal összekeverve agyi oxigénhiány (anoxia) szisztémás kezelésére alkalmazható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) képletű vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját vagy hidrátját az említett segédanyagokkal összekeverve degenerációs agyi zavarok (kóros állapotok), mint Alzheimer-betegség, Parkinson-kór, Huntington-betegség, a nyúlvelőhídhöz és kisagyhoz tartozó részei strófiája (olivopontocerebrális strófia), valamint az amiotrof laterális szklerózis szisztémás kezelésére alkalmazható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot az Alzheimer-betegség kezelésére szisztémásan alkalmazható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

7. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a Parkinson-kór kezelésére szisztémásan alkalmazható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

8. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a Huntington-betegség kezelésére szisztémásan alkalmazható gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított (I) képletű vegyület gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sójaként az (I) képletű vegyület hidrokloridját alkalmazzuk.

