



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

215 592 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 2434/90

(22) A bejelentés napja: 1990. 04. 13.

(30) Elsőbbségi adatok:

89106657.3 1989. 04. 14. EP

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/13

(40) A közzététel napja: 1992. 02. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 01. 28.

(72) Feltalálók:

Bormann, Joachim, Frankfurt/Main (DE)

Gold, Markus R., Nauheim (DE)

Schatton, Wolfgang, Eschborn (DE)

(73) Szabadalmaz:

Merz und Co. GmbH. und Co., Frankfurt/Main

(DE)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,

Budapest

(54) Eljárás adamantánszármazékokat tartalmazó agyi ischemia megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására

KIVONAT

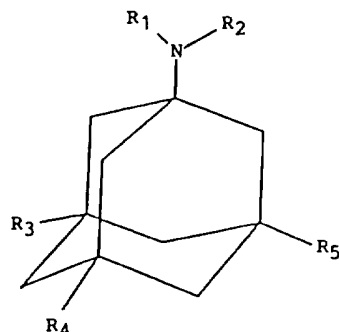
A találmány tárgya eljárás hatóanyagként egy vagy több
(I) általános képletű vegyületet – a képletben

R₁ és R₂ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
atom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R₃ és R₄ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
atom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R₅ jelentése hidrogénatom –

vagy savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati ké-
szítmény előállítására, oly módon, hogy az ismert mó-
don előállított hatóanyagot gyógyászati készítmények
előállításánál szokásosan alkalmazott egy vagy több se-
gédanyaggal összekeverve agyi ischemia megelőzésére
vagy kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé
alakítjuk.



(I)

A találmány tárgya eljárás hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmény előállítására, oly módon, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot gyógyászati készítmények előállításánál szokásosan alkalmazott egy vagy több segédanyaggal összekeverve agyi ischemia megelőzésére vagy kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

Az (I) általános képletű 1-amino-adamantánok közül számos vegyület ismert. Például maga az 1-amino-adamantán (R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 hidrogénatom) már 1959 óta ismert (előállítható például a 3 152 180 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetettek szerint). Az 1-amino-3,5-dimetil-adamantán (R_1 és R_2 hidrogénatom, R_3 és R_4 metilcsoport és R_5 hidrogénatom) ismert a 22 19 256 és a 28 56 393 számú német szabadalmi leírásból.

A 4 122 193 amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan (I) általános képletű vegyületeket ismertetnek, amelyekben R_1 hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, R_2 hidrogénatom vagy metilcsoport, R_3 és R_4 egymástól függetlenül C_{1-6} alkilcsoport és R_5 hidrogénatom. Ebben a leírásban konkrétan ismertetik a fent említett 1-amino-3,5-dimetil-adamantánt és az 1-N-metil-amino-3,5-dimetil-adamantánt (R_1 hidrogénatom, R_2 , R_3 és R_4 metilcsoport és R_5 hidrogénatom), melyek az alábbi 1. és 5. teszt példákban vizsgált vegyületek.

A 2 232 735 számú német szabadalmi leírásban olyan (I) általános képletű vegyületeket ismertetnek, melyekben R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, R_3 rövid szénláncú alkilcsoport és R_4 és R_5 hidrogénatom. Ebben a leírásban ismertetik konkrétan az 1-amino-3-etil-adamantánt (R_1 és R_2 hidrogénatom, R_3 etilcsoport és R_4 és R_5 hidrogénatom), mely az alábbi 2. teszt példában vizsgált vegyület.

Az ismert módon történő előállítás kifejezés a technika állásából az elsőbbség napjáig megismerhető eljárásokat öleli fel.

Aláhúzzuk, hogy az összes (I) általános képletű vegyület előállítható a 4 122 193 amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárások segítségével. Az egyértelműség kedvéért a 6. és 7. példában konkrétan ismertetjük az alábbi 3. és 5. tesztvegyületek előállítási eljárását. A leírtak szakember számára nyilvánvaló változtatásával előállíthatók a további találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek is.

Az 1–6 szénatomos alkilcsoport kifejezés egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoportokra vonatkozik, melyek közül előnyösek a következők: metil-, etil-, i- és n-propil-, i- és t-butil-, n-pentil- és n-hexilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket célszerűen az 1. reakciósema szerint állítjuk elő.

A halogénezett adamantánokat ismert módszerek szerint alkilezhetjük, például Friedel–Crafts reakcióval (fenilcsoport bevitele), vagy vinilidén-kloriddal reagáltatjuk, majd redukáljuk, és az aldehideket a megfelelő Wittig-reakciónak vetjük alá, majd az így kapott vegyületet hidratáljuk, vagy etilén-csoportot viszünk be, és ezt

követően alkalmas részvegyülettel alkilezünk, vagy etilén-csoportot viszünk be, és a halogén-alkil-adamantánokat redukáljuk, vagy szén-dioxiddal acilezünk, és a karboxilsavat redukáljuk.

5 A fent említett szabadalmi leírásokból ismert (I) általános képletű vegyületeket már eddig is használták Parkinson-kór és parkinsonizmus-szerű megbetegedések gyógyítására. Hatásmechanizmusukat a központi idegrendszerre (CNS) gyakorolt dopaminerg hatással magyarázzák, mégpedig a transzmitteranyag, a dopamin fokozott felszabadítása vagy felvételének gátlása révén. Ez kompenzálja a dopamin/acetilokolin rendszer egyensúlyzavarát.

10 Ezzel a betegségtípussal ellentétben az agyi ischémiát patofiziológiás állapot jellemzi, amelyet a neuronstimulációs mechanizmusok egyensúlyzavara okoz. Ezzel összefüggésben az NMDA-receptorcsatornákon való túlzott kalciumátáramlás végül az agysejtek pusztulásához vezet az agy bizonyos területein [Rothmann és Olney: Trends Neurosci. 10, 299, (1989)].

20 Annak érdekében, hogy ezt a patológias állapotot kezeljük vagy kiküszöböljük, az NMDA-receptorcsatornákat, illetően ellentétes beavatkozást kell alkalmazni [Kemp et al.: Trends Pharmacol. Sci. 8, 414, (1987)].

25 Ilyen beavatkozás valószínűsíthető meg például az EP-A 0 264 183 számú bejelentésben leírt dibenzo[a,d]cikloheptén-5,10-imin szubsztituált fluor- és hidroxiszármazékainak alkalmazásával.

Ezek a heterociklusos, aromás vegyületek lipofilek, és az NMDA-receptorcsatorna-antagonista és antikonvulzív tulajdonságát fokozzák.

Ezeket a vegyületeket viszonylag drága módszerrel állítják elő, mivel enantiomer keverékeket nyernek, amelyek optikai antipódjaikra választhatók szét.

35 Jelen találmányunk céljából tűztük ki olyan vegyületek előállítását és alkalmazását, amelyek egyszerű kémiai módszerekkel állíthatók elő, fokozzák az NMDA-receptorcsatorna-antagonista és -antikonvulzív hatását, az agyi ischemia megelőzésére és kezelésére használhatók.

40 A kitűzött cél megvalósítható a találmány szerinti (I) képletű amino-adamantánok alkalmazásával, melyekről a fenti hatás, illetve ezen új felhasználás lehetőségére utaló hatás eddig nem vált ismertté.

Meglepő módon azt találtuk, hogy alkalmazásuk során ezek a vegyületek az agyi ischemia utáni romlást vagy további romlást, például az idegsejtek degenerációját és elvesztését megakadályozzák.

45 Tehát az (I) általános képletű adamantánszármazékok különösen alkalmasak az apoplexia, nyitott szív-műtétek, szívmegállás, subarachnoidalis homorrhage, átmeneti agyi ischémiás rohamok, perinatális asphyxia, anoxia, hypoglycemia, apnoea és Alzheimer-kór után fellépő agyi ischemia megelőzésére és gyógyítására. Az alkalmazott mennyiség az agyi ischemia enyhítésénél és megelőzésénél használatos mennyiség.

55 A találmány szerinti készítményben alkalmazható vegyületek előnyösen a következők:

1-amino-adamantán

1-amino-3,5-dimetil-adamantán (1. számú tesztvegyület)

60 1-amino-3-etil-adamantán (2. számú tesztvegyület)

1-amino-3-izopropil-adamantán (3. számú tesztvegyület)
1-amino-3,5-dietil-adamantán (4. számú tesztvegyület)
1-N-metil-amino-3,5-dimetil-adamantán (5. számú tesztvegyület)

1-N-etil-amino-3,5-dimetil-adamantán (6. számú tesztvegyület),

továbbá ezek N-metil-, N,N-dimetil-, N-etil-, N-propil-származékai és savaddíciós sói.

Az (I) általános képlet szerinti előnyös vegyületek azok, ahol R_1 , R_2 , R_4 és R_5 jelentése hidrogénatom, mint például az 1-amino-3-etil-adamantán.

További előnyös vegyületek, ahol R_1 , R_2 és R_5 jelentése hidrogénatom, mint például az 1-amino-3-metil-5-propil- vagy 5-butil-adamantán vagy az 1-amino-3-metil-5-hexil-adamantán.

Különösen előnyös vegyületek például az 1-amino-3,5 dimetil-adamantán, az 1-amino-3,5-dietil-adamantán, azaz azok a vegyületek, ahol R_1 , R_2 és R_5 jelentése hidrogénatom, és azok a vegyületek, ahol R_1 és R_5 jelentése hidrogénatom, R_2 metilcsoport vagy etilcsoport és R_3 és R_4 metilcsoport, mint például az 1-N-metil-amino-3,5-dimetil-adamantán és az 1-N-etil-amino-3,5-dimetil-adamantán.

Előnyös vegyület továbbá az 1-amino-adamantán is, melyet a szakirodalomban amantidin néven említenek. Az amantidin fokozottan stimulált NMDA-receptorokra és 50 mg/testsúlykilogramm dózissal neuroprotektív hatást fejt ki.

Az (I) általános képletű adamantánszármazékokat önmagukban vagy farmakológiailag elfogadható sóik alakjában alkalmazhatjuk, mint például hidroklorid, hidrobromid, szulfát, acetát, szukcinát vagy tartarát, vagy fumar-, malein-, citrom- vagy foszforsavas sóik.

Az (I) általános képletű vegyületeket alkalmas formában körülbelül 0,01–100 mg/kg dózis tartományban adagoljuk. Alkalmas megjelenési formák például a hatóanyag szokásos farmakológiai hordozóanyagokkal és segédanyagokkal készített kombinációi, tabletta, drázsé, steril oldat vagy injekcióba való szuszpenzió formájában. Farmakológiailag elfogadható hordozók például a laktóz, szacharóz, szorbitol, talkum, sztearinsav, magnézium-sztearát, arab mézga, kukoricakeményítő, cellulóz, oldószerrel, mint például víz, polietilén-glikol stb. összekeverve. Szilárd készítményeket szokásos módon állíthatunk elő, amelyek egyenként legfeljebb 50 mg hatóanyagot tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek hatásosságát a következő farmakológiai tesztekben ismertetjük.

A) TCP-kötésből való kiszorítása

A fenciklidin (PCP) ismert NMDA-antagonista, kötődik az NMDA-receptorral kapcsolatban levő ioncsatornához, és blokkolja az iontranszportot [Garthwaite és Garthwaite: *Neurosci. Lett.* 83, 241–246, (1987)]. Továbbá úgy tűnik, hogy patkányoknál PCP megakadályozza az agyi sejtek agyi ischemia után fellépő pusztulását [Sauer et al.: *Neurosci. Lett.* 91, 327–332 (1988)].

A következőkben az (I) általános képletű vegyület és PCP-kötés közötti kölcsönhatást vizsgáljuk. Ebben a tesztben egy PCP-analógot, a ^3H -TCP-t használjuk. Patkány cortex membrán preparátumot ^3H -TCP-vel, amely

egy fenciklidin (PCP) analóg, inkubálunk [Quirion és Pert: *Eur. J. Pharmacol.* 83, 155 (1982)]. Kompetitív kísérletben felbecsüljük az 1. számú tesztvegyület (1-amino-3,5-dimetil-adamantán) TCP-kötéssel való kölcsönhatását. A teszt eredmények azt mutatják, hogy az 1. számú tesztvegyület hatékony a TCP-kötésből való kiszorításában. Az IC_{50} értéke 89 nM. A fentiekből azt a következtetést lehet levonni, hogy az 1. számú vegyület ugyanazon a helyen kötődik az NMDA-receptorcsatornához, mint az NMDA-antagonista PCP.

B) NMDA-receptorcsatornák blokkolása

Az alábbi teszt megmutatja, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek az NMDA-receptorcsatorna blokkolásában ugyanolyan hatásosak, mint a PCP.

A pályacsiptetős kísérletben, tenyésztett gerincvelő-neuronok (egér) NMDA-aktivált membráncsatornáin mérjük az átfolyó áramlást [Hamill et al.: *Pflügers Arch.* 312, 85–100 (1981)]. 20 μM NMDA alkalmazása után mérjük a sejt áramlási jelének integrálját 20 sec-ig, és feljegyezzük, mint kontrollválaszt (Ac).

20 μM NMDA és 6 μM adamantánszármazék sikeres alkalmazása esetén az anya hatásának intenzitását a kontrollválasz relatív változásaként határozzuk meg (A/Ac–A=tesztválasz).

Az eredményeket az alábbi 1. táblázatban foglaljuk össze:

1. táblázat

Vegyületszám	1–A/Ac	n
1.	0,66 $\pm$ 0,05	14
2.	0,44 $\pm$ 0,08	7
3.	0,58 $\pm$ 0,07	7
4.	0,50 $\pm$ 0,11	5
5.	0,56 $\pm$ 0,07	7
6.	0,38 $\pm$ 0,05	7
PCP	0,50 $\pm$ 0,04	7
MK–801	0,60 $\pm$ 0,05	22

A megadott értékek középértékek $\pm$ SEM.

Amint az eredményekből kitűnik, az (I) általános képletű adamantánszármazékok ugyanúgy képesek blokkolni az NMDA-receptorcsatornát, mint ahogy ezt a PCP [Bertolini et al.: *Neurosci. Lett.* 84, 351–355 (1988)] és 5-metil-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]-ciklopentén-5,10-imin (MK–801) esetében leírták (EP–A 0 264 183).

C) Görcsoldó hatás

4, 12, 36, 108 és 324 mg/kg tesztanyagot adunk be egereknek intraperitoneális úton (dózisonként 5 állat). A hatóanyag beadása után 40 percig a supermaximum electrosock-tesztet alkalmazzuk az anyag görcsellenes hatásának megmérése. Minden dózissal feljegyezzük a túlélő állatok számát (túlélés; maximum 25 állat).

Az eredményeket az alábbi 2. táblázatban adjuk meg:

2. táblázat

Vegyület száma	Görccsoldó hatás (túlélés)	Középérték	ED ₅₀ (mg/kg)
1.	18		
	16		
	16		
	15	16,3	16
2.	15		
	14		
	12	13,7	30
4.	16		
	16		
	11	14,3	24
5.	17		
	17	17,0	13
PCP	19	19,0	9
MK-801	25	25,0	<1

Az ED₅₀-értékeket a következők szerint számítottuk: Litchfield J. T. és Wilcoxon F.: J. Pharmacol. Exp. Therap. 96, 99–113 (1949).

Amint a fenti eredmények igazolják, az (I) általános képletű adamantánszármazékok védőhatást mutatnak az elektromos úton előidéztet görcsök ellen. Tehát ezek a vegyületek görcsellenes hatással rendelkeznek.

D) Csatornablokkoló és görcsellenes hatás közötti összefüggés

A tesztet 1–8 adamantánszármazékok NMDA-receptorcsatornán mért hatása (in vitro) és görcsellenes hatása (in vivo) közti összefüggés tekintetében vizsgáltuk meg. Ebből a célból egy XY-diagrammot szerkesztettünk mindkét paraméter számára. A diagramm adatai bizonyítják, hogy van összefüggés az (I) általános képletű adamantánszármazékok NMDA-receptorcsatornablokkoló hatása és görcsellenes hatása között.

E) Agyi ischemia elleni hatás

Patkányok mindkét nyaki verőerét elzárjuk 10 percig. Ugyanakkor a vérnyomást 60–80 Hgmm-re csökkentjük a vér egy részének elvonásával [Smith et al.: Acta Neurol. Scand. 69, 385, 401 (1984)]. Az ischémiát a nyaki verőerek megnyitásával és az elvont vér retranzfúziójával szüntetjük meg. Hét nap múlva a tesztállatok agyát szövettani vizsgálatnak vetjük alá, a hippocampus CA1–CA4 régiójában végbement sejtváltozásokat vizsgáljuk. Az elpusztult neuronok százalékos arányát meghatározzuk. Az 1. számú tesztvegyület hatékonyságát oly módon határozzuk meg, hogy egy (1) órával az ischémia előtt 5 mg/kg és 20 mg/kg vegyületet adunk be a kísérleti állatoknak egyszeri adagban.

Az eredményeket az alábbi 3. táblázatban foglaljuk össze:

3. táblázat

Terület	Kontroll	1. számú tesztvegyület	
		5 mg/kg (n=5)	20 mg/kg (n=6)
CA1	80,2±1,5	83,0±2,2	53,1±6,1**
CA3	3,6±1,1	7,3±1,8	2,7±1,0
CA4	1,4±0,4	3,7±1,7	0,6±0,3

Az értékeket a károsult neuronok százalékában adjuk meg ±SEM.

A középértékek különbségének szignifikanciája:

**p<0,01 (U-teszt).

Az eredmények azt mutatják, hogy a patkány hippocampus CA1 régiójában bekövetkező post-ischémiás agyi neuronkárosodás statisztikailag szignifikánsan csökken az 1. számú tesztvegyület 20 mg/kg-os pre-ischémiás alkalmazása után. A fiziológiai paramétereiket (például vérnyomás, testhőmérséklet) a kezelés nem befolyásolja. Azonfelül az eredmények azt mutatják, hogy az (I) általános képletű vegyületek a cerebrális ischémiában a neuroprotektív hatást fokozzák.

A példák szerinti vegyületekkel, különösen a megjelölt 2–8 tesztvegyületekkel lényegében ugyanezek az eredmények érhetők el.

F) NMDA-indukált mortalitás elleni védőhatás

Jól ismert tény, hogy a cerebrális ischémiát követően a glutamátok és aszpartátok szintje erősen megnövekszik az agyban. Ezek az ingerkeltő aminosavak túlstimulálják a glutamát-receptor NMDA-subtype-t, eképpen késleltetett neuronhalál következik be. Hasonló pathophysiológiai helyzet áll elő, amikor egereket kezelünk 20 mg/kg NMDA-val intraperitoneálisan. Ez a magas dózis végül a kísérleti állatok 100%-os mortalitáshoz vezet [Leander et al.: Brain Res. 448, 115–120 (1984)]. Azt találtuk, hogy jelen találmány szerinti adamantánszármazékok az NMDA-okozta mortalitás ellen védőhatást mutatnak.

Vegyület száma	Dózis mg/kg	Védett állatok
1.	50	8/8
	25	6/8
	10	3/8
3.	50	6/8
	25	4/8
4.	50	7/8
	25	5/8
5.	25	5/8

A kontrollállatoknál, amelyeket adamantánnal nem kezeltünk, a mortalitás értéke 100% volt, nyolc (8) állatból nyolc (8) pusztult el.

G) Az MK-801 [³H] kötődésének helyettesítése emberi agyszövetben

Az MK-801, valamint a TCP kötődik ahhoz az ioncsatornához, amely az NMDA-receptorral van kap-

csolatban. Úgy vélik, hogy ez a kötődési hely közvetíti a nemkompetitív NMDA-antagonisták neuroprotektív hatását.

Megvizsgáltuk, hogy jelen találmány szerinti adamantánszármazékok hatásosak-e az MK-801 kötődési helyen. Betegek homloki cortexéből szövetet vettünk és homogenátumokat készítettünk. Megállapítottuk, hogy a tesztvegyület (3 nM) gátolja az MK-801 specifikus [³H] kötődését [Kornhuber et al.: Eur. J. Pharmacol. 166, 589–590 (1989)].

A tesztvegyület jóval erősebben kötődött az MK-801 kötődési helyen, így jelezte az előre megjósolt NMDA-receptorcsatorna és a neuroprotektív tulajdonság közötti specifikus kölcsönhatást.

Vegyületszám	Ki (nM)
1.	536
3.	598
4.	189
5.	1607
amantidin	1050

ahol Ki: inhibíciós konstans, nM: nanomól per liter.

A középértékeket háromszoros kísérleti eredményből számítottuk $\pm$ SEM.

Az inhibíciós konstans közel egyenlő azzal az adamantán koncentrációval, amely ahhoz szükséges, hogy az MK-801-et specifikus receptorkötődési helyéről 50%-ban kiszorítsa. Ebben a vonatkozásban a tesztben megvizsgált 1. számú vegyületet találtuk leghatékonyabbnak, amikor összehasonlítottuk már előző publikációkból ismert tizenhárom (13) másik klinikailag alkalmazott és centrálisan ható gyógyszerrel.

Találmányunkat továbbá az alábbi példákkal szemléltetjük anélkül, hogy találmányunkat ezekre korlátoznánk.

1. példa

Injektálható oldat

0,5%-os oldat elkészítéséhez 0,5% hatóanyagot és 0,8% nátrium-kloridot (DAB9) oldunk kétszer desztillált vízben. Az oldatot mikrobaellenes szűrőn szűrjük, 2 ml-es ampullákba töltjük, 20 percen át 120 °C-on autoklávban sterilizáljuk.

2. példa

Oldat

1% hatóanyag-tartalmú oldatot készítünk demineralizált vízzel. Az oldatot töltés előtt szűrjük.

3. példa

Tabletták

1 tablettá tartalma:

Hatóanyag	10 mg
Laktóz	67,5 mg
Mikrokristályos cellulóz	18,0 mg
Talkum	4,5 mg
	100,0 mg.

Az alkotórészeket összekeverjük, és a keverékből 100 mg-os tablettákat préselünk direkt tablettázási eljárással granulálás nélkül.

5 4. példa

Bevonat tabletták

100 mg-os 6 mm-es tablettát készítünk a 3. példa („Tabletták”) szerint. A tablettákat drázsírozási eljárásnak vetjük alá. Először cukorszuszpenzióval vonjuk be, majd színes sziruppal színezzük és fényesítjük. A tablettabevonat az alábbiakból áll:

5	Cukor	65,0 mg
	Talkum	39,0 mg
	Kalcium-karbonát	13,0 mg
15	Arab mézga	6,5 mg
	Kukoricakeményítő	3,7 mg
	Sellak	1,1 mg
	Polietilén-glikol 6000	0,2 mg
	Magnesia usta	1,3 mg
20	Színezőanyag	0,2 mg

130,0 mg

Teljes tablettasúly:

230 mg.

25 5. példa

0,01%-os infúziós oldat elkészítéséhez 0,01% hatóanyagot és 5% levulózt oldunk kétszer desztillált vízben. Az oldatot mikrobaellenes szűrőn szűrjük, 500 ml-es infúziós palackba töltjük és sterilizáljuk.

30 A példa 50 mg hatóanyag-tartalmú egyszeri adagra vonatkozik.

6. példa

1-Amino-3-izopropil-adamantán-hidroklorid

35 (3. számú tesztvegyület) szintézise

A) Adamantán-metil-karboxilát (I) előállítása

1,0 mol adamantán-karboxilsavat 600 ml metanolban keverünk. Az oldatba jégűtés mellett 1 óra hosszan belül 1,53 mol ecetsav-kloridot csepegtetünk. A jeges fűrdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, majd 3 órán át refluxáljuk. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk és desztilláljuk (termelés: 97%).

B) Izopropil-adamantán (II) előállítása

45 0,5 mol magnéziumforgácsot szórunk 50 ml abszolút éterbe, és vízmentes körülmények között 0,5 mol metiljodidot csepegtetünk az oldatba, ameddig az éter forr. Ezután a reakcióelegyet vízfűrdőn melegítjük, amíg a magnézium teljesen feloldódik. Ebbe az oldatba szobahőmérsékleten abszolút éterben oldott 0,2 mol adamantán-metil-karboxilátot csepegtetünk. A reakcióelegyet 3 órán át refluxáljuk. Lehűlés után jéggel hidrolizáljuk, és ammónium-klorid-oldattal keverjük a csapadék feloldódásáig. Az éteres fázist elválasztjuk, a vizes fázist két részletben éterrel mossuk, és az egyesített szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Ezután szárítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. (Termelés: 93%).

C) Izopropén-adamantán (III) előállítása

60 0,25 mol izopropil-adamantán (II) 500 ml ecetsav-anhidridben 12 órán át 160 °C-on keverünk. Ezt köve-

tően a reakcióelegyet 1 liter jeges vízre öntjük és éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot vákuumban desztilláljuk. (Termelés: 66%).

D) *Izopropil-adamantán (IV) előállítása*

0,074 mol adamantil-izopropént (III) oldunk 100 ml abszolút etanolban. Hozzáadunk 4 g palládiumot (5% aktív szénen), és keverés mellett 24 órán át szobahőmérsékleten hidratáljuk. Majd a katalizátort leszűrjük és vákuumban eltávolítjuk az oldószert. (Termelés: 91%).

E) *1-Bróm-3-izopropil-adamantán (V) előállítása*

0,034 mol izopropil-adamantánhoz (IV) tízszeres feleslegben brómot (0,33 mol) keverünk. Lassan fűtjük és reflux alatt 4 órán át keverjük. Azután hagyjuk kihűlni, és jeges vízre öntjük. A brómfelesleget nátrium-szulfáttal bontjuk a vizes oldat elszíntelenedéskéig. Majd éterrel extraháljuk, az egyesített szerves fázist nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot metanolból átkristályosítjuk. (Termelés: 83%).

F) *1-N-Formil-3-izopropil-adamantán (VI) előállítása*

0,028 mol 1-bróm-3-izopropil-adamantánt (VI) 40 ml formamiddal refluxáltatjuk 12 órán át. Lehűlés után a reakcióelegyet vízre öntjük, és diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és vákuumban szárazra pároljuk. (Termelés: 82%).

G) *1-Amino-3-izopropil-adamantán-hidroklorid előállítása*

0,023 g 1-N-formil-3-izopropil-adamantánt (VI) 100 ml 15%-os sósavval egyesítünk, és 24 órán át forraljuk. Lehűlés után a csapadékot szűrjük, és izopropanolban kristályosítjuk. (Termelés: 57%).

7. példa

1-N-Metil-amino-3,5-dimetil-adamantán előállítása

(5. számú tesztvegyület)

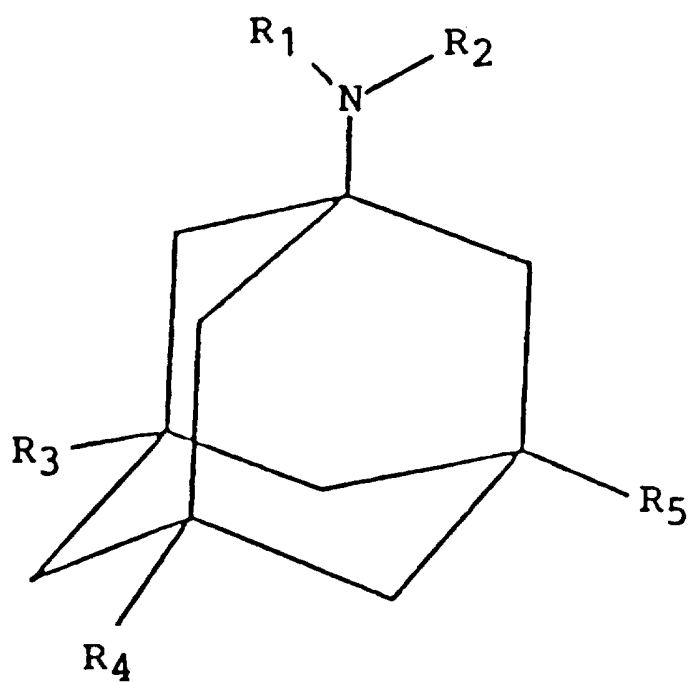
0,1 mol megfelelően szubsztituált amino-adamantánt (1-amino-3,5-dimetil-adamantán), 0,15 mol klórmetil-formiátot és kálium-karbonátot acetonban refluxáltatunk nyolc órán át. Lehűlés után az oldatot szűrjük, az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot szárítjuk. A nyerstermék (0,05 mol) toluolban oldott 0,1 mol nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-dihidro-alumináttal refluxáltatjuk 3 órán át. Lehűlés után híg sósavval hidrolizálunk, a szerves fázist szárítjuk és szárazra pároljuk. A nyerstermék desztillálással tisztítjuk.

A korábbiakban bemutattuk, hogy a fenti adamantánszármazékok az agyi ischemia megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállításához használhatók fel. A szóban forgó adamantánszármazékokat értelemszerűen az agyi ischemia enyhítéséhez és megelőzéséhez szükséges mennyiségben alkalmazzuk.

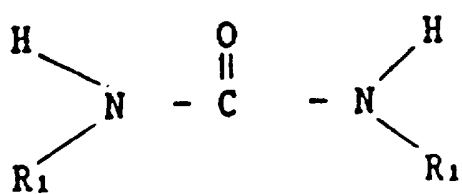
A találmány számos módosítása és ekvivalense szakember számára nyilvánvaló. Jelen találmányunkban szereplő vegyületek, gyógyszerkészítmények, módszerek és eljárások változatai megvalósíthatók anélkül, hogy eltérnének a találmány lényegétől, terjedelmétől.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű vegyület – a képletben
 R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;
 R_3 és R_4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;
 R_5 jelentése hidrogénatom –
 vagy savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot gyógyászati készítmények előállításánál szokásosan alkalmazott egy vagy több segédanyaggal összekeverve agyi ischemia megelőzésére vagy kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé alakítjuk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R_1 , R_2 és R_5 hidrogénatom, R_3 és R_4 jelentése az 1. igénypontban megadott.
3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R_1 , R_2 és R_5 jelentése hidrogénatom és R_3 és R_4 metilcsoport.
4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R_1 , R_2 , R_4 és R_5 jelentése hidrogénatom és R_3 etilcsoport.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R_1 , R_2 , R_4 és R_5 jelentése hidrogénatom és R_3 izopropilcsoport.
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R_2 és R_5 jelentése hidrogénatom.
7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R_3 és R_4 jelentése metilcsoport, R_2 és R_5 hidrogénatom és R_1 metilcsoport vagy etilcsoport.
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R_1 és R_2 jelentése hidrogénatom.
9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ischemia kezelése során az idegsejtek degenerációját és elvesztését megakadályozó gyógyászati készítményt alakítunk ki.
10. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az Alzheimer-kór megelőzésére vagy kezelésére alkalmas gyógyászati készítményt alakítunk ki.



(I)



(II)

1. reakcióséma

