



(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: 6683/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 12. 19.
(23) Módostási elsőbbség: 1993. 05. 10.

(40) A közzététel napja: 1990. 11. 28.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1997. 07. 28.

(11) Lajstromszám:

213 510 B

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 219/10
A 61 K 31/435

(72) Feltalálók:

Dietlin, Francois, Le Vesinet (FR)

Fredj, Daniele, Gif/Yvette (FR)

(73) Szabadalmaz:

S. C. R. Newpharm, Le Vesinet (FR)

(74) Képviselő:

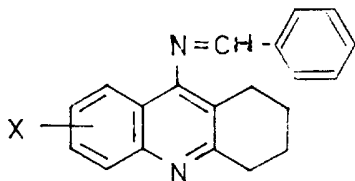
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) Eljárás 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridin-származékok és az azokat tartalmazó, leukocita regeneráló hatású gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (III) általános képletű 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahydroakridin-származékok és e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására – a képletben X jelentése trifluor-metil-csoport.

A találmány szerint előállított gyógyászati készítmények immunhiányos tünetekkel rendelkező betegeknél a T₄ limfocitákat regenerálják, vagy számukat növelik.



(III)

A találmány tárgya eljárás új 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidroakridin-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények immunológiai betegségek gyógyítására használhatók: önmagukban vagy más hatóanyagokkal együtt a szerzett vagy megszerzett immunhiányos szindrómák kezelésére alkalmazhatók.

A találmány tárgya tehát eljárás olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyekkel a T_4 limfociták regenerálhatók, illetve a T_4 limfociták száma növelhető immunhiányos tünetekkel rendelkező betegeknél. A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények hatóanyagként – az ismert – 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidroakridin biológiai prekurzorát, egy (III) általános képletű vegyületet tartalmaznak, gyógyszeriatilag elfogadható, inert, nemtoxikus vivő- és/vagy hígítóanyaggal összekeverve.

A találmány tárgya továbbá eljárás az új, (III) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek a 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidroakridin biológiai prekurzorai. A (III) általános képletben

X jelentése trifluor-metil-csoport.

A találmány szerinti 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidroakridin-származékokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy megfelelően szubsztituált antranilnitrilt ciklohexanonnal reagáltatunk paratoluol-szulfonsav jelenlétében, majd ciklizálást végzünk lítium-diizopropil-amid jelenlétében az 1. reakcióvázat szerint.

Ebből a szempontból a 8-fluor- vagy a 7-klór-származékokat különösen előnyben részesítjük.

A 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidroakridinből kiindulva elvégezhető az aminocsoport alkilezése vagy aralkilezése: egy aldehiddel vagy egy ketonnal reagáltatva hidrogénezőszert vagy hangyasav jelenlétében. A Schiff-bázisok egyszerűen előállíthatók a 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidroakridin és egy aldehid vagy egy keton, például formaldehid, benzaldehid, 2,6-diklór-benzaldehid vagy acetone, szerves bázis, például morfolin vagy piperidin jelenlétében.

A 0 306 825 számú európai szabadalmi leírás a 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidroakridin-származékokból képzett Schiff-bázisokat ismerteti. E vegyületek az acetilkolin-észteráz inhibitorai, így az Alzheimer-kórral kapcsolatban fellépő memóriazavar kezelésére alkalmazhatók. Állatkísérletekben e vegyületek körülbelül a 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidroakridinnel azonos aktivitást mutattak.

A találmányunk azon a felismerésen alapul, hogy a 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidroakridin biológiai prekurzorai (prodrugs) hatékonyan alkalmazhatók a T limfociták regenerálására, különösen a T_4 limfociták regenerálására, amelyek száma jelentősen és veszélyesen csökken az immunhiányos tünetek esetén.

A toxicitási jelenségek csökkentése érdekében fontosnak látszik a 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidroakridinen kívül annak egy olyan prekurzorát alkalmazni, amelynek a tisztítása könnyebbnek látszik.

Azt tapasztaltuk, hogy olyan betegeknél, akik a T_4 limfociták száma jelentősen csökkent, néhány hetes kezelés után a limfociták vérben levő koncentrációja igen

lényegesen emelkedett, és olyan betegeknél, akiknél a T_4 limfocitaszám az eltűnési határ közeléig csökkent, ugyanilyen körülmények között a limfocitaszám látványos visszatérését tapasztaltuk a normális T_4 limfocitaszint alatti értékekig.

Hasonlóképpen klinikai megfigyelések szerint az opportunista infekció jelei visszafejlődnek és/vagy eltűnnek a szeropozitivitás.

Úgy tűnik, hogy a 9-amino-tetrahidroakridin a vírusok RNS polimerázgátlója, különösen a HIV vírusoké, amelyeknek az immunhiányos tünetek eredetét tulajdonítják.

A 9-amino-tetrahidroakridin biológiai prekurzorai ugyanígy viselkednek, és belőlük 9-amino-tetrahidroakridin keletkezik a gyomorban. Azt tapasztaltuk, hogy egy olyan mesterséges gyomoredőben, amelynek a pH-ja 1, mind a metilén-9-imino-tetrahidroakridin, mind az izopropilidén-9-imino-tetrahidroakridin, mind a benzilidén-9-imino-tetrahidroakridin kevesebb, mint 15 perc alatt gyakorlatilag teljesen a 9-amino-származékká bomlik.

A 9-amino-tetrahidroakridin és biológiai prekurzorai azzal az előnyös tulajdonsággal is rendelkeznek, hogy a vírusellenes szerek, például a timidin-, az uracil- vagy az uridin-származékok hatását erősítik, és így lehetővé teszik, hogy a hatékony vírusellenes dózis lényegesen csökkenjen.

Ma már tudjuk, hogy az immundeficit tünetek a timidinnel (AZT) történő kezelése fokozatosan veszít hatékonyságából, és igen csekély esélyt biztosít az AIDS-es betegeknek a túlélésre. Ha azonban az immunhiányos tüneteket egyidejűleg kezeljük egy vírusellenes szerrel (az AZT-vel) és a 9-amino-tetrahidroakridin biológiai prekurzorával, akkor egy jelentős túlélési lehetőséget tapasztalunk. Nagyon jelentős ebből a szempontból annak a betegnek az esete, akit 15 hónapon keresztül kezeltek AZT-vel kis eredménnyel, és akinél a T_4 limfociták száma nullára csökkent. A beteget ezután 5 hónapig 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidroakridinnel kezelve életben tudták tartani. Ebből a tényből két gyógyászati út adódik: a 9-amino-tetrahidroakridin adagolása önmagában, vagy a 9-amino-tetrahidroakridin adagolása egy vírusellenes szerrel együtt, vagy azt erősítve.

Bizonyos vírusellenes szerek esetében, például az AZT és a HPAZI esetében szinergens hatás lép fel, amely lehetővé teszi a vírusellenes szer dózisának 1/10-ére történő csökkentését, vírusellenes hatása megtartása mellett.

A találmány szerint előállított gyógyászati készítmények 4–300 mg 9-amino-tetrahidroakridin-származékot tartalmaznak egy inert, nemtoxikus gyógyszeriatilag alkalmas hígítószerezrel vagy vivőanyaggal összekeverve. A készítmények előnyösen 50–200 mg hatóanyagot tartalmaznak. A hígítószerek közül előnyös egy lecitin, például a szójalecitin, egy foszfolipid, például egy gangliozid vagy egy cerebrozid, vagy egy módosított cellulóz, például a hidroxipropil-metil-cellulóz.

A találmány szerint előállított gyógyászati készítmények közül, amelyek hatóanyagként a 9-amino-tetrahidroakridin-származékot tartalmaznak, megemlítjük

azokat, amelyek az emésztőcsatornán keresztül történő adagolásra alkalmasak, például a bevonás nélküli vagy bevonattal ellátott tablettákat, a szabályozott hatóanyag-leadású mikroggranulátumokat, a drasztákat, a kocsonyás pirulákat, a lágy vagy kemény kapszulákat, a tablettákat, az iható oldatokat vagy szuszpenziókat, a géleket és az emulziókat. Parenterális adagolásra előnyösen a hatóanyag oldatát vagy szuszpenzióját alkalmazzuk, amelyet ampullákba, több adagot tartalmazó flakonokba az öninjektálható fecskendőbe szereljük ki, előnyösen só formájában.

Rektális adagolásra előnyösen kúpot vagy rektális kapszulát alkalmazunk.

A találmány szerint előállított gyógyászati készítményeket a gyógyszerészetben szokásos eljárásokkal állítjuk elő.

A következőkben a találmányunkat példákkal illusztráljuk, azonban nem kívánjuk a példákra korlátozni.

1. példa

1, 2, 3, 4-Tetrahidro-6-(trifluor-metil)-9-akridin-amin előállítása

12,8 g 2-amino-4-(trifluor-metil)-benzonitril 50 ml nitro-benzollal készült oldatához hozzáadunk 14,1 g frissen készített és porított ZnCl_2 -t. Az elegyet 50 °C-on 1 óra hosszat melegítjük, majd hozzáadunk 11,4 g ciklohexanont. A reakcióelegyet 130 °C-on 3 óra hosszat hevítjük, majd lehűtjük, etil-éterrel hígítjuk és leszűrjük. A kapott szilárd terméket 2-butanon (MEK) és vizes ammónium-hidroxid között megosztjuk, és a vizes fázist MEK-kel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk, telített nátrium-kloridon és magnézium-szulfáton megszárítjuk és bepároljuk. A kapott szilárd terméket éter és hexán elegyével trituráljuk, így 10,3 g terméket kapunk fehér por formájában, o.p.: 174–179 °C. 4,0 g terméket metanol és víz elegyből átkristályosítunk, így 3,5 g analitikai tisztaságú terméket kapunk fehér por formájában, o.p.: 175–178 °C.

Elemanalízis:	C%	H%	N%
számított:	64,74	4,71	10,07
talált:	64,70	4,88	10,09

2. példa

N-(Fenil-metilén)-6-(trifluor-metil)-1, 2, 3, 4-tetrahidro-9-akridin-amin előállítása

7,65 g 1, 2, 3, 4-tetrahidro-6-(trifluor-metil)-9-akridin-amin, 4,4 g (kálium-karbonáttal frissen mosott) benzaldehyd és 4,8 g morfolin 300 ml tolullal készült elegyét a víz eltávolítás közben 18 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Ezután hozzáadunk 4,4 g benzaldehydet, és a forralást 24 óra hosszat folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet bepároljuk és a kapott szilárd maradékot kromatografáljuk (DCM), így 8,3 g szilárd terméket kapunk, o.p.: 120–126 °C. 4,07 g terméket ciklohexánból átkristályosítunk, így 2,56 g piszkosfehér szilárd terméket kapunk, o.p.: 127–130 °C.

Elemanalízis:	C%	H%	N%
számított:	72,12	4,68	7,65
talált:	72,15	4,83	7,61

3. példa

A találmány szerinti vegyületek inhibitor hatásának meghatározása a HIV RNS-polimerázával szemben.

5 Példák a klinikai vizsgálatokhoz

Felnőttek

1. hét 50 mg/nap + 1200 mg szójalecitin
2. hét 100 mg/nap + 1200 mg szójalecitin
3. hét 150 mg/nap + szükség esetén 1200 mg szójalecitin
4. hét 200 mg/nap + szükség esetén 1200 mg szójalecitin.

Gyermekeknél

- 15 A kezelést 10–25 mg/nap dózissal lehet elkezdni. Az 1. jelű beteget 15 hónapig kezelték, amely idő alatt T_4 száma 0-ra csökkent.

- 20 A 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidroakridin-származékok adagolása után (legfeljebb 100 mg/nap dózisban) 5 hónappal a T_4 limfocita száma emelkedett, és a beteg még életben volt, holott egyedül az AZT-kezelés mellett túlélési esélyei minimálisak voltak.

- 25 A találmány szerinti vegyületek koncentrációtól igen érzékenyen függő módon in vitro gátolják a HIV RNS-polimerázát. A kísérletek során a következő eredményeket kaptuk:

Vegyület	Dózis ($\mu\text{mol/l}$)	Gátlás (%)
30 6-Metil-	0,1	15
-1,2, 3, 4-tetrahidro-	0,5	85
-9-akridin-amin	1,0	100
35 6-Metil-N-(fenil-metilén)-	0,1	20
-1, 2, 3, 4-tetrahidro-	0,5	40
-9-akridin-amin	2,0	100
40 6-(Trifluor-metil)-	0,1	20
-1, 2, 3, 4-tetrahidro-	0,4	100
-9-akridin-amin	0,1	0
45 6-(Trifluor-metil)-	0,2	10
-N-(fenil-metilén)-	0,5	40
-1, 2, 3, 4-tetrahidro-	1,0	50
-9-akridin-amin	5,0	100
50 6-Metil-N-(dimetil-metilén)-imino-	0,1	15
-1, 2, 3, 4-tetrahidro-	0,4	15
-akridin	1,0	35
	2,0	100

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (III) általános képletű 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidroakridin-származékok előállítására – a képletben X jelentése trifluor-metil-csoport, *azzal jellemezve*, hogy egy (V) általános képletű antranilnitrilt – ahol X jelentése a fenti – ciklohexanonnal kondenzáltatunk, és a kapott 9-amino-1, 2, 3, 4-tetrahidroakridin-származékot benzaldehiddel reagáltatjuk. (Elsőbbsége: 1993. 05.10.)
- 60

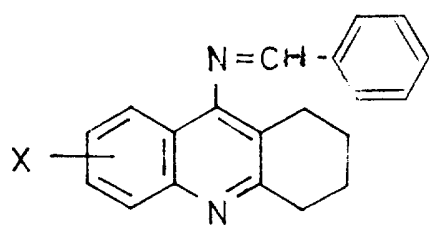
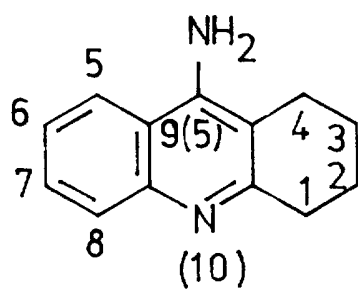
2. Eljárás gyógykészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (III) általános képletű vegyület – ahol X jelentése az 1. igénypont szerinti – gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy egyéb segédanyagokkal és kívánt esetben szinergetikus hatással nem rendelkező más hatóanyaggal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1993. 05. 10.)

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyagból 10–300 mg-ot alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1993. 05. 10.)

4. A 2. igénypont szerinti eljárás szinergetikus hatással nem rendelkező készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a komponenseket egy timidin, uracil vagy uridin típusú vírusellenes hatóanyaggal is összekeverjük. (Elsőbbsége: 1993. 05. 10.)

5. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy inert vivőanyagként olyan anyagot alkalmazunk, amely megfelel parenterális, orális vagy bőrbe vagy izomba történő adagoláshoz. (Elsőbbsége: 1993. 05. 10.)

6. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a keveréket tabletta, gélyszerű pirula vagy drazsé formájában szereljük ki. (Elsőbbsége: 1993. 05. 10.)



1. reakcióvázlat

