

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

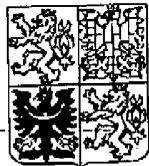
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2048-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26. 06. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.06.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/97201950**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 08. 99**
(Věstník č. 8/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 471/04
A 61 K 31/415
A 61 K 31/435

(71) Přihlášovatel:

AKZO NOBEL N. V., Arnhem, NL;

(72) Původce:

Leysen Dirk, Lommel, BE;

**Ruigt Gerardus Stephanus Franciscus, Oss,
NL;**

(74) Zástupce:

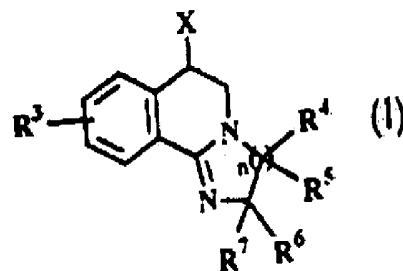
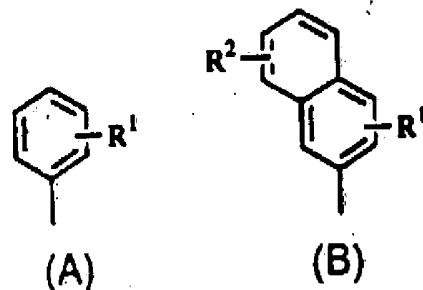
**Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Tetrahydroimidazo /2,1-a/iso- chinolino-
vé deriváty a farmaceutický prostředek**

(57) Anotace:

Předkládaný vynález se týká některých tetrahydroimidazo-[2,1-a]isochinolinových derivátů vzorce /I/, kde X je skupina /A/ nebo /B/. R¹, R² a R³ mohou být stejné nebo odlišné a každý z nich představuje jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny zahrnující: vodík, C₁-alkyl, C₃-cykloalkyl, C₁-alkoxy, C₁-alkylthio, C₄-cykloalkenyl, C₂-alkenyl, C₂-alkinyl a halogen; R⁴, R⁵, R⁶ a R⁷ mohou být stejné nebo odlišné a každý z nich je vybrán ze skupiny zahrnující: vodík, C₁-alkoxy, C₁-alkyl, C₄-cykloalkenyl, C₂-alkenyl, C₂-alkinyl, C₃-cykloalkyl a C₁-alkyl; n je 1 nebo 2; nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo solvatů, způsobů pro jejich přípravu, farmaceutických prostředků, které je obsahují a jejich použití v terapii, zejména v terapii deprese.



CZ 2048-98 A3

11.05.99

Tetrahydroimidazo[2,1-a]isochinolinové deriváty a
farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká některých tetrahydroimidazo[2,1-a]isochinolinových derivátů, způsobů pro jejich přípravu, farmaceutických prostředků, které je obsahují a jejich použití v terapii, zejména při léčbě deprese.

Dosavadní stav techniky

Deprese je běžným, vážným a život ohrožujícím onemocněním a její účinky jsou přetrvávající a oslabující.

Starší antidepresiva první generace, včetně imipraminu a amitriptylinu, mají škodlivé kardiovaskulární a anticholinergní vedlejší účinky, které mohou vést k závažné toxicitě při předávkování a ke špatné spolupráci pacienta. Novější léky druhé generace dostupné od poloviny 70-let, jako jsou atypická antidepresiva a inhibitory vychytávání serotoninu (SSRI), mají vlastní charakteristické vedlejší účinky, které zahrnují poruchy spánku, gastrointestinální příznaky, sexuální problémy a úzkost. Lithium je spojeno s různými vedlejšími účinky, které často vedou ke špatné spolupráci pacienta a k následnému relapsu. V současnosti dostupné alternativy k lithiu, jako je karbamazepin a valproat, nejsou účinnější než je lithium a mají zvláštní rys hematologické a hepatální toxicity, v příslušném pořadí.

Vzhledem k nedostatkům antidepresiv trvá hledání nových činidel. Nyní byla objevena nová skupina léčiv, které kromě inhibice vychytávání serotoninu také inhibují vychytávání noradrenalinu a dopaminu.

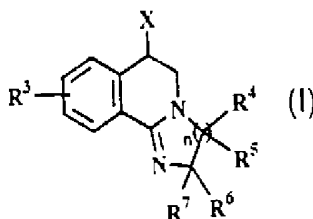
Soudí se, že inhibice vychytávání dopaminu vede k rychlému zlepšení nálady, což činí sloučeniny vhodnými pro akutní zmírnění příznaků deprese. Toto je považováno za významnou výhodu vzhledem k jiným antidepresivům, jako jsou blokátory vychytávání serotoninu a noradrenalinu, které mají opožděný nástup účinku o dva nebo více týdnů.

Kromě toho, sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají vzhledem k jejich schopnosti blokovat vychytávání dopaminu, nižší sedativní účinek než dříve známé sloučeniny, a proto jsou vhodnější pro léčbu pacientů s psychomotorickou retardací. Proto povede širší farmakologický profil sloučeniny podle předkládaného vynálezu k výrobě antidepresiv, která budou mít rychlejší nástup účinku, širší spektrum účinnosti a výhodně redukováný profil vedlejších účinků. Také se soudí, že tyto sloučeniny budou zejména výhodné při léčbě ve vyšším věku, při léčbě resistantních a bipolárně depresivních pacientů.

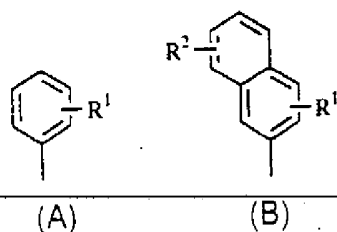
Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také použity pro léčbu Parkinsonovi nemoci, obesity, úzkostných poruch, centrální bolesti, závislosti a negativních příznaků u pacientů se schizofrenií a pro léčbu mnoha dalších zde uvedených onemocnění.

Podstata vynálezu

Proto podle jednoho aspektu předkládaný vynález obsahuje sloučeniny vzorce (I):



kde X je skupina (A) nebo (B)



R^1 , R^2 a R^3 mohou být stejné nebo odlišné a každý z nich představuje jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny zahrnující: vodík, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{4-6} cykloalkenyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl a halogen;

R^4 , R^5 , R^6 a R^7 mohou být stejné nebo odlišné a každý z nich je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{4-6} cykloalkenyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl, C_{3-6} cykloalkyl a C_{1-6} alkyl;

n je 1 nebo 2;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solvaty pro použití v terapii.

V dalším aspektu vynález obsahuje sloučeniny vzorce (I) a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solvaty pro použití v léčbě nebo prevenci deprese nebo jakéhokoliv jiného onemocnění nebo poruchy, která je zde uvedena.

Jak je zde použito, znamená termín alkyl jako skupina nebo část skupiny alkylovou skupinu s přímým nebo s rozvětveným řetězcem. Počet atomů uhlíku v alkylové skupině (nebo v jakékoliv jiné skupině definované dále) je uveden v předponě, například C_{1-6} alkyl znamená alkylovou skupinu mající od 1 do 6 atomů uhlíku. Takové alkylové skupiny zahrnují methyl, ethyl, i-propyl, n-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl,

isopentyl, neopentyl, n-hexyl, isohexyl a neohehexyl. Termín C_{1-6} alkylthio zahrnuje methylthio, ethylthio a propylthio skupiny.

Termín alkenylová skupina zahrnuje skupiny, které mohou být v E- nebo v Z- formě nebo jejich směsi a které -- pokud obsahují alespoň tři atomy uhlíku - mohou být rozvětvené. Příklady jednotlivých alkenylových skupin zahrnují vinyl, allyl, butenyl, isobutenyl, pentenyl, isopentenyl, hexenyl, isohexenyl, neohehexenyl a 1-methyl-2-propenyl. Termíny alkoxy a alkynyl mají význam v oboru známý a zahrnují přímé a rozvětvené řetězce. Příklady alkoxy skupin jsou methoxy a ethoxy skupiny a příklady alkynylových skupin jsou ethinyl, propinyl a butinyl.

Termíny cykloalkyl a cykloalkenyl mají, jak jsou zde použity, význam v oboru známý a zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklobutenyl, cyklopentyl, cyklopentenyl, cyklopentydienyl, cyklohexyl, cyklohexenyl a cyklohexadienyl.

Termín halogen znamená chlor, brom, fluor a jod.

Substituent kruhu R^1 , pokud je přítomen na fenylové skupině (A), může být umístěn v jakékoliv jedné nebo více z pozic 2, 3, 4, 5 nebo 6. Konkrétní příklady takových substituentů kruhu zahrnují 4-chlor nebo 4-fluor. Příklady vícečetných substituentů zahrnují 3-chlor, 4-fluor a 3,4-dichlor.

Substituent kruhu R^1 , pokud je přítomen na naftylové skupině (B), může být umístěn v jakékoliv jedné nebo více z pozic 1, 3 a 4.

Substituenty kruhu R^2 a R^3 mohou být umístěny v jakékoliv jedné nebo více pozic, které jsou dostupné.

Je jasné, že některé ze sloučeniny vzorce (I) a jejich solí a solvatů mohou obsahovat jedno nebo více center chiralit a mohou existovat jako stereoizomery včetně diastereomerů a enantiomerů. Předkládaný vynález zahrnuje ve svém rozsahu výše uvedené stereoizomery a každé jednotlivé (R) a (S) enantiomery sloučenin vzorce (I) a jejich solí nebo solvatů, které jsou významně prosté, t.j. obsahující méně než 5%, lépe méně než 2% a nejlépe méně než 1% druhého enantiomeru a směsi takových enantiomerů v jakýchkoliv poměrech včetně racemických směsí obsahujících v podstatě stejná množství dvou enantiomerů.

Pro terapeutické účely jsou soli sloučenin vzorce (I) ty adiční soli s kyselinami, ve kterých je kyselina farmaceuticky přijatelná. Nicméně, soli s kyselinami, které nejsou farmaceuticky přijatelné, mohou být také použity, například v přípravě nebo přečištění farmaceuticky přijatelných sloučenin. Všechny soli, ať farmaceuticky přijatelné nebo nepřijatelné, spadají do rozsahu předkládaného vynálezu.

Soli podle předkládaného vynálezu zahrnují farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené od anorganických kyselin jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, fosforečná, metafosforečná, dusičná a sírová, a soli odvozené od organických kyselin, jako je kyselina vinná, octová, trifluoroctová, citronová, jablečná, mléčná, maleinová (cis-butendioová), malonová, fumarová, benzoová, askorbová, propionová, glykolová, glukonová, jantarová a methansulfonová a arylsulfonová, například p-toluensulfonová. Výhodné soli podle předkládaného vynálezu zahrnují adiční soli s kyselinou chlorovodíkovou, šťavelovou, fumarovou a maleinovou.

Solvaty podle předkládaného vynálezu zahrnují hydraty.

Sloučenina (rac)-6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolin a způsoby pro její výrobu jsou popsány v J. Org. Chem. 35 (4): 1178 - 1180 (1970). V důsledku toho není žádná ochrana zamýšlena pro sloučeninu jako takovou.

Tak podle dalšího aspektu předkládaný vynález obsahuje sloučeninu vzorce (I) jak je definována výše, s podmínkou, že sloučenina není (rac)-6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolin.

Následující sloučeniny vzorce (I), buď s podmínkou, nebo bez ní, představují výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu:

- (i) X je (A).
- (ii) R^1 znamená jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny zahrnující: vodík, C_{1-6} alkyl a halogen, výhodně je R^1 ve 4-pozici (kde X je (A)).
- (iii) R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou každý vodík.
- (iv) n je 1.
- (v) X, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou stejné jak je definováno v bodech (i) až (iv) výše; nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solvaty.

Zejména výhodné sloučeniny podle předkládaného vynálezu, u kterých bylo zjištěno, že jsou použitelné pro léčbu deprese, jsou:

- (rac)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolin;
- (-)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolin;
- (+)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolin;
- (rac)-6-(4-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolin;

(-)-6-(4-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-
isochinolin;

(+)-6-(4-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-
isochinolin;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solvaty.

Předkládaný vynález dále obsahuje způsob pro léčbu živočichů, například savců včetně lidí, trpících nebo náchylných k depresi nebo jakémukoliv zde uvedenému onemocnění, který obsahuje podání účinného množství sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvatu.

V ještě dalším aspektu předkládaný vynález obsahuje použití sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvatu pro výrobu léku pro léčbu nebo prevenci deprese nebo jakéhokoli z výše uvedených onemocnění nebo poruch.

Depresivní stavy, při jejichž léčbě jsou sloučeniny vzorce (I) a jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solvaty zejména užitečné, jsou ty, které jsou klasifikovány jako afektivní onemocnění v Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition-Revised, American Psychiatric Association, Washington, D.C. (1994), včetně poruch nálady, jiných specifických afektivních onemocnění a bipolárních a depresivních onemocnění, která nejsou dále specifikována.

Další použití sloučenin vzorce (I) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo solvatů v terapii u lidí zahrnují léčbu následujících stavů:

- úzkostných poruch, včetně fobických neuros, panických neuros, post-traumatických stresových poruch a akutních stresových poruch;

- poruch s deficitem pozornosti;

- poruch příjmu potravy, včetně obezity, mentální anorexie a bulimie;
- poruch osobnosti, včetně hraničních poruch osobnosti;
- schizofrenie a jiných psychotických onemocnění, včetně schizo-afektivních onemocnění, dilusních onemocnění, dlouhodobých psychotických onemocnění, záchvatových psychotických onemocnění a psychotických onemocnění;
- syndromu narkolepsie-kataplexie;
- poruch sexuálních;
- poruch spánku.

Množství sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvatu, též zde označované jako aktivní složka, které je nutné pro dosažení terapeutického účinku se bude samozřejmě lišit podle konkrétní sloučeniny, způsobu podání, věku a zdravotního stavu pacienta a určité poruchy nebo onemocnění, která je léčena.

Vhodná denní dávka pro jakékoliv z výše uvedených onemocnění je v rozmezí od 0,01 do 125 mg na kg tělesné hmotnosti pacienta (například člověka) a den, výhodně je v rozmezí od 0,1 do 50 mg na kg tělesné hmotnosti a den a nejlépe je v rozmezí od 0,25 do 25 mg na kg tělesné hmotnosti a den. Požadovaná dávka může být podána jako jedna, dvě, tři, čtyři, pět nebo více dělených dávek podaných ve vhodných intervalech v průběhu dne.

Ačkoliv je možné, aby byla aktivní složka podána samostatně, je výhodné, aby byla podána jako farmaceutický prostředek. V souladu s tím předkládaný vynález dále obsahuje farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvat, spolu s jejím farmaceuticky přijatelným nosičem a volitelně s dalšími terapeutickými činidly. Nosič musí být "přijatelný" ve smyslu

kompatibility s dalšími složkami prostředku a nesmí být škodlivý pro jeho příjemce.

Prostředky zahrnují ty, které jsou vhodné pro orální, rektální, nasální, lokální (včetně transdermálního, bukalního a sublinguálního), vaginální nebo parenterální (včetně subkutánního, intramuskulárního, intravenosního, intradermálního a intravitreálního) podání. Prostředky mohou být připraveny způsoby, které jsou dobře známé v oboru farmacie, například pomocí metod, které jsou popsány v Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences (18. vydání, Mack Publishing Co., 1990, viz zejména Part 8: Pharmaceutical Preparations and their Manufacture). Takové způsoby obsahují krok asociování aktivní složky s nosičem, který tvoří jedna nebo více dalších přísad. Takové další přísady zahrnují ty, které jsou v oboru běžné, jako jsou plnidla, pojiva, ředidla, činidla podporující rozpadavost, kluzná činidla, barviva, chuťová korigens a smáčivá činidla.

Prostředky vhodné pro orální podání mohou být ve formě diskrétních jednotek, jako jsou pilulky, tablety nebo kapsle, které každá obsahují předem určené množství aktivní složky; jako prášky nebo granule; jako roztoky nebo suspenze. Aktivní složka může být také ve formě bolusu nebo pasty, nebo může být obsažena v liposomech, nebo v jiných prostředcích, které umožňují zpomalené uvolňování aktivní složky.

Prostředky pro rektální podání mohou být ve formě čípků nebo rektálních nálevů.

Pro parenterální podání zahrnují vhodné prostředky vodné nebo nevodné sterilní injekce. Prostředky mohou být ve formě jednotkových dávek nebo ve formě zásobníku pro více dávek, například ve formě uzavřených lékovek nebo ampulek, a mohou být

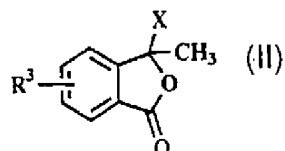
skladovány v lyofilizovaném stavu, který vyžaduje před použitím přidání pouze sterilního kapalného nosiče, například vody.

Prostředky vhodné pro podání nasální inhalací zahrnují jemné prášky nebo kapénkové prostředky, které mohou být vyrobeny vytvořeny pomocí tlakovaných aerosolů, rozprašovačů nebo insuflatorů s odměřitelným dávkováním.

Předkládaný vynález dále obsahuje následující způsoby pro přípravu sloučenin vzorce (I).

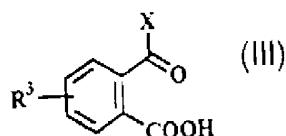
V následujícím popisu mají symboly X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ a R⁷ stejný význam, jak je definován pro vzorec (I), pokud není uvedeno jinak.

Podle prvního obecného způsobu A mohou být sloučeniny obecného vzorce (I) připraveny reakcí sloučenin obecného vzorce (II)



s ethylendiaminem, nebo jeho derivátem nebo chemickým ekvivalentem. Například mohou být použity mono- soli ethylendiaminu s různými organickými a anorganickými kyselinami, výhodně ethylendiamin-p-toluensulfonat (1:1). Reakce může být provedena za přítomnosti rozpouštědla a při zvýšené teplotě, nebo typicky v tavenině při teplotě přibližně 200 °C.

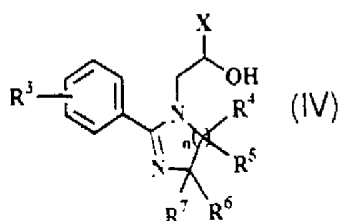
Meziprodukty obecného vzorce (II) mohou být připraveny tvorbou laktonu reakcí sloučeniny vzorce (III)



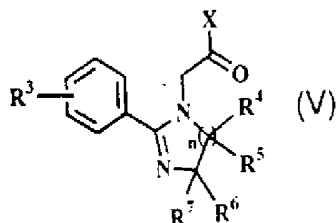
s vhodným organokovovým činidlem, jako je lithiové nebo zinkové činidlo, a výhodně Gringardovo činidlo, odvozené, například, od $\text{CH}_3\text{-L}^1$, kde L^1 je vhodná odštěpitelná skupina, například halogen, jako je chlor nebo brom. Výhodně je použit methyilmagnesiumchlorid nebo bromid za přítomnosti polárního rozpouštědla jako je hexan, diethylether nebo tetrahydrofuran, při teplotě mezi -40°C až 120°C , obvykle při teplotě zpětného toku.

Sloučeniny vzorce (III) mohou být připraveny způsoby, které jsou popsány v literatuře, nebo mohou být získány komerčně.

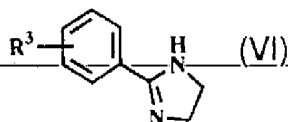
Podle druhého obecného způsobu B mohou být sloučeniny obecného vzorce (I) syntetizovány cyklizací meziproductů obecného vzorce (IV) za přítomnosti dehydratačního činidla nebo katalyzátoru, kterým je kyselina, výhodně koncentrovaná kyselina sírová, při vyšších teplotách jako je například 50°C .



Meziproducty vzorce (IV) mohou být výhodně připraveny redukcí ketonu vzorce (V) pomocí technik, které jsou odborníkům v oboru známe. Vhodná redukční činidla zahrnují hydridy, jako je alkylborohydrid lithný, hydrid lithno-hlinitý nebo boran nebo substituované borany. Reakce může být provedena v aprotickém rozpouštědle jako je diethylether a/nebo tetrahydrofuran. Jiným vhodným hydridem je borohydrid sodný v polárním rozpouštědle jako je alkohol při teplotě $-30 - 100^\circ\text{C}$.



Tyto sloučeniny obecného vzorce (V) mohou být získány reakcí meziproduktů (VI) s vybraným fenacylhalogenidem, výhodně po chrázení trifenylmethylchloridem před reakcí, což vede ke vzniku monoalkylované sloučeniny (V).



Meziprodukty (VI) jsou snadno dostupné nebo mohou být získány reakcí vhodně substituovaných benzonitrilů s ethylendiaminem, nebo jeho derivátem nebo chemickým ekvivalentem, s nebo bez rozpouštědla při zvýšených teplotách.

Jednotlivé enantiomery sloučenin vzorce (I) mohou být získány ze směsi stereoizomerů získané jednou ze sekvencí reakcí popsaných výše, pomocí jakýchkoliv technik, které jsou v oboru dobře známé. Například pomocí technik popsaných v Stereochemistry of Organic Compounds, E.L. Eliel a S.H. Wilen, Kapitola 7, 1994. Konkrétně mohou být získány konverzí na diastereomery metodami jako je tvorba soli s opticky aktivními kyselinami, po které následuje separace složky diastereomerů frakční krystalizací nebo diferenciální absorpcí pomocí kolon naplněných chirálním materiálem, například pomocí preparativní chirální kapalinové nebo plynové chromatografie.

Pokud je žádoucí získání jednotlivého enantiomeru, pak může být zbývající frakce po frakční krystalizaci, která se skládá hlavně z druhého enantiomeru, nebo druhý získaný enantiomer, racemizována vhodnou bazí jako je hydroxid draselný ve vhodném rozpouštědle jako je dimethylsulfoxid při různých teplotách, obvykle při pokojové teplotě a potom může být vzniklá racemická směs ještě jednou rozdělena za zisku požadované sloučeniny.

Konečné 6-aryl-2,3,5,6-tetrahydroimidazol[2,1-a]isochinoliny mohou být izolovány jako takové nebo mohou být přeměněny na jakoukoliv požadovanou adiční sůl s kyselinou nebo derivát. Nejčastěji je upřednostňována adiční sůl odvozená od farmaceuticky přijatelné kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina šťavelová nebo kyselina fumarová. Pokud je to nutné nebo žádoucí, může být po jednom nebo více procesech popsaných výše proveden jeden nebo více z dalších stupňů v libovolném pořadí:

- (i) odstranění jakékoliv zbývajících chránících skupiny;
- (ii) přeměna sloučeniny vzorce (I) nebo její chráněné formy na další sloučeninu vzorce (I) nebo její chráněnou formu;
- (iii) přeměna sloučeniny vzorce (I) nebo její chráněné formy na farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvat sloučeniny vzorce (I) nebo její chráněné formy;
- (iv) přeměna farmaceuticky přijatelné soli nebo solvatu sloučeniny vzorce (I) nebo její chráněné formy na sloučeninu vzorce (I) nebo její chráněnou formu;
- (v) přeměna farmaceuticky přijatelné soli nebo solvatu sloučeniny vzorce (I) nebo její chráněné formy na jinou farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvat vzorce (I);
- (vi) pokud je sloučenina vzorce (I) získána jako směs (R) a (S) enantiomerů, tak rozdělení směsi za zisku požadovaného enantiomeru.

Předkládaný vynález dále obsahuje všechny nové meziprodukty a zejména sloučeniny vzorců (II), (IV) a (V). Konkrétní meziprodukty podle předkládaného vynálezu zahrnují:

- 3-(4-chlorfenyl)-3-methyl-1(3H)-isobenzofuranon;
- 3-(4-fluorfenyl)-3-methyl-1(3H)-isobenzofuranon; a
- 3-(4-methylfenyl)-3-methyl-1(3H)-isobenzofuranon.

Následující příklady jsou míněny jako ilustrativní a nikterak

neomezuje rozsah předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: 3-(4-chlorfenyl)-3-methyl-1(3H)-isobenzofuranon

Během 30 minut se roztok 130 g 2-(4-chlorbenzoyl)benzoové kyseliny v 300 ml bezvodého tetrahydrofuranu přidá po kapkách pod dusíkem do 900 ml míseného 3M roztoku methyilmagnesiumchloridu v bezvodém tetrahydrofuranu. Po dokončení přidání se reakční směs udržuje při teplotě zpětného toku po dobu 1 hodiny. Potom se ochladí v ledové lázni na pokojovou teplotu a pomalu se přidá 1 l vodného 2N roztoku kyseliny sírové a potom 600 ml toluenu. Organická vrstva se separuje a promyje se solankou, suší se a odpaří se ve vakuu. Při destilaci z baňky do baňky (0,1 mm Hg/160 °C) se získá 60 g 3-(4-chlorfenyl)-3-methyl-1(3H)-isobenzofuranon jako žlutého oleje. M.S. (C.I.) (M/Z): 260 (M + H)⁺.

Podobným způsobem se připraví:

- 3-(4-fluorfenyl)-3-methyl-1(3H)-isobenzofuranon, M.S. (C.I.) (M/Z): 243 (M + H)⁺, výchozím materiálem je 2-(4-fluorbenzoyl)benzoová kyselina,
- 3-(4-methylfenyl)-3-methyl-1(3H)-isobenzofuranon, M.S. (C.I.) (M/Z): 239 (M + H)⁺, výchozím materiálem je 2-(4-methylbenzoyl)benzoová kyselina,
- 3-(2-naftyl)-3-methyl-1(3H)-isobenzofuranon, M.S. (C.I.) (M/Z): 275 (M + H)⁺, výchozím materiálem je 2-(2-naftoyl)benzoová kyselina.

Příklad 2: (rac)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolin-hydrochlorid

11.05.99

Směs 60 g 3-(4-chlorfenyl)-3-methyl-1(3H)-isobenzofuranonu a 257 g ethylendiamid-p-toluensulfonatu (166 ml ethylendiamidu se zpracuje se 470 g kyseliny p-toluensulfonové a krystalizuje se z 2-propanolu) se zahřeje na 200 °C a nechá se při této teplotě přes noc. Reakční směs se nechá zchladnout a přidá se 850 ml vodného 1-N-roztoku chlorovodíku. Vzniklá směs se extrahuje s 600 ml chloroformu. Organická vrstva se promyje 700 ml vodného 1N roztoku hydroxidu draselného, suší se a odpaří se ve vakuu. Zbytek se krystalizuje z 1:3 směsi diethyletheru a hexanu při -20 °C za zisku 46 g (rac)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isochinolinu jako žluté pevné sloučeniny. Hydrochloridová sůl se připraví přidáním roztoku kyseliny chlorovodíkové v methanolu za zisku (rac)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isochinolin-hydrochloridu, teplota tání 230 °C.

Podobným způsobem se připraví:

- (rac)-6-(4-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolin-(Z)-2-butendioat (1:1), teplota tání 164 °C, výchozím materiálem je 3-(4-fluorfenyl)-3-methyl-1(3H)-isobenzofuranon,
- (rac)-2,3,5,6-tetrahydro-6-(4-methylfenyl)imidazo[2,1-a]-isochinolin-(Z)-2-butendioat (1:1), teplota tání 152 °C, výchozím materiálem je 3-(4-methylfenyl)-3-methyl-1(3H)-isobenzofuranon,
- (rac)-2,3,5,6-tetrahydro-6-(2-naftyl)imidazo[2,1-a]-isochinolin-(E)-2-butendioat (1:1), teplota tání 216 °C, výchozím materiálem je 3-(2-naftyl)-3-methyl-1(3H)-isobenzofuranon.

Příklad 3: (-)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolin-(E)-2-butendioat (1:1)

44
11.05.99

Do 40 g 6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolinu se přidá 300 ml ethanolu a 30 ml vody spolu se 77 g (+)-2-hydroxy-4-(2-methoxyfenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxafosforinan-2-oxidu. Směs se zahřívá za vzniku čirého roztoku. Potom se ochladí na pokojovou teplotu a míchá se po dobu dalších hodin. Vytvořená pevná látka se odfiltruje a rekrystalizuje se ze směsi 200 ml ethanolu a 20 ml vody za zisku 31 g sloučeniny, která reaguje s 1N vodným roztokem hydroxidu draselného a extrahuje se diethyletherem. Roztok s diethyletherem se suší, odpaří se a zbytek se krystalizuje z hexanu za zisku 9 g (-)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolinu jako bílé sloučeniny v pevné formě se zjištěným nadbytkem enantiomeru vyšším než 99%. Celkem 8 g (-)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolinu a 3,3 g kyseliny (E)-2-butendioové se rozpustí ve 100 ml horkého 2-propanolu a nechá se ochladit na pokojovou teplotu. Filtrací se izoluje (+)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolin-(E)-2-butendioat (1:1), teplota tání 184 °C.

Příklad 4: (+)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo-
[2,1-a]-isochinolin-(E)-2-butendioat (1:1)

Zbývající výchozí kapalina získaná v příkladu 3 se odpaří ve vakuu a zahřívá se ve směsi 1N vodného hydroxidu draselného a toluenu. Toluenová vrstva se separuje a odpaří se ve vakuu za zisku 25 g (+)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolinu obohaceného o (+)-enantiomer. Toto množství se rozpustí v 200 ml ethanolu a 20 ml vody spolu se 45 g (-)-2-hydroxy-4-(2-methoxyfenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxafosforinan-2-oxidu. Směs se zahřívá za vzniku čirého roztoku. Po ochlazení na pokojovou teplotu se vysráží bílá pevná substance, která se odfiltruje a rekrystalizuje se ze směsi ethanol/voda 10:1. Získaná pevná substance se rozdělí mezi 1N vodný hydroxid

100 g
100 g
100 g
100 g
100 g

draselný a diethylether. Roztok s diethyletherem se odpaří a zbytek se krystalizuje z hexanu za zisku 7 g (+)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolinu jako bílé sloučeniny v pevné formě se zjištěným nadbytkem enantiomeru vyšším než 99%. (E)-2-butendioat (1:1) se připraví postupem popsaným v příkladu 3, teplota tání 181 °C.

Příklad 5: (rac)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolin

Ve 100 ml bezvodého dimethylsulfoxidu se rozpustí 14 g 6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolin bohatého na (+)-enantiomer s nadbytkem enantiomeru vyšším než 87%. Do tohoto roztoku se přidá 6 g hydroxidu draselného ve formě prášku a směs se míchá přes noc při pokojové teplotě. Reakční směs se rozdělí mezi vodu a diethylether a organická vrstva se promyje solankou, suší se a odpaří se za zisku 12 g (rac)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolinu.

Příklad 6: (-)-6-(4-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolin-(E)-2-butendioat (1:1)

Celkem 1,5 g (rac)-6-(4-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolinu se separuje chirální HPLC s 95:5 směsí hexan:ethanol obsahující 0,2% diethylamin, za použití Chiracel™ OJ 50x2 cm kolony, při teplotě 52 °C a průtoku 10 ml/min. Přibližně každých 18 minut se injikuje 120 mg (2 x 950 µl). Frakce eluující v 29,6 minutě se kombinují a odpaří se do sucha při redukovaném tlaku za zisku 600 mg sloučeniny, která se přemění na její (E)-2-butendioat (1:1) adicí jednoho ekvivalentu kyseliny (E)-2-butendioové v methanolu za zisku (-)-6-(4-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolin-(E)-2-butendioatu (1:1), enantiomerová čistota > 99,5%, teplota

tání 205 °C.

Příklad 7: (+)-6-(4-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo-
-[2,1-a]-isochinolin-(E)-2-butendioat (1:1)

Druhé frakce chirální HPLC separace popsané v příkladu 6, eluující v 38 minutě, se kombinují a odpaří se do sucha při redukovaném tlaku za zisku 590 mg sloučeniny, která se přemění na její (E)-2-butendioat (1:1) adicí jednoho ekvivalentu kyseliny (E)-2-butendioové v methanolu za zisku 600 mg (+)-6-(4-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolin-(E)-2-butendioatu (1:1), enantiomerová čistota > 99,5%, teplota tání 205 °C.

Příklad 8: In vitro aktivita

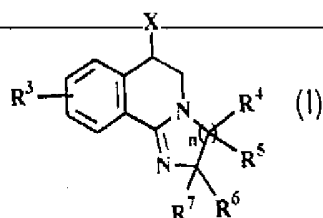
Měření blokády vychytávání dopaminu (DUP), serotoninu (SUP) a noradrenalinu (NUP) se provede pomocí techniky popsané v Neuropharmacology svazek 27, č. 3, str. 251 - 260, 1988 a výsledky jsou uvedeny v tabulce 1, dále.

Tabulka 1

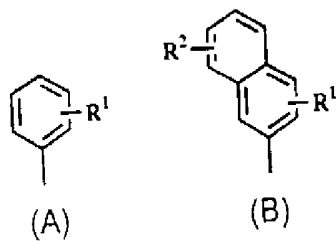
Příklad	NUP (pKi)	SUP (pKi)	DUP (pKi)
2a	7,9	7,4	7,15
4	8,15	7,0	7,2
3	8,1	7,3	7,15
2b	7,65	7,5	6,5
7	7,75	6,25	6,45
6	7,5	7,9	6,6
2c	7,75	6,9	7,05

Patentové nároky

1. Tetrahydroimidazo[2,1-a]isochinolinové deriváty vzorce (I)



kde X je skupina (A) nebo (B)



R^1 , R^2 a R^3 mohou být stejné nebo odlišné a každý z nich představuje jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny zahrnující: vodík, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{4-6} cykloalkenyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl a halogen;

R^4 , R^5 , R^6 a R^7 mohou být stejné nebo odlišné a každý z nich je vybrán ze skupiny zahrnující: vodík, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{4-6} cykloalkenyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl, C_{3-6} cykloalkyl a C_{1-6} alkyl;

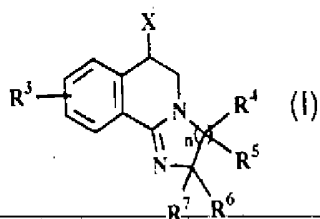
n je 1 nebo 2;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty pro použití v terapii.

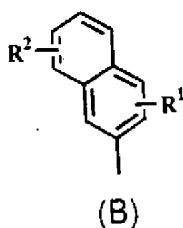
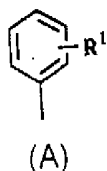
2. Sloučenina podle nároku 1 pro použití v léčbě deprese.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde X je (A).
4. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 3, kde R^1 znamená jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny zahrnující: vodík, C_{1-6} alkyl a halogen a výhodně je R^1 ve 4-pozici.
5. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 4, kde R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou každý vodík.
6. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 5, kde n je 1.
7. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1 až 6 vybraná z:
(rac)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolinu;
(-)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolinu;
(+)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolinu;
(rac)-6-(4-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolinu;
(-)-6-(4-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolinu;
(+)-6-(4-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-isochinolinu;
a jejich farmaceuticky přijatelných solí a solvatů.
8. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvat podle jakéhokoliv z nároků 1 až 7 spolu s jejím farmaceuticky přijatelným nosičem.
9. Použití sloučeniny vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvatu podle jakéhokoliv z nároků 1 až 7 pro výrobu léku pro léčbu nebo prevenci deprese.

10. Sloučenina vzorce (I)



kde X je skupina (A) nebo (B)



R^1 , R^2 a R^3 mohou být stejné nebo odlišné a každý z nich představuje jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny zahrnující: vodík, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{4-6} cykloalkenyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl a halogen;

R^4 , R^5 , R^6 a R^7 mohou být stejné nebo odlišné a každý z nich je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{4-6} cykloalkenyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkinyl, C_{3-6} cykloalkyl a C_{1-6} alkyl;

n je 1 nebo 2;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvat;

s podmínkou, že sloučenina není (rac)-6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isochinolin.

11. Sloučenina vzorce (I) podle jakéhokoliv z nároků 3 až 6 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvat;

s podmínkou, že sloučenina není (rac)-6-fenyl-2,3,5,6-

-tetrahydroimidazo[2,1-a]isochinolin.

12. Sloučenina vybraná z:

(rac)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-
isochinolinu;

(-)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-
isochinolinu;

(+)-6-(4-chlorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-
isochinolinu;

(rac)-6-(4-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-
isochinolinu;

(-)-6-(4-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-
isochinolinu;

(+)-6-(4-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]-
isochinolinu;

a jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo solvatů.