

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 195 652

B

A bejelentés napja: (22) 85. 10. 18.

(21) (4044/85)

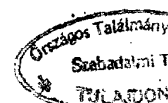
A bejelentés elsőbbsége: (33) DE (32) 84. 10. 19. (31) P 34 38 394,8

A közzététel napja: (41) (42) 86. 10. 28.

Megjelent: (45) 89. 12. 08.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄

C 07 D 401/06
C 07 D 409/14
A 61 K 31/44



Feltaláló(k): (72)

dr. BÖTTCHER Henning, dr. SEYFRIED Christoph,
dr. FUCHS Andreas
Darmstadt, DE

Szabadalmaz: (73)

MERCK Patent Gesellschaft mbH.,
Darmstadt, DE

(54)

ELJÁRÁS PIRÍDINSZÁRMAZÉKOK ÉS HATÓANYÁGKÉNT ILYEN VEGYÜLETEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKESZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

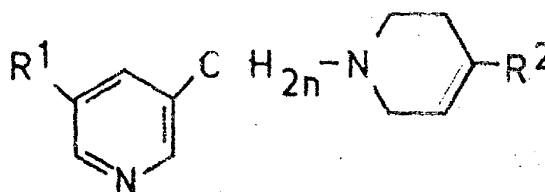
A találmány új (I) általános képletű vegyületek és sóik, valamint hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik. Az (I) általános képletben

R¹ jelentése szubsztituálatlan vagy egyszeresen vagy kétszeresen 1-4 szénatomos alkoxicsoporttal, fluor-, klór- vagy brómatommal és/vagy hidroxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R² jelentése halogénatommal egyszeresen szubsztituált vagy szubsztituálatlan fenilcsoport, vagy tienilcsoport, és

n jelentése 1, 2 vagy 3.

A találmány szerinti vegyületek és gyógyszerkészítmények tompító, szedáló hatásúak a központi idegrendszerre és előnyösen alkalmazhatók skizofrénia, pszichoreaktív zavarok, pszichopatikus és depressziós állapotok kezelésére.



(I)

A találmány tárgya eljárás piridinszármazékok és hatóanyagként ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárással (I) általános képletű vegyületeket — a képletben

R^1 jelentése szubsztituálatlan vagy egyszerűen vagy kétszeresen 1-4 szénatomos alkoxicsoporthal, fluor-, klór- vagy brómatommal vagy hidroxilcsoporthal szubsztituált fenilcsoport,

R^2 jelentése szubsztituálatlan vagy fluor-, klór- vagy brómatommal egyszerűen szubsztituált fenilcsoport vagy tienilcsoport,

n jelentése 1, 2 vagy 3 — valamint ezek sóit állítjuk elő.

A találmány célkitűzése új, értékes gyógyászati hatású vegyületek biztosítása.

Azt találtuk, hogy fenti vegyületek jól elviselhetőségi tulajdonságok mellett, értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Így például a központi idegrendszert befolyásoló, előnyösen tompító (például szedáló, tranqüillizáló, neuroleptikus és/vagy antidepressziós) hatásuk van. Egyes esetekben a vegyületek tompítják az egerek viselkedését (Irwin, Psychopharmacologia, 13, [1968], 222–257 szerint meghatározva), gátolják az egereknél az apomorfín által kiváltott kúszási magatartást (Costall és mtársai, European J. Pharmacol., 50, [1968], 39–50 szerint meghatározva), vagy contralaterális forgási tulajdonságokat indukálunk hemiparkinson-kóros patkányoknál (Ungerstedt és mtársai, Brain Res. 24, [1970], 485–493 szerint meghatározva) anélkül, hogy észrevehető mértékben cataleptikus mellékhatások lépnének fel (Dolini-Stola, Pharmakopsychiat., 6, [1973], 189–197). Továbbá a vegyületek gátolják a triciklált dopaminagonisták és — antagonisták striális receptorokon való kötődését (Schwarz és mtársai, J. Neurochemistry, 34, [1980], 772–778 és Creese és mtársai, European J. Pharmacol. 45, [1977], 377–381 szerint meghatározva). Még tovább, a vegyületek gátolják a nyelv- és állkapocsreflexeket naroktizált patkányoknál (Barnett és mtársai, European J. Pharmacol., 21, [1973], 178–182 és Ilhan és mtársai, European J. Pharmacol., 33, [1975], 61–64 szerint meghatározva), valamint analgetikus és vérnyomáscsökkentő hatás mutatható ki katéterezett, éber, spontán hipertóniás patkányoknál (SHR/NH1-MO/CHB-EMD törzs, Weeks és Jones Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 104, [1960], 646–648 szerint meghatározva) az artériás vérnyomás közvetlen mérésénél, gyomron keresztül adagolt vegyületek adagolása után.

A fentiek alapján a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket és fiziológiásan elfogadható sóikat hatóanyagként alkalmazhatjuk gyógyszerkészítményekben, vagy felhasználhatjuk más hatóanyagok kiindulási anyagául.

Az (I) általános képletben R^1 jelentésében az alkoxicsoporthal metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi-, sek-butoxi- vagy terc-butoxicsoporthal jelent.

Az R^1 és R^2 jelentése előnyösen szubsztituálatlan vagy egyszerűen szubsztituált fenilcsoport.

Mindazonáltal R^1 jelentésében a fenilcsoport kétszeresen szubsztituált is lehet, amikor is a szubsztituensek jelentése azonosan vagy különbözően metoxi-, etoxi-, fluor-, klór-, bróm- és/vagy hidroxilcsoport. R^1 jelentése előnyösen fenil-, o-, m- vagy p-metoxi-fenil-, o-, m- vagy p-etoxi-fenil-, o-, m- vagy p-fluor-fenil-, o-, m- vagy p-

klór-fenil-, o-, m- vagy p-bróm-fenil-, o-, m- vagy p-bróm-fenil-, o-, m- vagy p-hidroxi-fenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6- vagy 3,4- vagy 3,5-dimetoxi-fenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-difluor-fenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-diklór-fenil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dihidroxi-fenilcsoport.

Az n index jelentése előnyösen 1, A jelentése előnyösen $-CH_2-$ vagy $-(CH_2)_3$ csoport.

A fentieknek megfelelően a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok a vegyületek, amelyeknél legalább az egyik szubsztituens a fentiekben előnyösként megjelölt csoportot jelenti. Az előnyös vegyületeket az alábbi (Ia)–(Ij) csoportokba oszthatjuk, amelyeknél a közelebből nem specifikált szubsztituensek az előzőekben (I) általános képletű vegyületeknél megadott szubsztituenseket jelentik:

(Ia) vegyületek

R^1 jelentése fenil-, metoxi-fenil-, fluor-fenil-, klór-fenil-, hidroxif-fenil-, dimetoxi-fenilcsoport;

(Ib) vegyületek

R^1 jelentése fenil-, m- vagy p-metoxi-fenil-, p-fluor-fenil-, p-klór-fenil-, m- vagy p-hidroxi-fenil-, 3,4-dimetoxi-fenilcsoport;

(Ic) vegyületek

R^1 jelentése fenilcsoport;

(Id) vegyületek

R^2 jelentése fenil-, fluor-fenil-, klór-fenil-, vagy tienilcsoport;

(Ie) vegyületek

R^2 jelentése fenil-, p-fluor-fenil-, p-klór-fenil-, vagy 2- vagy 3-tienilcsoport;

(If) vegyületek

R^2 jelentése fenilcsoport;

(Ig) vegyületek

$-C_nH_{2n}-$ jelentése $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-$ vagy $-(CH_2)_3-$ csoport;

(Ih) vegyületek

$-C_nH_{2n}-$ jelentése $-CH_2-$ csoport;

(Ii) vegyületek

R^1 jelentése fenil-, m- vagy p-metoxi-fenil-, p-fluor-fenil-, p-klór-fenil-, m- vagy p-hidroxi-fenil-, 3,4 dimetoxi-fenilcsoport;

R^2 jelentése fenil-, p-fluor-fenil-, p-klór-fenil-, vagy 2- vagy 3-tienilcsoport és

$-C_nH_{2n}-$ jelentése $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_2-$ vagy $-(CH_2)_3-$ csoport;

(Ij) vegyületek

R^1 jelentése fenil-, m- vagy p-metoxi-fenil-, p-fluor-fenil-, m-hidroxi-fenil-, vagy 3,4-dimetoxi-fenilcsoport;

R^2 jelentése fenil és $-C_nH_{2n}-$ jelentése $-CH_2-$ csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetrikus szénatomot tartalmazhatnak, ennek megfelelően racémátok, vagy több aszimmetrikus szénatom

esetében a racémátok keveréke, valamint optikailag aktív izomerjeik formájában is előfordulhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy sóikat előállíthatjuk, ha

a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben

Py jelentése 5-R¹-3-piridilcsoport,

A jelentése -C_nH_{2n}-,

X¹ jelentése X vagy NH₂-csoport-

X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, hidroxil- vagy reakcióképes csoporttá átalakított hidroxilcsoport,

egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben

X² és X³ jelentése azonos vagy különböző és ha

X¹ NH₂ csoport, akkor mindkettő

jelentése X, egyébként együttesen NH-

csoportot jelentenek és

R² jelentése a fenti -

reagáltatunk vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületeknek megfelelő vegyületet, amelyek a -C_nH_{2n}-csoport valamely metilén-csoportja helyén karbonilcsoportot tartalmaz, redukáló-szerrel kezelünk, vagy

c) egy (IV) általános képletű vegyületet – képletben

az egyik E jelentése hidroxilcsoport a

másik E jelentése hidrogénatom és Py,

A jelentése a fenti -

vízfelvonásra alkalmas szerrel kezelünk -

és kívánt esetben az (I) általános képletű vegyületben az O-alkilcsoportot OH-képzés mellett hasítjuk és/vagy az (I) általános képletű vegyületet savval kezelve sóvá alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárások ismertek (pl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-kiadó; Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New York).

Az említett eljárásokon kívül ennek megfelelően más, itt nem felsorolt eljárások is alkalmasak az (I) általános képletű új vegyületek előállítására.

A találmány szerinti eljárásoknál a kiindulási anyagokat in situ is előállíthatjuk, így nem szükséges a reakciókeverékből izolálni, hanem rögtön az (I) általános képletű vegyületek előállításához használhatók.

A (II) általános képletű vegyületekben X¹ jelentése előnyösen X, ennek megfelelően a (III) általános képletű vegyületekben X² és X³ előnyösen együttesen NH-csoportot jelentenek. X jelentése előnyösen Cl vagy Br atom, de lehet J vagy OH- vagy reakcióképes csoporttá átalakított OH-csoport is, különösen 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-oxi- (pl. metil-szulfonil-oxi-) vagy aril-szulfonil-oxi- (pl. benzol-szulfonil-oxi- vagy p-toluol-szulfonil-oxi- vagy 2-naftalin-szulfonil-oxi-) csoport.

Ennek megfelelően az a) eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket különösen Py-A-Cl vagy Py-A-Br és (III) általános képletű tetrahidropiridin-származékok – a képletben X² és X³ együttesen NH-csoportot jelentenek – (a továbbiakban ezt a vegyületet (IIIa) képlettel jelöljük) reagáltatásával állítjuk elő.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek részben ismertek, a nem ismerteket az ismert vegyületekkel analóg módon állítjuk elő. Primer alkoholokat (Py-A-OH), például a megfelelő karbonsavak vagy észterek redukciójával állítjuk elő. Tionilklóriddal, bróm-hidrogénnel, foszfor-tribromiddal vagy más hasonló halogénvegyülettel való reagáltatással nyerjük a Py-A-Hal általános képletnek megfelelő halogénvegyületeket. A szulfonil-oxi-

vegyületeket a megfelelő alkoholok (Py-A-OH) és szulfonsavkloridok reagáltatásával nyerjük. A Py-A-J általános képletű vegyületeket kálium-jodid és a megfelelő p-toluolszulfonsav-észter reagáltatásával állítjuk elő. A Py-A-NH₂ képletnek megfelelő vegyületeket a megfelelő halogénidek és ftálimid-kálium reagáltatásával vagy a megfelelő nitril redukálásával állítjuk elő.

A (IIIa) általános képletű tetrahidropiridin-származékok nagyrészt ismertek (2 060 816 számú NSZK-beli nyilvánossághozatali irat) és például 4-piperidon és M-R² általános képletű – a képletben M jelentése Li vagy MgHal – szerves fémvegyületek reagáltatásával, a kapott vegyület hidrolízisével, majd az így nyert 4-R²-4-hid-oxi-piperidin dehidratálásával állítjuk elő. A (III) általános képletű vegyületeket – amelyekben X² és X³ jelentése egyaránt X – előállíthatjuk, ha alkil-OOC-CH₂-CR²-CH-COO-alkil diésztereket HO-CH₂-CR²-CH-CH₂OH (III, X² = X³ = OH) általános képletű diolokká hidrolizálunk, majd adott esetben SOCl₂-val vagy PBr₃-nal reagáltatunk.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reagáltatásánál a reakciókörülményeket az aminok alkilezésére ismert eljárások szerint választjuk meg. Így például lejátszathatjuk a reakciót oldószer nélkül, a komponensek összekeverésével, adott esetben zárt csőben vagy autoklávban, de reagáltathatjuk őket inert oldószer jelenlétében is. Oldószerként használhatjuk például a következő vegyületeket:

szénhidrogének, így például benzol, toluol, xilol;
ketonok, így például aceton vagy butanon;
alkoholok, így például metanol, etanol, izopropanol, n-butanol;
éterek, így például tetrahidrofuran vagy dioxán;
amidok, így például dimetil-formamid vagy N-metil-pirrolidon;
nitrilek, így például acetonitril, vagy ezek egymással vagy vízzel alkotott keveréke.

A reakciónál savmegkötőszer alkalmazása előnyös lehet, erre a célra használhatjuk például a következőket:

alkáli- vagy földalkáli-hidroxidok- karbonátok vagy egyéb sók, például alkáli- vagy alkáli-földfémek, például nátrium-, kálium- vagy kalcium-gyenge savakkal alkotott sói vagy szerves bázisok, így például trietil-amin, piridin vagy kinolin vagy a (IIIa) általános képletű vegyület piperidinszármazékának vagy a Py-A-NH₂ aminkomponensnek a feleslege.

A reakcióidő az alkalmazott körülményektől függ, és általában néhány perc és 14 nap között van, a reakcióhőmérséklet 0 és 150 °C, előnyösen 20 és 130 °C közötti érték.

Az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk úgy is, hogy egy kiindulási vegyületet, amely az (I) általános képletnek megfelel, de egy vagy több redukálható csoportot tartalmaz, redukálószerrel kezelünk, előnyösen -30 és +250 °C közötti hőmérsékleten legalább egy inert oldószer jelenlétében.

Redukálható – hidrogénatommal helyettesíthető – csoport lehet például a karbonilcsoport oxigénatomja.

Lehetséges, hogy olyan vegyületeket, amelyek csak egy, vagy olyanokat, amelyek egymás mellett kettő vagy több ilyen csoportot, illetve további kötések tartalmazzak, redukív úton az (I) általános képletnek megfelelő vegyületekké alakítsunk. A redukáláshoz előnyösen naszcensz hidrogént vagy komplex fém-hidrideket alkalmazunk vagy a Wolff-Kishner eljárás szerint járunk el.

A redukciós eljárásához előnyösek az (V) általános képletű vegyületek, amely képletben

L jelentése a jelentésének megfelelő lánc, amelyben egy vagy több $-CH_2$ -csoport $-CO$ -csoporttal helyettesítve van.

Az (V) általános képletben L jelentése előnyösen

$-(CH_2)_{n-1}-CO$, például $-CO$, $-CH_2-CO$ vagy $-CH_2-CH_2-CO$ továbbá például $-COCH_2$, $-COCO$, $-COCH_2-COCO$, $-CO-CH_2-CH_2$, $-CH_2-CO-CH_2$, csoport.

Az (V) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk, ha (IIIa) általános képletű vegyületet (VI) általános képletű vegyülettel — a képletben Py, L és X^1 jelentése a fenti — reagáltatunk, a (II) és (III) általános képletű vegyületek reagáltatásánál leírt körülmények között.

Ha a reakciót naszcensz hidrogénnel végezzük, azt fémek gyenge savakkal vagy bázisokkal való kezelésével állítjuk elő, így például ha cinket alkálilúggal vagy vasat ecetsavval kezelünk. Eljárhatunk úgy is, hogy nátriumot vagy más alkálifémet alkohollal, például etanollal, izopropanollal, butanollal, amil- vagy izoamil-alkohollal vagy fenollal kezelünk. Alkalmazhatunk azonban alumínium-nikkel ötvözetet alkálikus-vizes oldatban, adott esetben etanol adagolása mellett, de a nátrium- vagy alumínium-amalgám vizes-alkoholos közegben szintén alkalmas naszcensz hidrogén előállítására. Az átalakítást heterogén fázisban is végrehajthatjuk, amikor is előnyösen vizes és benzolos- vagy toluolos közeget használunk.

A redukcióhoz előnyösen alkalmazhatunk komplex fémhidrideket is, így pl. $LiAlH_4$ -et, $NaBH_4$ -et diizobutil-alumínium-hidridet vagy $NaAl(OCH_2CH_2CH_3)_2H_2$ -et, valamint diboránt, kívánt esetben katalizátort, így például BF_3 , $AlCl_3$ vagy $LiBr$ mellett. Oldószerként előnyösen étereket, így például dietil-étert, di-n-butil-étert, tetrahydrofuránt, dioxánt, diglimeret vagy 1,2-dimetoxi-etánt, valamint szénhidrogéneket, így például benzolt használunk. $NaBH_4$ -del végzett reakciót elsősorban alkoholok, így például metanol vagy etanol, továbbá víz, valamint vizes alkoholok jelenlétében végezzük. A reakcióhőmérséklet általában -80 és $150^\circ C$, előnyösen 0 és $100^\circ C$ közötti érték.

Különösen előnyösen redukálhatjuk savamidok $-CO$ -csoportjait (pl. olyan (V) általános képletű vegyületet, amelyekben L jelentése $-(CH_2)_{n-1}-CO$) $LiAlH_4$ -del tetrahydrofuránban, 0 és $66^\circ C$ közötti hőmérsékleten.

Egy vagy több $-CO$ -csoportot a Wolff-Kishner módszerrel is $-CH_2$ csoporttá alakíthatunk, például vízmentes hidrazinnal abszolút alkoholban, nyomás alatt 150 – $250^\circ C$ hőmérsékleten való kezeléssel. Katalizátorként előnyösen nátrium-alkoholátot használunk. A redukciót a Huang-Minlon eljárás szerint is végezhetjük, amikor is a vegyületet hidrazin-hidráttal, magas forráspontú, vízzel elkeverhető oldószer, így például trietilénlikol vagy dietilénlikol és bázis, például nátrium-hidroxid jelenlétében reagáltatjuk. A reakciókeveréket általában 3 – 4 órán át forraljuk, majd a vizet ledesztilláljuk, a kapott hidrazont max. $200^\circ C$ hőmérsékleten elbontjuk. A Wolff-Kishner redukciót szobahőmérsékleten, dimetil-szulfoxidban hidrazinnal is elvégezhetjük.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy (IV) általános képletű vegyületekben HE hasítással kettőskötést alakítunk ki. A (IV) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk például (II) általános képletű vegyületek ($X^1=X$) és (VII) általános képletű ve-

gyületek — a képletben E és R^2 jelentése a fenti — reagáltatásával.

A HE hasítást általában 0 és $250^\circ C$, előnyösen 50 és $200^\circ C$ közötti hőmérsékleten végezzük.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket ismert módszerek segítségével másik, (I) általános képletű vegyületté is átalakíthatjuk.

Igy például éterszármazék (O-alkil-származék) hasításával a megfelelő hidroxilszármazékot nyerjük. Étert például dimetil-szulfid-bór-tribromid-komplex-szel való, toluolban, 1,2-diklór-etánban vagy dimetil-szulfoxidban végzett kezeléssel hasíthatunk, de eljárhatunk úgy is, hogy a vegyületet piridin- vagy anilin-hidrohalegenidekkel, előnyösen piridin-hidrokloriddal összeolvasztjuk 150 – $250^\circ C$ -on.

A találmány szerinti eljárással nyert (I) általános képletű vegyületeket savval reagáltatva, a megfelelő savaddíciós sók kapjuk. E sók előállítására előnyösen fiziológiásan elfogadható savakat használunk, ilyenek például a következők: szervesen savak, például kénsav, halogén-hidrogénsavak, például sósav, hidrogén-bromid, továbbá foszforsav, például ortofoszforsav, salétromsav, szulfaminsav, továbbá szerves savak, így például alifás, aliciklikus, aromás, aralifás vagy heterociklusos egy- vagy többbázisú karbon-, szulfon- vagy kénsavak, így például hangyasav, ecetsav, propionsav, pivalinsav, dietil-acetsav, malonsav, borostyánkősav, pimelinsav, fumársav, maleinsav, tejsav, borkősav, almasav, benzoészav, szalicilsav, izonikotinsav, metán- vagy etánszulfonsav, etándiszulfonsav, 2-hidroxi-etánszulfonsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav, naftalin-mono- és diszulfonsav, laurilkénsav. Fiziológiásan elfogadható savaddíciós sók, például a pikrátok alkalmasak az (I) általános képletű vegyületek elválasztására és tisztítására.

Az (I) általános képletű vegyületek kívánt esetben sóikkal erős bázissal, például nátrium- vagy kálium-hidroxiddal vagy -karbonáttal való kezeléssel felszabadíthatók.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket, vagy fiziológiásan elfogadható sóikat hatóanyagként alkalmazhatjuk gyógyszerkészítményekben oly módon, hogy adott esetben egy vagy több más hatóanyaggal együtt legalább egy hordozóanyaggal és/vagy segédanyaggal elkeverjük és a kívánt, adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

Ily módon a találmány oltalmi körébe tartozik a gyógyszerkészítmények előállítási eljárása is. Az eljárással előállított készítmények legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy sóját tartalmazzák, és a humán- és állatgyógyászatban egyaránt gyógyszerként használhatók. Hordozóanyagként szerves vagy szervesen, enterális (például orális), parenterális vagy helyi adagoláshoz alkalmas anyagokat használunk. Ilyenek például a következők: víz, növényi olajok, benzilalkoholok, polietilénlikol, zselatin, szénhidrátok, például laktóz vagy keményítő, magnézium-sztearát, talkum, vazelin. Enterális adagolásra például a tablettá, drázsé, kapszula-, szirup-, oldat-, csepp vagy kúp készítmények, parenterális adagolásra az oldat-, előnyösen olajos- vagy vizes oldat-, szuszpenzió-, emulzió- vagy implantátum-készítmények, helyi kezelésre, például kenőcsök, krémek vagy púdere alkalmasak. A találmány szerinti új vegyületeket liofilizálhatjuk és a liofilizátumokból injekciós készítményeket állíthatunk elő.

A találmány szerinti készítmények lehetnek sterili-

záltak és tartalmazhatnak csúsztató-, konzerváló-, stabilizáló- és/vagy nedvesítő-, amulgeáló- anyagokat, ozmotikus nyomást befolyásoló sókat, pufferanyagokat, színező-, íz- és/vagy aromaanyagokat. A készítmények tartalmazhatnak egy vagy több további hatóanyagot, például egy vagy több vitamint.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket, sóikat vagy gyógyszerkészítményeket emberek és állatok esetében egyaránt, különböző betegségek, például skizofrénia, pszichoreaktív zavarok, pszichopatikus, depressziós állapotok, krónikus fájdalmas vagy magas vérnyomással járó betegségek leküzdésére alkalmazhatjuk. Alkalmask továbbá extrapiramidális zavarok kezelésére is.

A találmány szerinti anyagokat más ismert készítmények (pl. Thioridazin, Dihydroergocristin) adagolásához hasonlóan, általában 0,2 és 500 mg, különösen 0,2 és 50 mg egységdózisokban adagoljuk, a napi adag általában 0,003–10 mg/testsúlykilogrammm.

Az egyes betegeknek alkalmazott dózis általában különböző faktoroktól, így például az egyes vegyületek hatékonyságától, a beteg korától, testsúlyától, egészségi állapotától, nemétől, ártól, az adagolás módjától és intervallumától, a kiválasztási sebességtől, gyógyszerkombinációtól, a megbetegedés mértékétől függ. Az orális adagolás az előnyös.

A következő példákban a „szokásos feldolgozási mód” a következőt jelenti: ha szükséges, az anyaghoz vizet adunk, diklór-metánnal extraháljuk, elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, betöményítjük, kromatográfiásan szilikagélen elválasztjuk és/vagy kristályosítjuk. A hőmérsékletértékeket minden esetben °C-ban adjuk meg.

1. példa

26,3 g 3-metil-szulfonil-oxi-metil-5-fenil-piridint (előállítás: 5-fenil-piridin-3-karbonsavat LiAlH_4 -del 3-hidroximetil-5-fenil-piridinné redukálunk, majd mezelezünk) és 16 g 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridint 100 ml acetonnitrilben oldunk és 12 órán át 20 °C-on keverjük, majd a szokásos módon feldolgozzuk. Ily módon 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil)-5-fenil-piridint ("P") nyerünk olvadáspontja 80–82 °C. Dihidrokloridjának op.-ja 218–220 °C.

A fentiekhez hasonlóan eljárva a megfelelő metán-szulfonátokból, kloridokból vagy bromidokból kiindulva a következő vegyületeket állítottuk elő:

3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil)-5-(m-metoxi-fenil)-piridin, op.: 133–135 °C,

3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil)-5-(p-metoxi-fenil)-piridin, dihidroklorid, op.: 239–240 °C,

3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil)-5-(p-fluor-fenil)-piridin, op.: 128–129 °C,

3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil)-5-p-klor-fenil-piridin,

3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil)-5-(m-hidroxifeni)-piridin, dihidroklorid, op.: 206–208 °C,

3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil)-5-p-hidroxifeni-piridin,

3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil)-5-(3,4-dimetoxi-fenil)-piridin-dihidroklorid, op.: 216–218 °C

3-(4-p-fluor-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil)-5-fenil-piridin, op.: 107–108 °C,

3-(4-p-klor-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil)-5-fenil-piridin,

3-[4-(2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil]-5-fenil-piridin, op.: 106–107 °C,

3-[4-(2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil]-5-p-fluor-fenil-piridin,

3-[4-(3-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil]-5-fenil-piridin,

3-[1-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-etil]-5-fenil-piridin,

3-[1-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-etil]-5-m-metoxi-fenil-piridin,

3-[1-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-etil]-5-p-metoxi-fenil-piridin,

3-[2-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-etil]-5-fenil-piridin,

3-[2-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-etil]-5-m-metoxi-fenil-piridin,

3-[2-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-etil]-5-p-metoxi-fenil-piridin,

3-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-propil]-5-fenil-piridin-dihidroklorid, op.: 239–241 °C,

3-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-propil]-5-m-metoxi-fenil-piridin,

3-[3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-propil]-5-p-metoxi-fenil-piridin,

3-(4-p-fluor-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil)-5-p-fluor-fenil-piridin,

3-[1-(4-p-fluor-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-etil]-5-p-fluor-fenil-piridin,

3-[2-(4-p-fluor-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-etil]-5-p-fluor-fenil-piridin,

3-[3-(4-p-fluor-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-propil]-5-p-fluor-fenil-piridin,

3-[2-(4-(2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-etil]-5-fenil-piridin,

3-[3-(4-(2-tienil)-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-propil]-5-fenil-piridin.

2. példa

1,84 g 3-amino-metil-5-fenil-piridin (előállítás: 3-cian-5-fenil-piridint LiAlH_4 -del redukálunk), 2,15 g 1,5 diklór-3-fenil-2-pentén és 40 ml acetont és 40 ml víz keverékét 24 órán át forraljuk, majd a szokásos módon feldolgozzuk. "P" terméket nyerünk, op.: 80–82 °C.

3. példa

4-fenil-1-(5-fenil-nikotinoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin (előállítás: 5-fenil-nikotinsav és 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin reagáltatásával karbonil-diimidazol és tetrahidrofuran jelenlétében: op.-ja 81–83 °C) 200 ml tetrahidrofuranal készült szuszpenzióját keverés közben 3,8 g LiAlH_4 200 ml tetrahidropiridinnel készült szuszpenziójához adagoljuk, majd még 2 órán át 20 °C-on keverjük és a szokásos módon feldolgozzuk. "P" terméket nyerünk, op.-ja 80–82 °C.

Hasonlóképpen nyerjük a megfelelő savamidból kiindulva a többi 1. példánál felsorolt vegyületeket.

4. példa

3,62 g 3-(4-hidroxifeni-1-piperidil-metil)-5-p-fluor-fenil-piridint (előállítás: 3-brom-metil-5-p-fluor-fenil-piridin 4 piperidonnal, majd $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ -al való reagáltatásával és ezt követően hidrolízissel) 40 ml 1 n sósavban 2 órán át 50 °C-on melegítünk, majd a kapott anyagot a szokásos módon feldolgozzuk. A termék 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-metil)-5-(p-fluor-fenil)-piridin, op.-ja 128–129 °C.

5. példa

10 g 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil)-5-m-metoxi-fenil-piridin és 10 g piridin-hidroklorid keverékét 3 órán át 160 °C-on keverjük. A szokásos feldolgozás után 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil)-5-(m-hidroxifénil)-piridin-dihidrokloridot nyerünk. op-ja 206–208 °C.

6. példa

3,56 g 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil)-5-m-metoxi-fenil-piridin 50 ml 1,2-diklór-etánban szuszpendálunk, majd 50 ml 1,2-diklór-etánban oldott 15,6 g dimetil-szulfid-bór-tribromidhoz adagoljuk forrás közben és a forralást még további 30 percig folytatjuk. A kapott anyagot azután a szokásos módon feldolgozzuk, amikor is 3-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil-metil)-5-(m-hidroxifénil)-piridin-hidrokloridot nyerünk, op-ja 206–208 °C.

Készítményelőállítási példák

A) Tablettakészítmény

1 kg "P"-hidrokloridot összekeverünk 4 kg laktózzal, 1,2 kg burgonyakeményítővel, 0,2 kg talkummal és 0,1 kg magnézium-sztearáttal és a szokásos módon tablettákká préseljük. 1 tablettá 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

B) Drazsékészítmény

Az A) példához hasonlóan tablettákat préselünk és a szokásos módon szacharózból, burgonyakeményítóből, talkumból, tragantból és színezékanyagból álló bevonattal bevonjuk.

C) Kapszulakészítmény

2 kg "P"-dihidrokloridot a szokásos módon keményszelatin kapszulákba töltünk, úgy, hogy 1 kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmazzon.

D) Ampullakészítmény

1 kg "P"-dihidrokloridot 60 liter kétszer desztillált vízben oldunk, sterilen szűrjük, ampullákba töltjük, steril körülmények között liofilizáljuk, majd sterilen zárjuk. Egy ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

Hasonlóképpen állíthatunk elő olyan gyógyszerkészítményeket is, amelyek egy vagy több egyéb (I) általános képletű vegyületet vagy sóját tartalmazzák.

Biológiai vizsgálatok

Vizsgálatunk a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek egerék kúszási tulajdonságára kiváltott gátló hatását, amely hatást 1,25 mg/kg apomorfín s.c. adagolásával váltottunk ki. A vizsgálandó vegyületeket orálisan adagoltuk és azt a dózist határoztuk meg, amely a fenti hatás 50%-os gátlást eredményezi (ED₅₀). A kapott eredményeket a következő táblázatban foglaljuk össze.

(I) általános képletű vegyületek

	R ¹	R ²	n	ED ₅₀ (mg/kg)
	p-fluor-fenil	fenil	1	bázis 0,55
5	fenil	fenil	1	bázis 5,5
	p-metoxi-fenil	fenil	1	dihidro- 13,7 klorid

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű piridinszármazékok és sóik előállítására – a képletben

R¹ jelentése szubsztituálatlan vagy egyszeresen vagy kétszeresen 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal, fluor-, klór- vagy brómatommal és/vagy hidroxicsoporttal szubsztituált fenilcsoport,

R² jelentése szubsztituálatlan vagy fluor-, klór- vagy brómatommal egyszeresen szubsztituált fenilcsoport vagy tienilcsoport,

n jelentése 1,2 vagy 3 - azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben

Py jelentése 5-R¹-3-piridilcsoport,

A jelentése -C_nH_{2n}-,

X¹ jelentése X vagy NH₂-csoport -

25 X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, hidroxilcsoport vagy funkcionális származékká átalakított hidroxilcsoport,

egy (III) általános képletű vegyülettel – a képletben

X² és X³ jelentése azonos vagy különböző és ha X¹NH₂-csoport, akkor mindkettő jelentése X, egyébként együttesen NH-csoportot jelentenek, és

R² jelentése a fenti – reagáltatunk vagy

b) egy olyan, egyébként az (I) általános képletű vegyületnek megfelelő vegyületet, amely a C_nH_{2n}-csoport valamely metilencsoportja helyén karbonilcsoportot tartalmaz, redukálószerrel kezelünk, vagy

c) egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben az egyik E csoport jelentése hidroxilcsoport, a másik E csoport jelentése hidrogénatom és Py, A, R és X jelentése a fenti -

vízfelvonásra alkalmas szerrel kezelünk, és kívánt esetben a kapott, 1–4 szénatomos alkoxicsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületben az O-alkilcsoportot OH-csoport képzése mellett hasítjuk és/vagy bármely kapott (I) általános képletű vegyületet savval kezelve sóvá alakítunk.

2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű – a képletben R¹, R² és n jelentése a fenti – 1. igénypont szerint előállított vegyületet vagy sóját gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagokkal és/vagy egyéb segédanyagokkal elkeverünk és adagolásra alkalmas készítménnyé alakítunk.

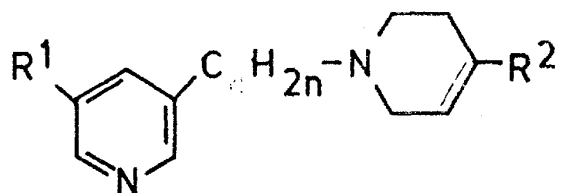
1 rajz, 7 ábra

195 652

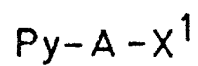
NSZO₄: C 07 D 431/06

C 07 D 409/14

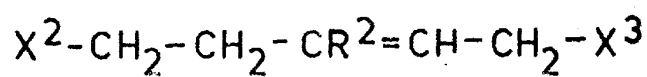
A 61 K 31/44



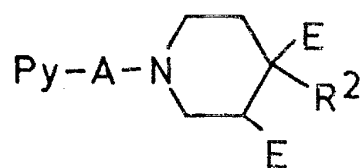
(I)



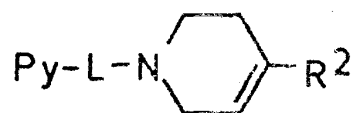
(II)



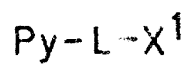
(III)



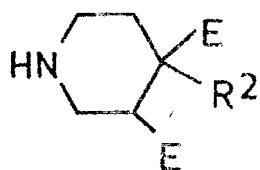
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelenik a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
KULTÚRPROFIL - FOTON nyomda
K 88082