

1296/92

# KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

0 7 5 1 1

ÉS EZZE TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉ-  
NYEK

ELJÁRÁS OKTAHIDROBENZO[G]KINOLIN-SZÁRMAZÉK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Bejelentő: Sandoz A.G., Bázél, Svájc

A bejelentés napja: 1992. 04. 16.

61011

Elsőbbsége: 1991. 05. 02. (P 41 14 325.6) Németország

## Kivonat

A találmány az (I) képletű  $(-)-(3\beta, 4\alpha, 10a\beta)-1,2,3,4,4a,5,10,10a$ -oktahidro-3-[(2-piridil-tio)-1-metil-6-hidroxibenzo[g]kinolin előállítására, valamint az ezt a vegyületet hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik. Az (I) képletű vegyületet a (II) képletű vegyület ismert eljárásokkal végrehajtott metilezésével állítják elő.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények dopaminerg hatásuknál fogva a Parkinson-kór, szemnyomáscsökkentő hatásuk révén pedig a zöldhályog kezelésére alkalmasak, de használhatók depressziós állapotok megszüntetésére, valamint kokainfüggőség kialakulásának megakadályozására is.

1296/92

275 14

A

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

4296/02

61011

**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**

NSZD, CORD 401/12  
AGIK 31.42

ÉS EZZE TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

ELJÁRÁS OKTAHIDROBENZO[G]KINOLIN-SZÁRMAZÉK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Bejelentő: Sandoz A.G., Bázél, Svájc

Feltalálók: Dr. Peter GULI, Pfeffingen, Svájc

Dr. Rudolf MARKSTEIN, Rheinfelden, Németország

A bejelentés napja: 1992. 04. 16.

Elsőbbsége: 1991. 05. 02. (P 41 14 325.6) Németország

A találmány egy új oktahidro[g]kinolinszermazéknak, a  
(I) képletű  $(-)-3\beta,4\alpha,10\alpha\beta)-1,2,3,4,4a,5,10,10a$ -oktahidro-  
3-[(2-piridil-tio)-metil]-1-metil-6-hidroxi-benzo[g]kinolin-  
74788-2703-PT-fa

nak az előállítására, valamint az ezt a származékot hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményeknek az előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik. Az új oktahidro[g]kino-linszármazékot szabad bázis vagy valamilyen, gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós só formájában állítjuk elő és használjuk fel gyógyszerkészítmények előállítására.

A 77 754 sz. európai szabadalmi leírásban ismertetnek a (I) képletű vegyülethez hasonló szerkezetű vegyületeket, de kifejezetten a (I) képletű vegyületre eddig még nem utaltak a szakirodalomban. Meglepetéssel tapasztaltuk, hogy ennek a vegyületnek olyan hatásspektruma van, amely farmakológiai szempontból különlegesen értékesé teszi.

Találmányunk szerint a (I) képletű vegyületet a (II) képletű vegyület metilezésével állítjuk elő. Az így keletkezett szabad bázisból - ha szükséges - savaddíciós sókat készítünk.

A találmány szerinti eljárást ismert módszerekkel lehet megvalósítani; például formaldehid és nátrium-[tetrahidridoborát] együttes alkalmazásával, ahogy ezt majd az 5. példában ismertetjük. A keletkezett reakcióelegy feldolgozását és az így kapott (I) képletű vegyület tisztítását ismert módszerek alkalmazásával hajthatjuk végre.

A szabad bázisból ismert módon állíthatunk elő savaddíciós sókat, és ugyancsak ismert megoldásokkal készíthetünk a savaddíciós sókból szabad bázist.

A (II) képletű kiindulási vegyületet az 1. reakcióvázlat szerint lehet előállítani a (VII) képletű vegyületből, például olyan módon, ahogy az 1-4. példákban ismertetjük. A (VII)

képletű kiindulási vegyület ismert a szakirodalomból.

A (I) képletű vegyület és ennek fiziológiai szempontból elfogadható savaddíciós sói (a továbbiakban: a találmány szerinti vegyületek) állatokkal végzett kísérletek során értékes farmakológiai hatásokat fejtettek ki, ezért mint gyógyászati hatóanyagokat lehet őket alkalmazni.

A találmány szerinti vegyületek elsősorban in vivo dopaminergiás hatást gyakorolnak a központi idegrendszerre. Ez a hatás ellenoldali körforgásban mutatkozott meg, amikor a találmány szerinti hatóanyagot szájon keresztül 1-20 mg/kg testtömeg dózisban, bőr alá injektálva 0,1-0,3 mg/kg testtömeg dózisban juttattuk be olyan patkányok szervezetébe, amelyek nigrostriatalis dopamin traktusában előzőleg 6-hidroxidopamin beinjektálásával féloldali sérüléseket idéztünk elő [U. Ungerstedt: Acta physiol. scand. Suppl., 367, 69-93 (1973)]. A találmány szerinti vegyületeket ezért dopaminerg hatóanyagokként lehet alkalmazni, például a Parkinson-kór kezelésére.

Ezen túlmenően, a találmány szerinti vegyületek 10-100  $\mu$ M-os koncentrációban alkalmazva nyulaknál csökkentik a belső szemnyomást. Ezt a következőképpen igazoljuk: mintegy két és fél kilós hím nyulakat úgy rögzítünk a ketrecükben, hogy a fejük szabadon maradjon. A vizsgálat tárgyát képező vegyületekből készített oldatokat az állatok jobb szemébe, a placebo-oldatokat az állatok bal szemébe cseppentjük mintegy 40  $\mu$ l - két csepp - mennyiségben, miután a szemeket előzőleg érzéstelenítettük 0,4 m% novezint és 0,05 m% fluoreszceint tartalmazó oldat alkalmazásával, majd a becseppentés után

különböző idők - 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 és 240 perc - elteltével meghatározzuk a belső szemnyomást a Goldberg-féle applanációs tonométer segítségével. A mérések tanúsága szerint a találmány szerinti vegyületeket eredményesen lehet alkalmazni zöldhályog kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek 10-100 mg/kg testtömeg dózisban szájon keresztül alkalmazva a "behavioural despair test" [R.D. Porsolt és munkatársai: Arch. Int. Pharmacodyn. 229, 327-336 (1977)] szerint is aktívnak mutatkoztak, ezért depresszió ellen is alkalmazhatók.

Mindezeken túlmenően a találmány szerinti vegyületek gátlják a kokainfüggőség kialakulását, ha 0,1-10 mg/testtömeg dózisban szájon keresztül juttatjuk be őket olyan majmokba, amelyek a kábítószerhez a berlini Psychopharmacologia c. folyóiratban [16, 30-48 (1969)] leírt módon jutnak. A találmány szerinti vegyületeket ezért a kokain-függőség megelőzésére, csökkentésére, megszüntetésére vagy a kokainelvonást követően a függőség ismételt kialakulásának megakadályozását célzó kezelésre lehet alkalmazni.

Mindezekhez a gyógykezelésekhez a javallott napi dózis mintegy 1-100 mg/kg testtömeg, célszerűen 10-80 mg/kg testtömeg a találmány szerinti vegyületekből, amelyeket megfelelő módon, például napi négy részadagban juttatunk be a szervezetbe.

A találmány szerinti vegyületeket bármilyen szokásos módon adagolhatjuk, például szájon keresztül egyebek között tabletták vagy kapszulák formájában, illetve parenterálisan, például injekciós oldatok vagy szuszpenziók formájában.

Zöldhályog kezelése esetén a találmány szerinti vegyületeket célszerűen helyileg alkalmazzuk, mégpedig úgy, hogy a szemre mintegy 0,002-0,02 %-os szemgyógyászati oldatot juttatunk.

Mint már említettük, a találmány vonatkozik olyan gyógyszerkészítmények előállítására is, amelyek hatóanyagként találmány szerinti vegyületeket tartalmaznak. Ezeket a készítményeket szokásos módon lehet előállítani: a (I) képletű vegyületet összekeverjük legalább egy, a gyógyszeriparban szokásosan alkalmazott hordozó- vagy hígítóanyaggal.

A következő példákban - amelyek közül az első négy a kiindulási anyagok, az 5. pedig az (I) képletű vegyület előállítását ismerteti - az összes hőmérsékletet helyesbítés nélkül, Celsius-fokokban adjuk meg.

1. példa: (±)-(3β,4α,10aβ)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-okta-  
hidro-3-[(2-piridil-tio)-metil]-1,6-dimetoxi-  
benzo[g]kinolin előállítása

200 ml dimetil-formamidban feloldottunk 11 g (30,9 mM) (±)-(3β,4α,10aβ)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahidro-3-(metil-oxi-metil)-1,6-dimetoxi-benzo[g]kinolint és 11 g (100 mM) 2-merkaptó-piridint, majd az így kapott oldatot 10-15 °C-on elegyítettük 41 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldattal, és a reakcióelegyet 20 óra hosszat kevertettük szobahőmérsékleten. A keletkezett szuszpenziót rotációs bepárlóban töményítettük, majd összekevertük vízzel. Metilén-kloriddal végzett extrahálást követően a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítottuk, majd szűrtük és bepároltuk. A maradékot ezt köve-

tően kromatografálással tisztítottuk szilikagélen, 3 v% etanol tartalmazó metilén-klorid eluálószer alkalmazásával. Ilyen módon 5,6 g mennyiségben, 49 %-os hozammal kaptuk a cím szerinti vegyületet.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 0,94 (q, J = 12 Hz, H-C<sub>9ax</sub>),  
2,74 (dd, J<sub>1</sub> = 12 Hz, J<sub>2</sub> = 18 Hz, H-C<sub>5ax</sub>), 3,61 (s, N-OCH<sub>3</sub>),  
3,8 (s, C-OCH<sub>3</sub>).

2. példa: (±)-(3β,4α,10aβ)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-okta-  
hidro-3-[(2-piridil-tio)-metil]-6-metoxi-ben-  
zo[g]-kinolin előállítás

55 ml vízből és 110 ml ecetsavból készített oldatban az 1. példa szerint előállított vegyületből 10 g-ot (27 mM-t), továbbá 37,8 g (570 mM) cinket szuszpendáltunk, majd a keletkezett szuszpenziót 20 óra hosszat kevertettük szobahőmérsékleten. Ezt követően a szuszpenziót átszűrtük Hyflo-n, bepároltuk, a pH-ját beállítottuk 7-8-ra 2 n nátrium-hidroxid oldattal, majd metilén-kloridos extrahálást végeztünk. Nátrium-szulfát feletti szárítás, szűrés és rotációs bepárlóban végrehajtott bepárlás után sárga színű olaj formájában 8 g nyersterméket kaptunk, amelyet szilikagélen kromatografáltunk 2,5 v% metanol tartalmazó metilén-klorid eluálószer felhasználásával. Ilyen módon 4,6 g mennyiségben, 50 %-os hozammal kaptuk sárgás olaj formájában a cím szerinti terméket.

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz): 1,03 (q, J= 12 Hz, H-C<sub>9ax</sub>),  
2,67 (t, J = 12, H-C<sub>5ax</sub>), 2,88

(b, N-H), 3,8 (s, C-OCH<sub>3</sub>).

3. példa: (-)-(3 $\beta$ ,4 $\alpha$ ,10 $\alpha$ )-1,2,3,4,4a,5,10,10a-okta-  
hidro-3-[(2-piridil-tio)-metil]-6-metoxi-ben-  
zo[g]-kinolin előállítása

A racemát megbontása érdekében a 2. példa szerint kapott racém szekunder amint (-)-kamfánsav-klorid alkalmazásával a két diasztereomer amiddá alakítottuk, amelyeket frakcionált kristályosítással különítettünk el a diizopropil-étertől. A két diasztereomer amid forgatóképességi értékei kloroformban a következők:  $[\alpha]_D^{20} = -108^\circ$  és  $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$ .

Az amidhidrolízis végrehajtása céljából a  $-108^\circ$  fajlagos forgatóképességű amiddból 3,4 g-ot (6,5 mM-t) 135 ml koncentrált sósavban kevertettünk 105 °C-on 16 óra hosszat, majd az elegyet vízzel hígítottuk, 10 °C-on semlegesítettük 10 n nátrium-hidroxid-oldattal, és 10 v% izopropanolt tartalmazó metilén-kloriddal extraháltuk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítottuk, szűrtük, és rotációs bepárlókészülékben bepároltuk. Ilyen módon 2 g nyersterméket kaptunk, amelyet szilikagélen kromatografáltunk, 7 v% metanolt tartalmazó metilén-klorid eluálószer felhasználásával. Az így keletkezett, 1,6 g mennyiségű tiszta enantiomert azonosítás nélkül használtuk fel a továbbiakban.

4. példa: (-)-(3 $\beta$ ,4 $\alpha$ ,10 $\alpha$ )-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahid-  
ro-3-[(2-piridil-tio)-metil]-6-hidroxi-ben-  
zo[g]-kinolin előállítása

A 3. példa szerint előállított tiszta enantiomerből 1,6

g-ot (4,7 mM-t) 14 ml 47 m%-os hidrogén-bromidban kevertettünk 6 óra hosszat 100 °C-on. Az elegyet ezután bepároltuk, a maradékot 2 n nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítettük, és 10 v% izopropanolt tartalmazó metilén-kloriddal extraháltuk. Nátrium-szulfát feletti szárítás, szűrés és bepárlással végzett töményítés után 1,8 g mennyiségben kaptuk meg a nyers hidroxiszármazékot, amelyet szilikagélen kromatografáltunk 7 v% metanolt tartalmazó metilén-klorid eluálószer felhasználásával. Így 1 g mennyiségben kaptuk meg a tiszta hidroxiszármazékot, amelyet azonnal N-metileztünk.

5. példa: (-)-(3 $\beta$ ,4 $\alpha$ ,10 $\alpha$ )-1,2,3,4,4a,5,10,10a-okta-  
hidro-3-[(2-piridil-tio)-metil]-1-metil-6-  
hidroxibenzo[g]kinolin előállítása

80 ml metanolban feloldottunk 1 g-ot (3,06 mM-t) a 4. példa szerint előállított hidroxiszármazékból és 8 ml-t 35 m%-os vizes formaldehidoldatból. Az így kapott elegyet 30 percen át kevertettük szobahőmérsékleten, majd lassan, részletekben 0 °C-on beadagoltunk 2,2 g nátrium-[tetrahidridoborát]-ot. Szobahőmérsékleten 2 órán át végzett kevertetést követően a reakcióelegyet bepároltuk, a maradékot nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítettük, és kloroformos extrahálást hajtottunk végre. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük, és bepárlással töményítettük. Ilyen módon 1 g mennyiségben, 99 %-os hozammal kaptuk a cím szerinti tiszta vegyületet, amelyet acetone és etil-acetát elegyből kikristályosítottunk. Erre a termékre piridinben  $[\alpha]_D^{20} = -162^\circ$  fajlagos forgatóképességi értéket mértünk. Ace-

ton és etil-acetát elegyéből végrehajtott átkristályosítás után a piridinben mért  $[\alpha]_D^{20}$   $-160^\circ$  volt, az olvadáspont pedig  $186-187^\circ \text{C}$ .

## Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) képletű  $(-)-(3\beta,4\alpha,10a\beta)-1,2,3,4,4a,5,10,10a$ -oktahidro-3-[(2-piridil-tio)-metil]-1-metil-6-hidroxi-benzo[g]kinolin.

2. Eljárás az (I) képletű  $(-)-(3\beta,4\alpha,10a\beta)-1,2,3,4,4a,5,10,10a$ -oktahidro-3-[(2-piridil-tio)-metil]-1-metil-6-hidroxi-benzo[g]kinolin előállítására szabad bázis vagy savaddíciós só formájában, azzal j e l l e m e z v e, hogy a (II) képletű vegyületet metilezzük, és az így kapott szabad bázist kívánt esetben valamilyen gyógyászati szempontból elfogadható savval savaddíciós sóvá alakítjuk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e, hogy a szabad bázist állítjuk elő.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e, hogy a szabad bázist sósavval hidrokloridsóvá alakítjuk.

5. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy a 2. igénypont szerint előállított (I) képletű szabad bázist vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját összekeverjük legalább egy, a gyógyszergyártásban szokásosan alkalmazott hordozó- vagy hígítóanyaggal.

Sandoz A.G.

helyett

a meghatalmazott:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

2. hely vagy

R. S.

10.12.2

1296/02

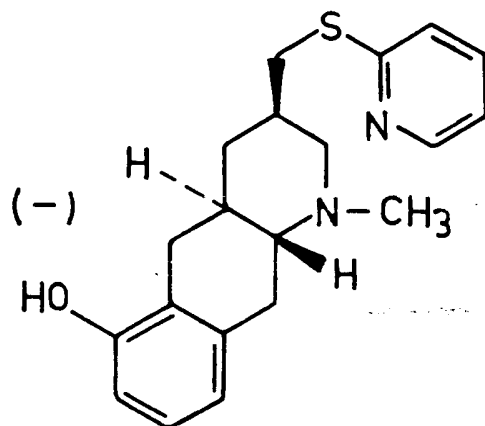
KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

27514

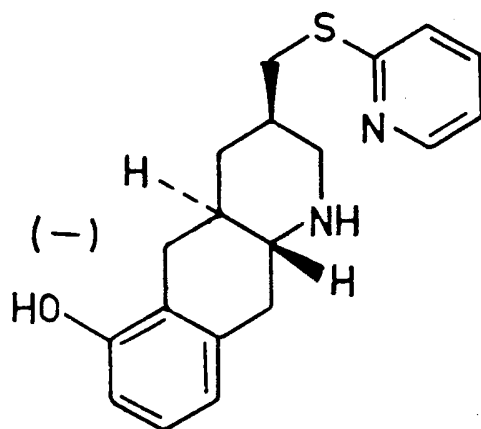
2/1

1/2.

61011



( I )



( II )

Cell

100

## 1.) reakcióvázlat

