

Szubsztituált 4-fenil-6-amino-nikotinsav-származékok**gyógyszerként történő alkalmazása**

BAYER AG., Leverkusen, DE

A bejelentés napja: 1995. 08. 28.

Elsőbbsége: 1994. 08. 29. (P 44 30 638.5) DE

Kivonat

A találmány (I) általános képletű szubsztituált 4-fenil-6-amino-nikotinsav-származékok és ezek sói ~~terápiás~~ alkalmazására vonatkozik, a képletben

- A jelentése 6-10 szénatomos arilcsoport vagy piri-dilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb három azonos vagy különböző nitrocsoporttal, cianocsoporttal, fenilcsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, valamint legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-tio-csoporttal vagy alkoxicssoporttal szubsztituálva lehetnek,
- D jelentése cianocsoport vagy nitrocsoport,
- R¹ jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 8 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,
- R² és R³ jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, valamint legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy acilcsoport.

A találmány kiterjed a fenti vegyületekre, ahol kivételt képez a

6-amino-5-ciano-2-metil-4-fenil-nikotinsav-etil-észter,

6-amino-4-(4-klór-fenil)-5-ciano-2-metil-nikotinsav-etil-észter,

6-amino-5-ciano-2-metil-4-(4-metoxi-fenil)-nikotinsav-
-etil-észter és

6-amino-5-ciano-2-metil-4-(4-nitrofenil)-nikotinsav-etil-észter,

és ezen vegyületek előállítására.

A találmány kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre.

b) 1) Ich habe heute noch einen kleinen
Kontrolltest der 1000-fachverdünnungsergebnisse
durchgeführt.

Helicoverpa (11)

Handwritten signature: *Handwritten signature*

2526/95
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT.

Budapest

**Szubsztituált 4-fenil-6-amino-nikotinsav-származékok
gyógyszerként történő alkalmazása**

BAYER AG., Leverkusen, DE

Feltalálók:

Dr. URBAHNS Klaus, Wuppertal, DE

Dr. GOLDMANN Siegfried, Wuppertal, DE

Dr. HEINE Hans-Georg, Krefeld, DE

Dr. JUNGE Bodo, Wuppertal, DE

Dr. SCHOHE-LOOP Rudolf, Wuppertal, DE

Dr. SOMMERMEYER Henning, Köln, DE

Dr. GLASER Thomas, Overath, DE

Dr. WITTKA Reilinde, Köln, DE

Dr. de VRY Jean-Marie-Viktor, Rösrath, DE

A bejelentés napja: 1995. 08. 28.

Elsőbbsége: 1994. 08. 29. (P 44 30 638.5) DE

82360-1174/SL

A találmány részben ismert szubsztituált 4-fenil-6-amino-nikotinsav-származékokra vonatkozik, amelyek gyógyszerként alkalmazhatók. A találmány kiterjed az új hatóanyagokra és ezek előállítására, valamint a kálium-csatornákat módosító, elsősorban a központi idegrendszer kezelésére alkalmas gyógyszerként történő felhasználásukra.

Az irodalomból (Collec. Czech. Chem. Commun. 56(10), 2175-2182 (1991); Khim. Geterotsikl. Soedin (11), 1504-1508 (1984)) néhány 4-fenil-3-piridin-karbonsav-származék ismert, ezek farmakológiai hatásáról azonban nem tesznek említést.

Azt találtuk, hogy a részben ismert (I) általános képletű szubsztituált 4-fenil-6-amino-nikotinsav-származékok és ezek sói, a képletben

- A jelentése 6-10 szénatomos arilcsoport vagy pirdilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb három azonos vagy különböző nitrocsoporttal, cianocsoporttal, fenilcsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, valamint legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-tio-csoporttal vagy alkoxicssoporttal szubsztituálva lehetnek,
- D jelentése cianocsoport vagy nitrocsoport,
- R¹ jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 8 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,
- R² és R³ jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, valamint legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy acilcsoport,

meglepő módon modulálják a kálium-csatornákat, és így felhasználhatók cerebrális betegségek és sarlósejtes anémia kezelésére.

Sóként előnyösek a fiziológiailag alkalmazható sók. Ezek általában a találmány szerinti vegyületek és szervetlen vagy szerves savak sói. Szervetlen savként előnyösen alkalmazható a sósav, hidrogén-bromid, foszforsav vagy kénsav, míg szerves karbonsavként vagy szulfonsavként előnyösen alkalmazható az ecetsav, maleinsav, fumársav, almasav, citromsav, borkősav, tejsav, benzoésav, metán-szulfonsav, etán-szulfonsav, fenil-szulfonsav, toluol-szulfonsav vagy naftalin-diszulfonsav.

A találmány szerinti vegyületek különböző sztereoizomer formákban fordulhatnak elő, amelyek vagy tükörképi izomerek (enantiomerek) vagy nem-tükörképi izomerek (diasztereomerek). A találmány kiterjed az egyes antipódokra, valamint a racém formákra, és a diasztereomer elegyekre. A racém formák és a diasztereomerek a szokásos módon egységes sztereoizomer komponensekre szétválaszthatók.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és sói a cerebrális betegségek kezelésénél, amelyek képletében

A jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb három azonos vagy különböző nitrocsoporttal, cianocsoporttal, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, fenilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, valamint legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-tio-

-csoporttal vagy alkoxicssoporttal szubsztituálva lehetnek,

D jelentése cianocsoport vagy nitrocsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 6 szén-atomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

R² és R³ jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, valamint legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy acilcsoport.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és ezek sói cerebrális betegségek kezelésénél, amelyek képletében

A jelentése fenilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kettő azonos vagy különböző nitrocsoporttal, cianocsoporttal, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, fenilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, metoxicssoporttal vagy metil-tio-csoporttal szubsztituálva lehet,

D jelentése cianocsoport vagy nitrocsoport,

R¹ jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

R² és R³ jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, valamint legfeljebb 3 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy acilcsoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előre nem látható értékes farmakológiai hatással rendelkez-

nek. Ezek a vegyületek olyan modulátorok, amelyek szelektívek a nagyteljesítményű, kalciumfüggő káliumcsatornákra (BK(Ca)-csatornákra), elsősorban a központi idegrendszerben.

Farmakológiai hatásuk alapján ezek a vegyületek felhasználhatók olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek alkalmasak a központi idegrendszer degeneratív betegségeinek, demencia, így infarktus utáni demencia (MID), primer degeneratív demencia (PDD), előregkori vagy öregkori demencia, Alzheimer-kór, HIV-demencia és más demenciaformák, továbbá Parkinson-kór, izomsorvadásos féloldali sklerózis, sklerózis multiplex kezelésére.

Ezek a hatóanyagok felhasználhatók továbbá az agy öregkori teljesítményzavarainak, agyi pszichoszindróma (az angol Organic Brain Syndrom alapján rövidítve OBS) és öregkori gondolkozási zavarok (az angol age associated memory impairment alapján rövidítve AAMI) kezelésére.

Alkalmasak továbbá agyi átvérzési zavarok, így cerebrális iszkémia, gutaütés, a koponyát vagy az agyat ért trauma és szubarachnoidális vérzés következményeinek megelőzésére és kezelésére.

Felhasználhatók depresszió és pszichózis, például schizofrénia kezelésére. Alkalmasak továbbá a neuroendokrin kiválasztás, így a neurotranszmitter kiválasztás zavarainak és az ezzel összefüggő egészségügyi zavarok, így mánia, alkoholizmus, drogfüggőség, kábítószer mánia és beteges étkezési viselkedések kezelésére. További felhasználási területként említhető a migrén, alvási zavarok és neuropátia kezelésére.

Alkalmasak továbbá fájdalomcsillapítószerként is.

A hatóanyagok felhasználhatók továbbá az immunrendszer, elsősorban a T-limfocita proliferáció zavarainak kezelésére, a simaizomzat, így a méh, húgyhólyag és légutak befolyásolására, és az ezekkel összefüggő betegségek, így asztma és vizeletvisszatartási képtelenség kezelésére, továbbá magas vérnyomás, arrhythmia, angina és diabetesz kezelésére.

A találmány tárgyát képezik továbbá az új (I) általános képletű vegyületek, a képletben

A, D, R^1 - R^3 jelentése a fenti,

ahol kivételt képeznek a következő vegyületek:

6-amino-5-ciano-2-metil-4-fenil-nikotinsav-etil-észter,

6-amino-4-(4-klór-fenil)-5-ciano-2-metil-nikotinsav-
etil-észter,

6-amino-5-ciano-2-metil-4-(4-metoxi-fenil)-nikotinsav-
-etil-észter és

6-amino-5-ciano-2-metil-4-(4-nitrofenil)-nikotinsav-
etil-észter.

A találmány tárgya továbbá eljárás az új (Ia) általános képletű vegyületek és ezek sói előállítására, a képletben a szubsztituensek jelentése az alábbi táblázatban megadott:

X, Y	R ²	R ³	D
4-CF ₃ , H	H	H	NO ₂
2-Cl, 3-Cl	H	H	NO ₂
H, H	H	H	NO ₂
3-Cl, 4-CF ₃	H	H	NO ₂
3-NO ₂ , H	H	H	NO ₂
2-CF ₃ , H	H	H	NO ₂
3-Cl, H	H	H	NO ₂
2-Cl, 3-Cl	H	H	NO ₂
2-Cl, 3-Cl	H	H	NO ₂
4-OCH ₃ , H	H	H	NO ₂
4-CN, H	H	H	NO ₂
3-Cl, H	H	H	NO ₂
2-CF ₃ , 3-H	CO-CH ₃	CO-CH ₃	NO ₂
2-Cl, 3-Cl	CH ₃	H	NO ₂
H, H	CH ₃	H	NO ₂
3-Cl, 4-CF ₃	CH ₃	H	NO ₂
4-CF ₃ , H	CH ₃	H	NO ₂
3-NO ₂ , H	CH ₃	H	NO ₂
2-CF ₃ , H	CH ₃	H	NO ₂
2-Cl, 3-Cl	CO-CH ₃	H	NO ₂
H, H	-CO-CH ₃	H	NO ₂
2-CF ₃ , 3-H	-CO-CH ₃	H	NO ₂
2-Cl, 3-Cl	H	H	CN
3-NO ₂ , H	H	H	CN

X, Y	R ²	R ³	D
H, H	H	H	CN
2-CF ₃ , H	H	H	CN
4-Cl, H	H	H	CN
2-CF ₃ , H	H	H	CN
4-C ₆ H ₅ , H	H	H	CN
2-Cl, 3-Cl	-COCH ₃	H	CN
3-NO ₂ , H	-COCH ₃	H	CN
2-CF ₃ , H	-COCH ₃	H	CN
4-CF ₃ , H	-COCH ₃	H	CN
2-Cl, 3-Cl	CH ₃	H	CN
3-NO ₂ , H	CH ₃	H	CN
2-CF ₃ , H	CH ₃	H	CN
4-Cl, H	CH ₃	H	CN
4-CF ₃ , H	CH ₃	H	CN
H, H	CH ₃	H	CN

Az új (I) általános képletű vegyületek előállításánál során egy (II) általános képletű dihidro-piridin-származékot, a képletben

A, D, R^1 - R^3 jelentése a fenti,

R^4 jelentése hidrogénatom kivételével valamely R^1

és $R^{1'}$ jelentésében megadott csoport,

inert oldószerben szokásos oxidálószerrel, például mangán-dioxiddal oxidálunk,

a kapott vegyületet adott esetben szerves oldószerben és bázis jelenlétében alkilezzük vagy acilezzük, és kívánt esetben az észtert hidrolizáljuk.

A találmány szerinti eljárás az A reakcióvázlattal szemléltethető.

Oldószerként alkalmazható bármely inert szerves oldószer, amely a reakciókörülmények között nem változik. Előnyösen alkalmazhatók az alkoholok, így metanol, etanol, propanol vagy izopropanol, vagy az éterek, így dietil-éter, dioxán, tetrahydrofuran, glikol-dimetil-éter vagy dietilén-glikol-dimetil-éter, valamint acetonitril vagy az amidok, így hexametil-foszforsav-triamid, vagy dimetil-formamid, ecetsav vagy halogénezett szénhidrogének, így metilén-klorid, széntetraklorid, vagy a szénhidrogének, így benzol vagy toluol. Alkalmazhatók továbbá a fenti oldószerek elegyei. Oldószerként előnyösen metilén-kloridot használunk.

Az oxidáció során oldószerként alkalmazható bármely inert szerves oldószer, amely a reakciókörülmények között nem változik. Előnyösen alkalmazhatók az alkoholok, így me-

tanol, etanol, propanol vagy izopropanol, vagy az éterek, így dietil-éter, dioxán, tetrahydrofurán, glikol-dimetil-éter vagy dietilén-glikol-dimetil-éter, valamint acetonitril vagy az amidok, így hexametil-foszforsav-triamid, vagy dimetil-formamid, ecetsav vagy halogénezett szénhidrogének, így metilén-klorid, széntetraklorid, vagy a szénhidrogének, így benzol vagy toluol. Alkalmazhatók továbbá a fenti oldószerek elegyei. Oldószerként előnyösen metilén-kloridot használunk.

Oxidálószerként általában 2,3-diklór-4,5-dicián-p-benzokinont vagy származékát, piridinium-dikromátot, elemi brómot vagy jódot vagy mangán-dioxidot alkalmazunk. Előnyösen használható a mangán-dioxid. Az oxidálószer általában 1-20 mól, előnyösen 1-5 mól mennyiségben alkalmazzuk 1 mól (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

A reakcióhőmérséklet széles határok között változtatható. Általában 10-150 °C közötti, előnyösen 20-100 °C közötti hőmérsékleten végezzük. A reakció megvalósítható légköri nyomáson, de alkalmazhatunk ennél nagyobb vagy kisebb nyomásokat, például 0,5-3 bar nyomást is. Általában légköri nyomáson dolgozunk.

Az alkilezés során oldószerként szintén a szokásos szerves oldószereket használjuk, amelyek a reakciókörülmények között nem változnak. Előnyösen alkalmazhatók az éterek, így dietil-éter, dioxán, tetrahydrofurán vagy glikol-dimetil-éter; a szénhidrogének, így benzol, toluol, xilol, hexán, ciklohexán vagy kőolaj frakciók, a halogénezett szénhidro-

gének, így diklór-metán, triklór-metán, széntetraklorid, diklór-etilén, triklór-etilén vagy klór-benzol, valamint az etil-acetát, trietilamin, piridin, dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, hexametil-foszforsav-triamid, acetonitril, aceton vagy nitrometán. Alkalmazhatók a fenti oldószerek elegyei is. Előnyösen használható a dimetil-formamid.

Bázisként alkalmazható alkálifém-hidrid vagy -alkoholát, például nátrium-hidrid vagy kálium-terc-butilát, továbbá ciklikus amin, így piperidin, dimetil-amino-piridin vagy 1-4 szénatomos alkil-amin, így trietilamin. Előnyösen alkalmazható a nátrium-hidrid.

A reakcióhőmérséklet széles határok között változtatható, általában 10-150 °C közötti, előnyösen 20-100 °C közötti, elsősorban szobahőmérsékleten dolgozunk.

Az alkilezést valamely fent említett oldószerben 0-150 °C közötti, előnyösen szobahőmérséklet és 100 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

A reakció megvalósítható légköri nyomáson, de alkalmazhatunk ennél kisebb vagy nagyobb nyomásokat, például 0,5-3 bar nyomást is. Általában légköri nyomáson dolgozunk.

A bázist általában 1-5 mól, előnyösen 1-2 mól mennyiségben alkalmazzuk 1 mól alkilezendő vegyületre vonatkoztatva.

Az acilezés során bázisként alkalmazhatók szervetlen vagy szerves bázisok. Előnyösen használható az alkálifém-hidroxid, így nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid, alkáliföldfém-hidroxid, így bárium-hidroxid, alkálifém-kar-

bonát, így nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát, alkáli-földfém-karbonát, így kalcium-karbonát, valamint szerves amin, például 1-6 szénatomos trialkil-amin, így trietil-amin, heterociklikus vegyület, így piridin, metil-piperidin, piperidin vagy morfolin. Előnyösen alkalmazható a trietil-amin.

Az acilezés során oldószerként ugyancsak bármely szerves oldószer felhasználható, amely a reakciókörülmények között nem változik. Előnyösen alkalmazhatók az éterek, így dietil-éter, dioxán, tetrahidrofuran vagy glikol-dimetil-éter, a szénhidrogének, így benzol, toluol, xilol, hexán, ciklohexán vagy kőolaj-frakciók, a halogénezett szénhidrogének, így diklór-metán, triklór-metán, széntetraklorid, diklór-etilén, triklór-etilén vagy klór-benzol, továbbá etil-acetát, trietilamin, piridin, dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, hexametil-foszforsav-triamid, acetonitril, aceton vagy nitrometán. Alkalmazhatók a fenti oldószerek elegyei vagy maga az acilezőszer is. Előnyösen használható az ecetsav-anhidrid és piridin.

Az acilezést általában 0-120 °C közötti, előnyösen 30-90 °C közötti hőmérsékleten és légköri nyomáson végezzük.

A karbonsav-észter elszappanosítását a szokásos módon végezzük, amelynek során az észtert inert oldószerben szokásos bázissal kezeljük.

Az elszappanosítás során bázisként bármely szervetlen bázis felhasználható. Előnyösen alkalmazhatók az alkálifém-hidroxidok vagy alkáliföldfém-hidroxidok, így nátrium-hid-

roxid, kálium-hidroxid vagy bárium-hidroxid, valamint az alkálifém-karbonátok, így nátrium-karbonát, kálium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát. Ezen belül előnyös a nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid.

Az elszappanosítás során oldószerként alkalmazható víz vagy valamely, elszappanosításhoz általánosan használható szerves oldószer. Ezekre példaként említhetők az alkoholok, így metanol, etanol, propanol, izopropanol vagy butanol, az éterek, így tetrahidrofurán vagy dioxán, valamint dimetil-formamid vagy dimetil-szulfoxid. Különösen előnyösek az alkoholok, így metanol, etanol, propanol vagy izopropanol. Alkalmazhatók továbbá a fenti oldószerek elegyei is.

Az elszappanosítást általában 0-100 °C közötti, előnyösen 20-80 °C közötti hőmérsékleten végezzük. Az elszappanosítást általában légköri nyomáson hajtjuk végre, de alkalmazhatunk ennél kisebb vagy nagyobb nyomásokat, például 0,5-5 bar nyomást is.

Enantiomertiszta formák állíthatók elő például akkor, ha az (Ia) és (Ib) általános képletű diasztereomer elegyet, ahol

$R^1/R^{1'}$ jelentése optikailag aktív észtercsoport, a szokásos módon szétválasztjuk, majd közvetlenül átészterezzük, vagy először királis karbonsavat állítunk elő, és ezt észterezéssel enantiomertiszta vegyületté alakítjuk.

A diasztereomerek szétválasztását végezhetjük frakcionált kristályosítással, oszlopkromatográfiával vagy Craig szétválasztással. Az optimális eljárást esetenként hatá-

rozzuk meg, amelynek során célszerű lehet az egyes eljárások kombinálása is. Különösen előnyösen alkalmazható a kristályosítás, a Craig szétválasztás, illetve ezek kombinációja.

Az enantiomertiszta vegyületek előállíthatók a racém észter királis fázison végzett kromatografálásával is.

A (II) általános képletű vegyületek előállíthatók, ha például egy (III) általános képletű vegyületet, a képletben

E és R^4 jelentése a fenti,
egy (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben

R^2 , R^3 és D jelentése a fenti,
valamint fent említett szerves oldószerben, előnyösen etanolban, és adott esetben bázis jelenlétében.

Bázisként általában alkálifém-hidridet vagy -alkoholátot, például nátrium-hidridet vagy kálium-terc-butilátot,

vagy ciklikus amint, például piperidint, dimetil-amino-piridint vagy 1-4 szénatomos alkilamint, például trietilamint használunk. Előnyösen alkalmazható a piperidin, dimetil-amino-piridin, piridin, nátrium-hidrid és kálium-terc-butilát.

A bázist általában 1-5 mól, előnyösen 1-2 mól mennyiségben alkalmazzuk 1 mól (III) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

A reakciót általában légköri nyomáson valósítjuk meg, de alkalmazhatunk ennél nagyobb vagy kisebb nyomásokat, például

0,5-3 bar nyomásokat is. Általában légköri nyomáson dolgozunk.

A reakcióhőmérséklet széles határok között változtatható. Általában 10-150 °C közötti, előnyösen 20-100 °C közötti hőmérsékleten, elsősorban az oldószer forráspontján dolgozunk.

Az (III) és (IV) általános képletű vegyületek ismertek vagy a szokásos módszerekkel előállíthatók.

A biológiai hatást a 86rubidium kiáramlás mérésével ellenőrizhetjük, amit patkány C6-BU1-glioma sejteken végzünk. Tas és munkatársai (Neurosci. Let. 94, 279-284 (1988)) kismértékben módosított módszerével.

A kapott adatokból meghatározzuk a kiáramlásnak az ionomicinnel kiváltott növekedését az alapkiáramláshoz viszonyítva, és ezt tekintjük 100 %-nak. A vizsgált hatóanyaggal elért stimulálást erre az értékre vonatkoztatjuk.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely inert, nem toxikus gyógyszerészeti hordozóanyag és segédanyag mellett egy vagy több (I)/(Ia) általános képletű vegyületet tartalmaz, vagy amely egy vagy több (I)/(Ia) általános képletű vegyületből áll. A találmány tárgya továbbá eljárás az ilyen készítmények előállítására.

Az (I)/(Ia) általános képletű vegyületek mennyisége az ilyen készítményekben 0,1-99,5 tömeg%, előnyösen 0,5-95 tömeg% a készítmény össz tömegére vonatkoztatva.

A gyógyszerkészítmények az (I)/(Ia) általános képletű vegyületek mellett más gyógyszer hatóanyagot is tartalmaz-

hatnak.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket a szokásos módon állítjuk elő adott esetben például hordozóanyagok és segédanyagok felhasználásával.

Az (I)/(Ia) általános képletű vegyületeket általában mintegy 0,01-100 mg/kg, előnyösen mintegy 1-50 mg/kg testtömeg napi dózisban adagoljuk adott esetben több részletben a kívánt hatás eléréséhez.

Adott esetben szükséges lehet, hogy eltérjünk a fent megadott mennyiségektől, mégpedig a kezelt betegről, annak testtömegétől, a gyógyszerrel szembeni egyedi viselkedésmódjától, a kezelt betegség fajtájától és súlyosságától, az adagolás módjától és időpontjától, valamint intervallumától függően.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

A kiindulási anyagok előállítása

I. példa

6-Amino-4-(3-klór-4-trifluor-metil-fenil)-1,4-dihidro-2-metil-5-nitronikotinsav-metil-észter

15,3 g (50 mmól) (3-klór-4-trifluor-metil-benzilidén)-acetecetsav-metil-észtert és 5,2 g (50 mmól) 2-nitro-1,1-etén-diamint (R. Troschütz és A. Lückel: Arch. Pharm. (Weinheim) 324, 73-77 (1991)) 80 ml etil-alkoholban oldunk,

és 12 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Lehűlés után a keletkezett szilárd anyagot szűrjük, és etil-alkohollal mossuk. Így 13,0 g (az elméleti 66 %-a) cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 250 °C.

II. példa

6-Acetil-amino-4-(3-klór-4-trifluor-metil-fenil)-1,4-dihidro-2-metil-5-nitronikotinsav-metil-észter

4,0 g (12,0 mmól) I. példa szerinti vegyületet 40 ml ecetsav-anhidridben oldunk, és 12 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Az ecetsav-anhidridet csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot metilén-kloridban oldjuk, és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot Kiesel-gélen toluol/etil-acetát/izopropanol 100:10:1 eleggyel eluálva tisztítjuk. A bepárolt eluátumot etanolból átkristályosítva 0,5 g (az elméleti 11 %-a) cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 152 °C.

III. példa

6-Amino-5-cián-2-metil-4-(trifluor-metil-fenil)-1,4-dihidro-piridin-3-karbonsav-metil-észter

13,6 g (50 mmól) 2-actil-(4-trifluor-metil)-fenil-ecet-

sav-metil-észter, 7,45 g (50 mmól) cián-acetimid-sav-etil-
-észter-hidroklorid és 15 g (190 mmól) ammónium-acetát 100
ml metanolban felvett elegyét 1 órán keresztül visszafolya-
tás közben forraljuk. Bepárlás után a maradékot jeges víz és
etil-acetát között megosztjuk. A szerves fázist kétszer hi-
gított vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, és egyszer
vízzel mossuk, majd nátrium-karbonáton szárítjuk, és vákuum-
ban bepároljuk. A maradékot (18,4 g) metanolból kristályo-
sítva 6,3 g (az elméleti 37 %-a) szintelen kristályt kapunk.

Olvadáspont: 210-214 °C.

IV. példa

6-Acetamido-5-cián-4-(2,3-diklór-fenil)-2-metil-1,4- -dihidro-piridin-3-karbonsav-metil-észter

6,7 g (20 mmól) 6-amino-5-cián-4-(2,3-diklór-fenil)-
-2-metil-1,4-dihidro-piridin-3-karbonsav-metil-észtert
(előállítható a III. példával analóg módon) és 33,5 ml (350
mmól) ecetsav-anhidridet 30 percen keresztül visszafolyatás
közben forralunk. Az ecetsav-anhidrid feleslegét metanol
hozzáadásával 25 °C hőmérsékleten kevertetve metil-acetáttá
alakítjuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd két-
szer egymás után toluolban felvesszük és bepároljuk. A ma-
radékot végül 50 ml toluolban felforraljuk, a kivált kris-
tályokat szűrjük, és toluollal mossuk. Így 3,6 g (az elmé-
leti 50 %-a) cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 224 °C (bomlik).

V. példa

**5-Cián-4-(2,3-diklór-fenil)-2-metil-6-N-metil-amino-
-1,4-dihidro-piridin-3-karbonsav-metil-észter**

2,8 g (10 mmól) 2-acetil-(2,3-diklór-fenil)-ecetsav-metil-észtert és 1,5 g (10 mól) cián-acetimid-sav-etil-észter-hidrokloridot 5 ml (33 %-os) etanolos metil-amin oldattal (40 mmól) elegyítünk. Az elegy eközben 46 °C hőmérsékletre melegszik. 30 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 2,3 ml (40 mmól) jégecetet, végül 20 ml metanolt adunk hozzá. 5 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk, majd jeges vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott 3,9 g amorf maradékot 100 g Kiesel-gélen toluol/etil-acetát gradiens eleggyel eluálva kromatografáljuk. Így 0,5 g (az elméleti 10 %-a) cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 234-239 °C.

Előállítási példák

1. példa

**6-Amino-2-metil-5-nitro-4-(4-trifluor-metil-fenil)-
-nikotinsav-metil-észter**

2,0 g (5,6 mmól) 6-amino-2-metil-5-nitro-4-(4-trifluor-metil)-1,4-dihidro-nikotinsav-metil-észtert (előállítható

az I. példával analóg módon) 100 ml metilén-kloridban oldunk, és 10,0 g kicsapott, aktív mangán-dioxiddal elegyítjük. 12 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd Kiesel-gélen metilén-kloriddal szűrjük. A szűrletet bepároljuk, és a maradékot metanolból átkristályosítjuk. Így 1,4 g (az elméleti 70 %-a) cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 185-186 °C.

Az 1. példával analóg módon állíthatók elő az 1. táblázatban megadott (Ib) általános képletű vegyületek:

1. táblázat

Pld. X	Y	Kitermelés (%)	Op. (°C)
2.	H	H	70
3.	3-Cl	4-CF ₃	33,5
4.	2-Cl	3-Cl	70
5.	3-NO ₂	H	96
6.	2-CF ₃	H	41
7.	3-Cl	4-Cl	62

(táblázat folytatása)

Pld. X	Y	Kitermelés (%)	Op. (°C)	
=====				
8.	2-Cl	3-Cl	92	149-50 (-)enantiomer

9.	2-Cl	3-Cl	90	149-50 (+)enantiomer

10.	4-OCH ₃	H	25	197

11.	4-CN	H	68	205-6

12.	3-Cl	2-CN	5	236-9
=====				

13. példa

6-N,N-Diacetil-amino-2-metil-5-nitro-4-(2-trifluor-metil-fenil)-nikotinsav-metil-észter

0,8 g (2,25 mmól) 6. példa szerinti vegyületet 20 ml ecetsav-anhidridben oldunk, és egy éjszakán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Az ecetsav-anhidrid ledesztillálása után a kristályos maradékot vízzel mossuk, és etanolból átkristályosítjuk. Így 250 mg (az elméleti 28 %-a) cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 113 °C.

14. példa**4-(2,3-Diklór-fenil)-2-metil-6-N-metil-amino-5-nitro-
-nikotinsav-metil-észter**

0,7 g (2 mól) 4. példa szerinti vegyületet 20 ml száraz dimetil-formamidban oldunk, és 70 mg 80 tömeg%-os nátrium-hidriddel elegyítjük. 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 2,5 ml 1 mól/l koncentrációjú, dimetil-formamidban felvett metil-jodid oldattal elegyítjük, és további 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Bepárlás után Kiesel-gélen etil-acetát/toluol 1:10 eleggyel szűrjük, majd a kapott 0,8 g nyersterméket etil-acetát/toluol 1:80 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. Így 65 mg (az elméleti 9 %-a) cím szerinti vegyületet kapunk.

A 14. példával analóg módon állíthatók elő a 2. táblázatban megadott (Ic) általános képletű vegyületek:

2. táblázat

Pld. X	Y	Kitermelés (%)	Op. (°C)
=====			
15. H	H	20	123-4

16. 3-Cl	4-CF ₃	70	148

(táblázat folytatása)

Pld. X	Y	Kitermelés (%)	Op. (°C)	
=====				
17.	4-CF ₃	H	56	137-8

18.	3-NO ₂	H	23	196-7

19.	2-CF ₃	H	20	110-1
=====				

20. példa**6-N-Acetil-amino-4-(2,3-diklór-fenil)-2-metil-5-nitro-nikotinsav-metil-észter**

800 mg (2 mmól) 6-N-acetil-amino-4-(2,3-diklór-fenil)-1,4-dihidro-2-metil-5-nitronikotinsav-metil-észtert (előállítható a II. példával analóg módon) 80 ml metilén-kloridban oldunk, és 5 g mangán-dioxiddal elegyítjük. Három napon keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd celiten szűrjük, és etil-acetát/toluol 4:1 eleggyel eluálva oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A bepárolt eluátumot toluolból átkristályosítva 302 mg (az elméleti 38 %-a) cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 195 °C.

A 20. példával analóg módon állíthatók elő a 3. táblá-

zatban megadott (Id) általános képletű vegyületek:

3. táblázat

Pld. X	Y	Kitermelés (%)	Op. (°C)
21. H	H	19	178-9
22. 2-CF ₃	H	64	141-2

23. példa

6-Amino-5-ciano-4-(2,3-diklór-fenil)-2-metil-nikotin-sav-metil-észter

1,0 g (3 mmól) 6-amino-5-ciano-4-(2,3-diklór-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-nikotinsav-metil-észtert (előállítható a III. példával analóg módon) és 2,6 g (30 mmól) mangán-dioxidot 20 ml metilén-kloridban 70 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetünk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot etil-acetáttal elegyítjük, majd Kiesel-gélen szűrjük. Így 0,6 g (az elméleti 60 %-a) cím szerinti vegyületet kapunk szintelen kristályok formájában.

Olvadáspont: 251-253 °C.

24. példa**6-Amino-5-cián-4-(3-nitrofenil)-2-metil-nikotinsav-metil-észter**

A cím szerinti vegyületet a 20. példával analóg módon állítjuk elő.

$R_f = 0,19$ (toluol/etil-acetát 3:1)

Olvadáspont: 202-205 °C

Kitermelés: az elméleti 80 %-a.

A 23. és 24. példával analóg módon állíthatók elő a 4. táblázatban megadott (Ie) általános képletű vegyületek:

4. táblázat

Pld.	X,Y	Kitermelés (%)	Op. (°C)
25.	H, H	55	254-8
26.	2-CF ₃ , H	45	212
27.	4-Cl, H	65	231
28.	4-CF ₃ , H	85	201-5
29.	4-C ₆ H ₅ , H	38	241-4

30. példa

6-Acetamido-5-cián-4-(2,3-diklór-fenil)-2-metil-1,4-dihidro-piridin-3-karbonsav-metil-észter

A 23. példával analóg módon 4,3 g (11 mmól) IV. példa szerinti vegyületet 10,7 g (120 mmól) mangán-dioxiddal oxidálunk. Így 1,4 g (az elméleti 34 %-a) cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 160-162 °C (etil-acetátból).

A 30. példával analóg módon állíthatók elő az 5. táblázatban megadott (If) általános képletű vegyületek:

5. táblázat

Pld.	X,Y	Kitermelés (%)	Op. (°C)
31.	3-NO ₂ , H	11	189-92
32.	2-CF ₃ , H	32	180-3
33.	4-CF ₃ , H	52	139-42

34. példa**5-Cián-4-(23,-diklór-fenil)-2-metil-6-N-metil-amino-
-piridin-3-karbonsav-metil-észter**

A 20. példával analóg módon 3,5 g (10 mmól) V. példa szerinti vegyületet 10 g (115 mmól) mangán-dioxiddal oxidálunk. Így 1,7 g (az elméleti 49 %-a) cím szerinti vegyületet kapunk.

A 34. példával analóg módon állíthatók elő a 6. táblázatban megadott (Ig) általános képletű vegyületek:

6. táblázat

Pld.	X,Y	Kitermelés (%)	Op. (°C)
35.	3-NO ₂ , H	10	213-4
36.	2-CF ₃ , H	64	128-31
37.	4-Cl, H	40	152-4
38.	4-CF ₃ , H	30	175-9
39.	H, H	70	121-4

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű szubsztituált 4-fenil-6-amino-nikotinsav-származékok és ezek sói terápiás alkalmazáshoz, a képletben

- A jelentése 6-10 szénatomos arilcsoport vagy piri-dilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb három azonos vagy különböző nitrocsoporttal, cianocsoporttal, fenilcsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, valamint legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-tio-csoporttal vagy alkoxicssoporttal szubsztituálva lehetnek,
- D jelentése cianocsoport vagy nitrocsoport,
- R¹ jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 8 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,
- R² és R³ jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, valamint legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy acilcsoport.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű szubsztituált 4-fenil-6-amino-nikotinsav-származékok és ezek sói terápiás alkalmazáshoz, a képletben

- A jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek

adott esetben legfeljebb három azonos vagy különböző nitrocsoporttal, cianocsoporttal, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, fenilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, valamint legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-tio-csoporttal vagy alkoxicsoporttal szubsztituálva lehetnek,

- D jelentése cianocsoport vagy nitrocsoport,
- R¹ jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,
- R² és R³ jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, valamint legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy acilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű 4-fenil-6-amino-nikotinsav-származékok és ezek sói terápia alkalmazáshoz, a képletben

- A jelentése fenilcsoport, amely adott esetben legfeljebb kettő azonos vagy különböző nitrocsoporttal, cianocsoporttal, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatommal, fenilcsoporttal, trifluor-metil-csoporttal, metoxicsoporttal vagy metil-tio-csoporttal szubsztituálva lehet,
- D jelentése cianocsoport vagy nitrocsoport,
- R¹ jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, valamint legfeljebb 3 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy acilcsoport.

4. Gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy legalább egy 1-3. igénypontok szerinti 4-fenil-6-amino-nikotinsav-származékot tartalmaz a szokásos formulációs segédanyagok mellett.

5. (I) általános képletű 4-fenil-6-amino-nikotinsav-származékok és ezek sói, a képletben

A jelentése 6-10 szénatomos arilcsoport vagy piri-dilcsoport, amelyek adott esetben legfeljebb három azonos vagy különböző nitrocsoporttal, cianocsoporttal, fenilcsoporttal, halogénatommal, trifluor-metil-csoporttal, valamint legfeljebb 6 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-tio-csoporttal vagy alkoxicssoporttal szubsztituálva lehetnek,

D jelentése cianocsoport vagy nitrocsoport,

R^1 jelentése hidrogénatom vagy legfeljebb 8 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

R^2 és R^3 jelentése azonos vagy különböző, és lehet hidrogénatom, valamint legfeljebb 6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport vagy acilcsoport,

ahol kivételt képez a

6-amino-5-ciano-2-metil-4-fenil-nikotinsav-etil-észter,
6-amino-4-(4-klór-fenil)-5-ciano-2-metil-nikotinsav-etil-észter,
6-amino-5-ciano-2-metil-4-(4-metoxi-fenil)-nikotinsav-etil-észter és
6-amino-5-ciano-2-metil-4-(4-nitrofenil)-nikotinsav-etil-észter.

6. Eljárás az 5. igénypont szerinti 4-fenil-6-amino-nikotinsav-származékok előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű dihidro-piridin-származékot, a képletben

A, D, R^1 - R^3 jelentése a fenti,

R^4 jelentése hidrogénatom kivételével valamely R^1 jelentésében megadott csoport,

inert oldószerben szokásos oxidálószerrel, előnyösen mangán-dioxiddal oxidálunk,

a kapott vegyületet adott esetben szerves oldószerben és bázis jelenlétében alkilezzük vagy acilezzük,

és kívánt esetben az észtert hidrolizáljuk.

7. Az 1-3. igénypontok szerinti 4-fenil-6-amino-nikotinsav-származékok alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására.

8. Az 1-3. igénypontok szerinti 4-fenil-6-amino-nikotin-sav-származékok alkalmazása cerebrális betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

A meghatalmazott:

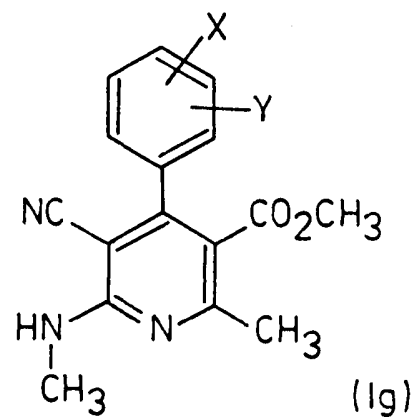
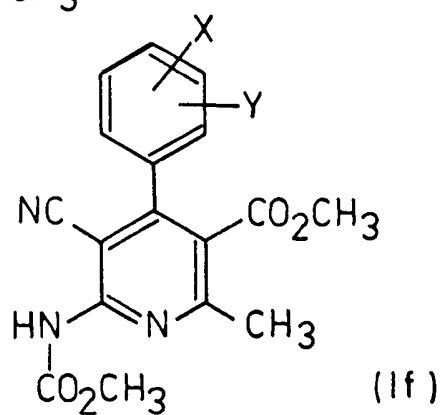
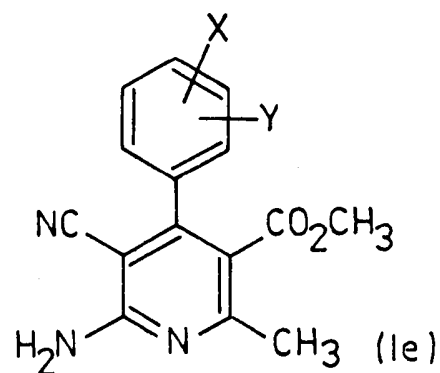
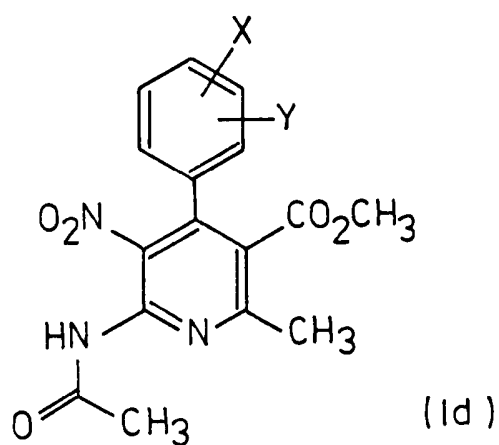
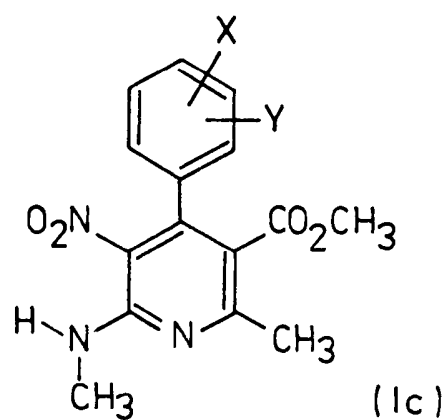
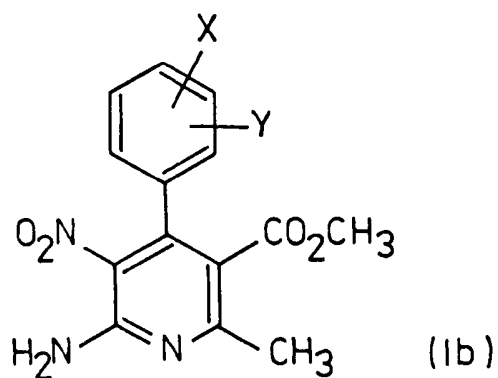
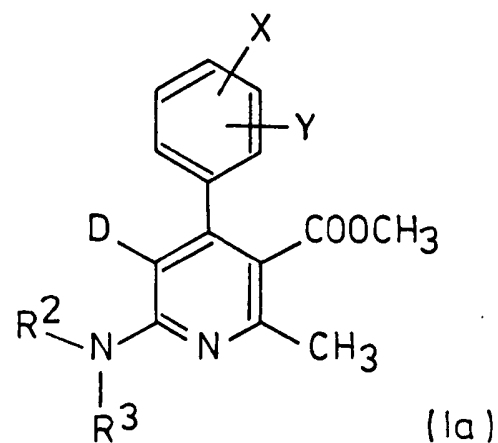
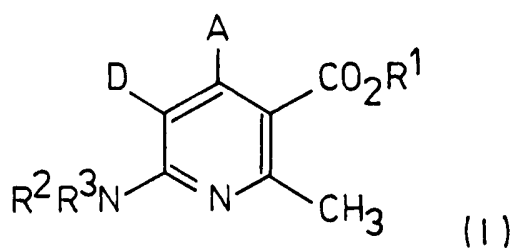
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.

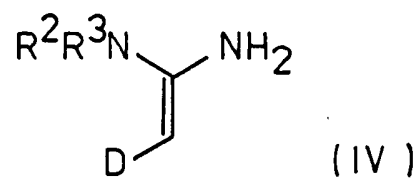
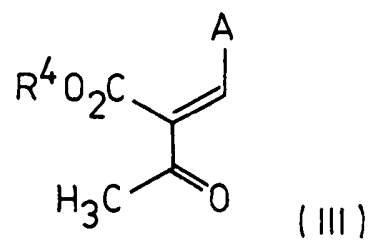
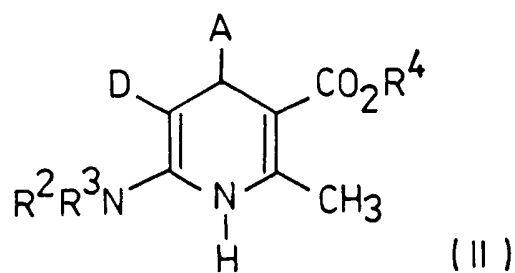
Schläfer László

szabadalmi ügyvivő

2 lap az

Minat





A) reakcióvázlat

