(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
199138 B

(22) A bejelentés napja: 86.05.13. (21) 1976/86

(33) US:
(32) 85.05.13.
86.03.12.
(31) 733428,
838974,
839016

(41) (42) A közzététel napja: 1987.05.28.

(45) Megjelent: 1990.01.29.

(51) Int.Cl$_5$
C 07 D 401/04
A 61 K 31/445

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL KÖNYVTÁR Tulajdona

(72) Feltalálók:
SCHUMACHER Doris Pickel, Florham Park, VILLANI Frank J., Fairfield, WONG Jesse Kwok-Keung, Union, MURPHY Bruce Lee, Glen Ridge, Clark Jon Edward, Highland Park, New Jersey, US

(71) Bejelentő:
Schering Corporation, Kenilworth, New Jersey, US

(54) ELJÁRÁS DIHIDRO-DIBENZO[a,d]CIKLOHEPTÉNEK AZA-SZÁRMAZÉKAI ÉS AZ ÚJ SZÁRMAZÉKOT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

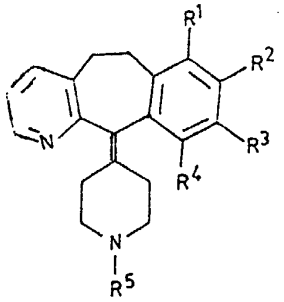
(57) KIVONAT

A találmány új eljárás az (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására. A képletben
R^1, R^2, R^3 és R^4 hidrogén-, halogénatom, vagy trifluor-metil-csoport,
R^5 hidrogénatom, alkilcsoport vagy -$COOR^7$ általános képletű csoport, amelyben R^7 alkilcsoport.

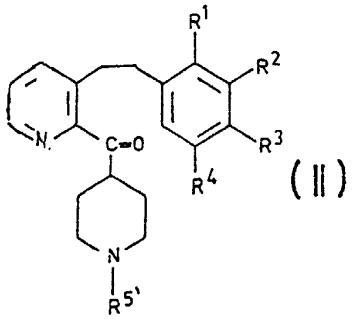
Az eljárás szerint (II) általános képletű vegyületet intramolekulárisan kondenzálnak —12 vagy alacsonyabb Hammett savasságú sav jelenlétében.

Az (I) általános képletű vegyületek antihisztamin és allergiaellenes hatásúak.

A találmány további tárgya: eljárás az új (XIII) képletű vegyület — R^2 jelentése fluoratom — előállítására.



(I)



(II)

1

A találmány tárgya új eljárás az (I) általános képletű vegyületek — a képletben R^1, R^2, R^3 és R^4 azonos vagy különböző és egymástól függetlenül hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm-, jódatom vagy trifluor-metil-csoport, de legalább kettő hidrogénatom,

R^5 1—4 szénatomos alkilcsoport, hidrogénatom vagy -$COOR^7$ általános képletű csoport, amelyben

R^7 1—5 szénatomos alkilcsoport, —

es gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, valamint a (XIII) általános képletű új vegyület — a képletben R^2 fluoratom —, gyógyászatilag elfogadható sói és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az új eljárás lényege, hogy egy (II) általános képletű vegyületet — amelyben R^1, R^2, R^3 és R^4 jelentése a fenti, és $R^{5'}$ jelentése R^5 jelentésével azonos, vagy N-védőcsoportot jelent — intramolekulárisan kondenzálunk, majd szükséges vagy kívánt esetben a következő lépések közül egyet vagy többet elvégzünk:

a) bármilyen, $R^{5'}$-vel jelzett N-védőcsoportot eltávolítunk,

b) valamely, R^5 helyén 1—4 szénatomos alkilcsoportot vagy -$COOR^7$ általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületté alakítunk,

c) valamely, R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületet R^5 helyén -$COOR^7$ általános képletű csoportot tartalmazó vegyületté alakítunk;

d) valamely, R^5 helyén 1—4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó vegyületet R^5 helyén -$COOR^7$ általános képletű csoportot tartalmazó vegyületté alakítunk; vagy

e) valamely, bármely fenti módon kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítunk, vagy egy sóból a bázist felszabadítjuk oly módon, hogy az intramolekuláris kondenzációt úgy hajtjuk végre, hogy a (II) általános képletű minusz 12 vagy alacsonyabb Hammett savasságú savval kezeljük.

A kiindulási (II) általános képletű vegyületet a következő eljárásokkal állíthatjuk elő:

Egy (III) általános képletű vegyületet A) egy (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk bázis jelenlétében, majd a kapott (V) általános képletű vegyületet dehidratálószerrel kezeljük, így (VI) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet egy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, és a terméket hidrolizáljuk. Ezekben a képletekben R^1—$R^{5'}$ jelentése a fenti és Z klór-, bróm- vagy jódatom.

Az (V) általános képletű vegyületek újak, és amellett, hogy a találmány szerinti eljárás (II) általános képletű, kiindulási anyagainak előállítására használhatók, könnyen és nagy hozammal (IX) általános képletű

2

vegyületekké ciklizálhatók, amelyek az (I) általános képletű vegyületek hagyományos előállítási eljárásának kiindulási anyagai. (Az [A] reakcióvázlaton (XII) általános képletű vegyületek előállításánál való felhasználásukat mutatjuk be.)

Az (V) általános képletű vegyületek (IX) általános képletű vegyületekké való gyűrűzárását előnyösen szupersavval végezzük, de más erős sav is alkalmazható.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárásokat például a 3 326 924 és 3 717 647 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és Villani és munkatársai a Journal of Medical Chemistry-ben (1972, 15 (7) 750—754) ismertetik. A (II) általános képletű vegyületek közvetlen intramolekuláris kondenzációját (I) általános képletű vegyületté már szintén ajánlották (például az 535 769 számú svájci szabadalmi leírásban). Az említett szabadalmi leírásban reagensként a polifoszforsavat említették. Ez az eljárás nagyon alacsony hozamot eredményez, és vegyületek keveréke képződik, amelyből a kívánt termék alig különíthető el. A találmány szerinti eljárás sokkal magasabb hozamú, és kevés szennyezőanyag keletkezik.

A (III) általános képletű vegyületek ismertek vagy például Ritter reakcióval előállíthatók oly módon, hogy egy tercier-butil vegyületet ciano-toluollal vagy ciano-metil-piridin vegyülettel reagáltatunk például a [B] reakcióvázlat szerint (Z' hidroxilcsoport, klóratom, brómatom, stb.)

Ezt a reakciót általában savban, így tömény kénsavban, tömény kénsav és jégecet elegyében végezzük. Alkalmas tercier-butil vegyületek, például — de nem kizárólag — a terc-butanol, terc-butil-klorid, terc-butil-bromid, terc-butil-jodid, izobutilén vagy bármely más vegyület, amely hidrolitikus körülmények között ciano-vegyületekkel terc-butil-karboxamidokat képez. A reakció hőmérséklete a reaktánstól függően változik, de általában 50°C és 100°C között terc-butanollal végezzük. A reakció közömbös oldószerekben is végrehajtható, de általában anélkül játszatjuk le.

A (III) általános képletű vegyületeket egy megfelelő, (IV) általános képletű benzil-halogeniddel reagáltatjuk bázis jelenlétében, így az (V) általános képletű vegyület képződik. A benzol-halogenid megválasztása az R^1—R^4 helyettesítőktől függ, így például, de nem kizárólag, használhatunk benzil-kloridot, 3-klór-benzil-kloridot, 3-fluor-benzil-kloridot, 3,4-diklór-benzil-kloridot, 4-fluor-benzil-kloridot, stb. Bármely megfelelő bázist, például alkil-lítium-vegyületet, így n-butil-lítiumot alkalmazhatunk tetrahidrofuránban oldva. A bázis pKa értéke előnyösen 20-nál, még előnyösebben 30-nál nagyobb. Ez a reakció a hőmérsékletek széles skáláján, például —78°C és 30°C közötti, előnyösen —40°C és —30°C közötti hőmérsékleten közömbös

oldószerben, így tetrahidrofuránban, dietil-éterben stb. végezhető.

Az (V) általános képletű amidot (VI) általános képletű ciano-vegyületté alkalmas dehidratálószerrel, így foszfor-oxi-kloriddal, tionil-kloriddal, foszfor-pentoxiddal, toluol-szulfokloriddal piridinben, oxalil-kloriddal piridinben stb. alakíthatjuk. Ezt a reakciót közömbös társoldószer, például xilol jelenlétében vagy távollétében végezhetjük. A dehidratálószerből, például foszfor-oxi-kloridból ekvivalens, vagy nagyobb mennyiségeket, kb. 2 és kb. 15 ekvivalens közötti mennyiséget alkalmazunk. Sokféle hőmérséklet és idő megfelelhet a reakció végzéséhez, de általában melegítéssel gyorsítjuk, előnyösen forrás körüli hőmérsékleten dolgozunk.

A (VI) általános képletű vegyületeket (VII) általános képletű Grignard vegyületekkel reagáltatjuk, amelyeket a megfelelő 1-(N-védett)-4-halogén-piperidinből állítunk elő. Bármely N-védőcsoport megfelel, amelyet az irodalomban a piperidinil-nitrogén megvédésére a (VI) általános képletű Grignard reagens képződése során alkalmaznak. Az $R^{5'}$-vel jelölt védőcsoport bármely olyan csoport lehet, amely nem zavarja nemkívánatos mellékreakciókkal a megfelelő 4-halogén-piperidinből a (VII) általános képletű Grignard reagens képződését. Megfelelő védőcsoport például az alkilcsoport (például metilcsoport), arilcsoport (például fenil- vagy helyettesített fenilcsoport), alkoxi-alkil-csoport (például metoxi-metilcsoport) benzil-oxi-alkil-csoport (például benzil-oxi-metil-csoport), helyettesített benzil-oxi-alkil-csoport [például di/p-metoxi-fenil/-metil-csoport], trifenil-metil-csoport, tetrahidropiranil-csoport, difenil-piranil-csoport, difenil-foszfinil-csoport, benzolszulfenilcsoport stb. Az N-védőcsoportot később hagyományos módon eltávolíthatjuk.

A (VI) és (VII) általános képletű vegyületet általában közömbös oldószerben, így éterben, toluolban vagy tetrahidrofuránban reagáltatjuk. A reakciót a Grignard reakció esetében általában alkalmazott körülmények között, például kb. 0°C és kb. 75°C közötti hőmérsékleten valósítjuk meg. A kapott közbenső terméket például vizes savval, így vizes sósavval hidrolizáljuk, és így a (II) általános képletű ketont kapjuk.

A találmány szerinti eljárást, azaz a (II) általános képletű vegyület intramolekuláris kondenzációját a (II) általános képletű vegyület —12-es vagy annál kisebb, —13-as vagy —14-es Hammett savasságú szupersavval való kezelésével végezzük. A savasság ezen mértékét Hammett, Louis P. és Deyrup Alden J. (Journal of the American Chemical Society, 54, /1932/ 2741. oldal) határozta meg. Erre a célra alkalmas szupersavak például a hidrogén-fluorid/bór-trifluorid rendszer, a trifluor-metánszulfonsav, a trifluor-metánszulfonsav/bór-trifluorid rendszer, a fluor-szulfonsav, stb. A reakciót megfelelő közömbös társoldószer, például diklór-metán jelenlétében vagy távollétében is végrehajthatjuk. A hőmérséklet és az idő az alkalmazott savtól függően változik. Például hidrogén-fluorid/bór-trifluorid szupersavrendszer esetén a hőmérsékletet szabályozni kell, hogy a mellékreakciókat, így például a hidrogén-fluoridnak a gyűrű kettőskötésére való addícióját a minimumra csökkentjük. Ezért a hőmérséklet általában kb. +5°C és —50°C, előnyösen kb. —30°C és —35°C között változik. Trifluor-metánszulfonsav szupersavval a reakciót melegítés közben, például 25°C és 150°C között végezhetjük, és alacsonyabb hőmérsékleten is, de akkor a reakció végbemenetele hosszabb időt vesz igénybe.

A szupersavat általában feleslegben, előnyösen kb. 1,5 és kb. 30 ekvivalens közötti mennyiségben alkalmazzuk. Például a hidrogén-fluorid/bór-trifluorid szupersavrendszert olyan mennyiségben adjuk az elegyhez, hogy a hidrogén-fluorid és a (II) általános képletű vegyület térfogat/tömeg aránya kb. 30 és kb. 1,5, előnyösebben 2,5 és 1,5 közötti legyen. Ilyen rendszerben a bór-trifluorid és (II) általános képletű vegyület tömeg/tömeg aránya előnyösen kb. 15. és kb. 0,75, előnyösebben kb. 1 és 0,75 közötti.

Az $R^{5'}$-vel jelölt N-védőcsoportot hidrogénatommá vagy -$COOR^7$ általános képletű csoporttá alakíthatjuk a gyűrűzárás előtt vagy után, bármely hagyományos módszerrel. Például egy $R^{5'}$ metoxi-metil-csoportot bór-trifluorid-éteráttal való kezeléssel vagy ecetsavanhidriddel és lítium-bromiddal alakíthatunk hidrogénatommá, míg az $R^{5'}$ benzil-oxi-metil-csoportot katalitikus hidrogénezést követő bázisos hidrolízissel cserélhetjük hidrogénatomra. Egy olyan kapott vegyületet, amelyben R^5 hidrogénatom, egy $ZCOOR^7$ általános képletű vegyülettel — a képletben Z klór-, bróm- vagy jódatom — alakíthatunk R^5 helyén -$COOR^7$ általános képletű csoportot tartalmazó vegyületté. Továbbá, ha az R^5 alkilcsoport, az ilyen vegyületet a $ZCOOR^7$ általános képletű vegyülettel reagáltatva közvetlenül olyan vegyületté alakíthatjuk, amelyben R^5—$COOR^7$ általános képletű csoport. Az utóbbi két eljárásra a 4 282 233 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban találunk példákat.

Ettől eltérő módon, az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^5 hidrogénatom, az R^5 helyén alkil-, előnyösen metilcsoportot tartalmazó vegyületek dezalkilezésével, például bróm-ciánnal reagáltatva és az N-ciano-vegyületet például vizes savval hidrolizálva állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savakkal, így sósavval, metánszulfonsavval, kénsavval, ecetsavval, maleinsavval, fumársavval, foszforsavval és hasonlókkal sókat képeznek. A só-

kat úgy állíthatjuk elő, hogy a szabad bázist a kívánt sóképző sav megfelelő mennyiségével, hagyományos módon reagáltatjuk. A szabad bázist a só bázissal való kezelésével állíthatjuk elő. Például híg, vizes bázis oldatokat alkalmazhatunk. Híg vizes nátrium-hidroxid, kálium-karbonát, ammónia és nátrium-hidrogén-karbonát oldatok felelnek meg erre a célra. A szabad bázis a sóformától bizonyos fizikai tulajdonságokban, így a poláros oldószerekben való oldhatóságban különbözik, de a találmány céljai szempontjából a sók egyébként ekvivalensek a megfelelő bázisformával.

A találmány szerinti vegyületek és a megfelelő sóik szolvatálatlan és szolvatált formában létezhetnek, beleértve a hidratált formákat. Általában a gyógyászatilag elfogadható oldószerekkel, így vízzel, etanollal és hasonlókkal szolvatált formák a találmány céljai szempontjából ekvivalensek a nem szolvatált formákkal.

Bizonyos (I) általános képletű vegyületek az irodalomból, így például a 3 326 924, 3 717 647, 4 282 233 és 4 072 756 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokból gyógyászatilag hatásos vegyületekként ismertek, amelyek antihisztamin és/vagy allergiaellenes tulajdonságúak.

Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (XIII) általános képletű vegyület és savaddíciós sói

R^2 fluoratom —

új vegyület.

Ez általánosan beletartozik az 535 769 számú svájci szabadalmi leírás oltalmi körébe, de ezt soha le nem írták az irodalomban, és az ismert vegyületekhez viszonyítva jobb tulajdonságúnak bizonyult.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények lehetnek szilárdak vagy folyékonyak. Szilárd formájúak a porok, tabletták, diszpergálható granulák, kapszulák, ostyák és szuppozitóriumok. A hatóanyagot általában egy vagy több megfelelő hordozóval keverjük, amely hígítószer, ízesítőanyag, oldáskönnyítő anyag, kötőanyag, szuszpendálószer, kenőanyag, vagy a tabletta szétesését elősegítő anyag vagy kapszulázóanyag lehet. Alkalmas szilárd hordozók a magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, cukor, tejcukor, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragakant, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, alacsony olvadáspontú viasz, kakaóvaj és hasonlók. A „készítmény" elnevezés magában foglalja a hatóanyag kapszulázóanyaggal való kikészítését is, amikor is olyan kapszulát kapunk, amelyben a hatóanyagot (más hordozóval együtt vagy anélkül) a hordozóanyag veszi körül, amely ily módon közvetlen kapcsolatban van vele. A tabletták, porok, ostyák és kapszulák orális adagolásra alkalmas szilárd dózisformákként használhatók.

Folyékony készítmények az oldatok, szuszpenziók és emulziók. Példaként említhetők

a parenterális injektálásra alkalmas vizes vagy vizes-propilénglikolos oldatok. Az orálisan adagolható vizes oldatokat úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot vízben oldjuk, és kívánt esetben megfelelő édesítőszereket, oldó- és sűrítőanyagokat, megfelelő színező anyagokat, ízesítőanyagokat, stabilizálószereket adhatunk hozzá. Az orális adagolásra alkalmas vizes szuszpenziók úgy készülnek, hogy a finomeloszlású hatóanyagot vízben viszkózus anyaggal, például természetes vagy szintetikus gumival, gyantával, metil-cellulózzal, nátrium-karboxi-metil-cellulózzal és más jól ismert szuszpendálószerekkel diszpergáljuk.

A találmány szerinti készítményeket transzdermális formában, például transzdermálisan elfogadható hordozóval is elkészíthetjük. A transzdermális készítmény lehet krém, tej és/vagy emulzió, amely a bőrön alkalmazható megfelelő kötőanyagba vagy mátrix vagy tartály (reservoir) típusú transzdermális lemezkébe (tapaszba) foglalható, amint az a szakirodalomból erre a célra ismert.

A transzdermálisan elfogadható készítmény előnyösen mátrix vagy tartály típusú lemezke, amely a bőrre felvíve és egy ideig ott tartva lehetővé teszi, hogy az (I) általános képletű vegyület kívánt mennyisége a bőrön keresztülhatoljon. A legelőnyösebben a találmány szerinti lemezkét 24 órán át kell viselni, és így kb. 1 mg és kb. 40 mg, előnyösebben kb. 5 mg és kb. 10 mg közötti mennyiségű találmány szerinti vegyület adagolását biztosítja. A lemezkét aztán szükség esetén friss lemezkével helyettesítjük, így a rászoruló betegben az I általános képletű vegyület állandó vérszintje állandó értéken tartható.

Ennek az új transzdermális dózisformának az alkalmazása és az előírt módon való használata a fentebb ismertetett előnyökkel jár. A dózis más időközönként, például 3 naponként vagy 7 naponként egyszer is adagolható. Bár a napi egyszeri alkalmazás előnyös lehet, a találmány nem korlátozódik egyik speciális gyakoriságú alkalmazásra sem.

A hatóanyag mennyisége az egységdózis készítményben változhat vagy 1 mg és 1000 mg közöttire beállítható az alkalmazástól függően. A készítmény kívánt esetben tartalmazhat más gyógyhatású anyagokat, így például pangáscsökkentőket is.

A dózis a beteg szükséglete és a kezelendő állapot súlyossága szerint különböző lehet. A helyes dózis megállapítása minden egyes esetben a szakember feladata. Kényelmi szempontból, kívánt esetben a teljes napi dózis osztható, és a nap folyamán részletekben adagolható.

A találmány szerinti vegyületek antihisztamin hatása standard farmakológiai vizsgálati módszerekkel szemléltethető. Például a vegyületek azon tulajdonságát, hogy az egér-

ben a hisztaminnal indukált talpödémát csökkentik, a következő módszerrel mérhetjük.

25—30 g-os hím CF_1 egereket szabályozott hőmérsékletű és nedvességű körülmények között tartunk 12 órás sötét/világos ciklusban. Az állatok tetszés szerint ehetnek és ihatnak. A kezelendő csoportba az egereket találomra választjuk ki. Az egereket a találmány szerinti vegyülettel vagy vivőanyaggal való kezelés után 1 órával éterrel enyhén elaltatjuk. Minden egér bal hátsó talpa szolgál kontrollként, és ebbe 25 µl izotóniás sóoldatot injektálunk. A jobb hátsó a kísérleti talp, ebbe 13 µg hisztamin-dihidrokloridot tartalmazó 25 µl sóoldatot fecskendezünk. 30 perccel később az egereket lenyakazással megöljük, és minden egér mindkét hátsó lábtőizületnél levágjuk. Minden talp tömegét lemérjük, és a vegyülettel és placébóval kezelt csoport közötti különbséget a Student „t" teszttel értékeljük. Az ED_{50} értékeket (azt a dózist, amely a hisztaminnal indukált ödéma 50%-ban gátolja) és a 95%-os biztonsági határokat a lineáris legkisebb dózisnégyzet-válasz módszerrel (Brownlee, K.A., „Statistical Theory and Methodology In Science and Engineering", 2. kiadás, J. Wiley and Sons, New York, 1965. 346—349. oldal) határozzuk meg. Mint fentebb említettük, a találmány szerinti új vegyületek potenciális antihisztamin szerek anélkül, hogy a szokásos CNS hatást mutatnák, amire az álmosság utal.

Így tehát a vegyületek antihisztamin hatását az A) részben és a CNS-re gyakorolt hatást a B), C) és D) részben leírt eljárásokkal vizsgáltuk.

A) Tengerimalacok hisztamin-indukált elhullásának megelőzése

A vegyületek azon tulajdonságát vizsgáltuk, hogy mennyire képesek 250—300 g-os nőstény albino tengerimalacokat megvédeni 1,1 mg/kg hisztamin-dihidrokloridot tartalmazó intravénás injekció okozta halál ellen; a dózis az LD_{99} megközelítőleg kétszerese. Az antagonistákat éheztetett állatok elkülönített csoportjainak orálisan adtuk be 1 órával a hisztaminos kezelés előtt, és a halál elleni védelmet a hisztamin adagolás után 30 percig követtük figyelemmel. Az ED_{50} értékeket minden hatóanyagra probit analízissel határoztuk meg.

B) Fizosztigmin okozta elhullás antagonizálása

A fizosztigmin indukált elhullást Collier és munkatársai által leírt technika (Br. J. Pharmac. 32, 295—310 /1968/) módosított változatával vizsgáltuk. A fizosztigmin-szalicilát (1,0 mg/kg s.c.) 100%-os elhullást

okoz, ha olyan egereknek adjuk be, amelyeket 10-es csoportban 11×26×13 cm-es műanyag ketrecben tartunk. A vizsgálandó vegyületeket orálisan adagoltuk a fizosztigmin előtt 30 perccel. A túlélőket a fizosztigmin beadása után 20 percig számoltuk.

C) Ecetsavval kiváltott rángás antagonizálása

Lényegében Hendershot és Forsaith által leírt (J. Pharm. Exp. Ther. 125, 237—40) ecetsav-rángási tesztet alkalmaztuk azzal az eltéréssel, hogy fenil-kinon helyett inkább ecetsavat használtunk a rángás kiváltására. Az egerekbe 0,6%-os vizes ecetsavat injektáltunk 10 mg/kg mennyiségben, intraperitoneálisan, 15 perccel a vizsgálandó vegyület orális beadása után. 3 perccel az ecetsavas kezelés után minden egyes állatnál 10 percen át számoltuk a rángásokat. A rángást hátgömbölyítés, medenceforgatás és hátsó comb kinyújtás sorozatként definiáltuk.

D) Az elektrokonvulzív sokk (ECS) antagonizálása

Toman és munkatársai (J. Neurophisiol. 9, 231—239 /1946/) módszerének módosított változatát használtuk az ECS vizsgálatára. Egy órával a vizsgálandó vegyület vagy hordozóanyag orális beadása után az egereknek 13 mA-es, 50-es ciklusú a.c. elektrokonvulzív sokkot adunk 2,0 mp-ig szaruhártya elektródokon keresztül. Ez a sokkintenzitás tónusos görcsöt okoz, ami a hordozóval kezelt egerek legalább 95%-ánál a hátsó comb kinyújtásában nyilvánul meg.

A fenti hisztamin hatású vegyületek CNS aktivitásának mérésére szolgáló eljárások közül a fizosztigmin indukált elhullás teszt az, amely leginkább jelzi a nem-szedatív tulajdonságokat, mivel ez főképpen a központi antikolinerg potenciált jelzi, amely a szedatív hatást erősíti.

A fenti vizsgálatokban kapott eredmények az alábbi táblázatban láthatók.

A vizsgált vegyületek [(XIV) általános képlet]

	R^2	R^5
A	Cl	H
B	H	H
C	Cl	CH_3
D	H	CH_3
E	F	H

A jelen bejelentésben igényelt vegyületek közül az E vegyület előnyös. Az A—D vegyületek ismertek, és az A-ról már tudják, hogy aránylag csekély a szedatív hatása (nem szedatív) (ld. a 85101486 számú európai szabadalmi bejelentést).

Táblázat

Vegyület	Antihisztamin hatás	CNS hatás		
	A) tengeri malac p.o.	B) fizosztigmin elhullás	C) ecetsav rángás	D) ECS teszt
	ED_{50} (mg/kg)	ED_{50}(mg/kg)	ED_{50}(mg/kg)	ED_{50}(mg/kg)
A	0.15	320	147	160
B	0.26	7.1	285.1	160
C	0.026	6	14.1	160
D	0.009	6.1	8.9	80
E	0.09	320	320	320

A fenti eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek potenciális antihisztamin szerek, amelyek kis CNS hatása nem-szedatív voltukra/jellegükre utal.

Ezek a vizsgálati eredmények arra engednek következtetni, hogy a találmány szerinti vegyületek lényegében nem lennének szedatív hatásúak a klinikumban alkalmazott antihisztamin dózisban. Az E vegyület (azaz a 8-fluor vegyület) különösen előnyös, mivel a toxicitása is nagyon alacsony.

A találmány szerinti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik mennyiségének és az adagolás gyakoriságának meghatározása a kezelőorvos megítélése alapján történik, figyelembevéve a beteg korát, állapotát és méretét, valamint a kezelendő szimptóma súlyosságát. Az általában ajánlott dózis orális adagolásra 5 és 100 mg/nap, előnyösen 10 és 20 mg/nap közötti mennyiség 2 vagy 4 osztott dózisban, amely a tüneteket megszünteti.

A következő példák a találmányt mutatják be.

I. példa

A) N-(1,1-Dimetil-etil)-3-metil-2-piridin-karboxamid

400 g 2-ciano-3-metil-piridint 800 ml terc-butanolban szuszpendálunk és az elegyet 70°C-ra melegítjük. 400 ml tömény kénsavat csepegtetünk hozzá 45 perc alatt. A reakció további 30 perces, 75°C-on való melegítés után teljesen végbemegy. Az elegyet 400 ml vízzel hígítjuk, 600 ml toluolt adunk hozzá és a pH-t tömény vizes ammóniával 10-re állítjuk. A feldolgozás alatt a hőmérsékletet 50—55°C között tartjuk. A toluolos fázist elválasztjuk, vizes réteget ismét extraháljuk, és az egyesített toluolos fázisokat vízzel mossuk. A toluol eltávolítása után N-(1,1-dimetil-etil)-3-metil-2-piridin-karboxamidot kapunk olaj formájában, amelyből szilárd termék kristályosodhat ki. A hozam gázkromatográfiásan, belső standard felhasználásával meghatározva 97%.

B) 3-[2-(3-Fluor-fenil)-etil]-N-(1,1-dimetil-etil)-2-piridin-karboxamid

125 ml tetrahidrofurán és 1 ekvivalens N-(1,1-dimetil-etil)-3-metil-2-piridin-karboxamid elegyét —40°C-ra hűtjük nitrogén alatt. Ezután 40 perc alatt két ekvivalens n-butil-lítiumot adunk hozzá. Amikor a fele mennyiséget már hozzáadtuk, az elegy bíborszínűvé válik. 1,3 g nátrium-bromidot, majd 1,05 ekvivalens 3-fluor-benzil-bromidot csepegtetünk hozzá azonos mennyiségű tetrahidrofuránban oldva 40—50 perc alatt, miközben a hőmérsékletet —40°C-on tartjuk. Miután az elegyet 30 percig tartottuk ezen a hőmérsékleten, 250 ml vízzel hígítjuk és a szerves fázist elválasztjuk. Ezt a fázist nátriumszulfáton szárítjuk és az oldatot eltávolítjuk, így olajat kapunk, amelyből a 3-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-N-(1,1-dimetil-etil)-2-piridin-karboxamid szilárd formában kikristályosodhat.

C) 3-[2-(3-Fluor-fenil)-etil]-2-piridin-karbonitril

36,4 g (0,121 mól) 3-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-N-(1,1-dimetil-etil)-2-piridin-karboxamid 123 ml (202,3 g, 1,32 mól) foszfor-oxi-kloriddal készült oldatát 3,5 órán át 110°C-on melegítjük, majd szobahőmérsékleten további 15 órán át keverjük. A reakciót jéggel és vízzel leállítjuk, majd az oldat pH-ját telített vizes kálium-karbonát-oldat adagolásával 8-ra állítjuk. A terméket etil-acetáttal extraháljuk és az oldatot bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografálva tisztítjuk, majd pentánnal eldörzsöljük, így 16,2 g (0,072 mól, 60%) terméket kapunk.

D) (1-Metil-4-piperidinil)-[3-/2-(3-fluor-fenil)-etil/-2-piridinil]-metanon

28.0 g (0,123 mól) 3-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-2-piridin-karbonitril 150 ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatához 92 ml (1,48 mól/liter, 0,136 mól) N-metil-piperidinil-magnézium-kloridot adunk 10 perc alatt, miközben a hőmérsékletet 45—50°C-on tartjuk. A reakciót még 10 percig ezen a hőmérsékleten, majd 45 percig szobahőmérsékleten folytatjuk. Ezután vizes sósavval a reak-

6

ciót leállítjuk az elegy 2 alatti pH-ra való savanyításával és a kapott oldatot 25°C-on 1 órán át keverjük. Az oldat pH-ját 8-ra állítjuk, a terméket etil-acetáttal extraháljuk, és az oldatot bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografálva tisztítjuk, így 38,3 g terméket kapunk barna olaj formájában.

E) 8-Fluor-11-(1-metil-4-piperidilidén)-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin

15,0 g (0,046 mól) (1-metil-4-piperidinil)-[3-/2-(3-fluor-fenil)-etil/-2-piridinil]-metanon 74 ml (125,5 g, 0,837 mól) trifluor-metánszulfonsavval készült oldatát szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. A reakciót víz-jég eleggyel leállítjuk, és az oldatot kálium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A terméket etil-acetáttal extraháljuk. A terméket etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos oldatot megszűrjük az oldatlan részek eltávolítására, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatográfiásan tisztítva 5,4 g (0,0175 mól, 38%) terméket kapunk.

F) 8-Fluor-11-(1-etoxi-karbonil-4-piperidilidén)-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-b]piridin

10,5 g (34 mmól) 8-fluor-11-(1-metil-4-piperidilén)-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin és 5,2 g (52 mmól) trietil-amin 120 ml száraz toluolban készült oldatához 80°C-on és argon atmoszférában 18,5 g (170 mmól) etil-klór-formiátot adunk fecskendő segítségével. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd szobahőmérsékleten 1 óra hosszat. Ezután szűrjük, és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot pentánnal eldörzsölve 10,1 g (81%) cím szerinti terméket kapunk, amely 116—118°C-on olvad.

G) 8-Fluor-11-(4-piperidilidén)-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin

3,6 g (9,8 mmól) 8-fluor-11-(1-etoxi-karbonil-4-piperidilidén)-6,11-dihidro-5H-benzo-[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridint 50 ml etanol:víz = 1:1 elegyben 4,5 g kálium-hidroxiddal 66 órán át argon atmoszférában forralunk. A reakcióelegyet telített nátrium-klorid-oldatba öntjük, és kétszer etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot egyesítjük és nátrium-szulfáton szárítjuk, majd szűrjük. Az oldószer eltávolítása után 2,76 g (95%) cím szerinti terméket kapunk, amely 133,5—134,5°C-on olvad.

II. példa

A) 3-[2-(3-Fluor-fenil)-etenil]-pikolinamid

142 g (1,2 mól) 3-ciano-2-pikolin és 164 g (1,32 mól) 3-fluor-benzaldehid 750 ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatát 162,0 g (1,44 mól) kálium-terc-butoxid 750 ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatához csepegtetjük —15°C és —20°C közötti hőmérsékleten.

Az adagoláshoz félóra szükséges, és ezalatt a hőmérsékletet —15°C alatt tartjuk. Az elegyet —15 és —20°C között tartjuk 1 órán át, majd 0 és 5°C közötti hőmérsékleten 2 óra hosszat.

Ezután 400 ml telített ammónium-klorid-oldatot, majd 250 ml vizet adunk hozzá. Félóra keverés után a vizes réteget elválasztjuk, 300 ml diklór-metánnal extraháljuk, amelyet a tetrahidrofuránós réteggel egyesítünk. A szerves oldatot 400 ml telített ammónium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szénnel derítjük és diatómaföldön keresztül szűrjük.

Az oldószert forgóbepárlóban eltávolítjuk, és az olajos maradékot 350 ml forró toluolban oldjuk. Az elegyet forrón szűrjük a szennyezések eltávolítására, és egy éjszakán át 0 és 5°C közötti hőmérsékleten tartjuk. A kivált, piszkosfehér szilárd anyagot szűrjük, kétszer 100 ml hideg toluollal mossuk és 60°C-on 6 órán át szárítjuk, így 122,1 g (42,1%) cím szerinti vegyületet kapunk, amely 153—155°C-on olvad.

B) 3-[2-(3-Fluor-fenil)-etil]-pikolinamid

121 g (0,5 mól) 3-[2-(3-fluor-fenil)-etenil]-pikolinamidot 500 ml ecetsavban oldunk. Az oldathoz 8,0 g 5%-os szénhordozós palládium-katalizátort adunk, és az elegyet egy éjszakára Parr hidrogénező készülékbe helyezzük. Az elméleti mennyiségű hidrogén felvétele után az elegyet diatómaföldön keresztül szűrjük és 4 liter vízbe öntjük. A piszkosfehér szuszpenziót 2 órán át keverjük, és 0 és 5°C közötti hőmérsékleten tartjuk 20 órán át.

A szilárd termék 3-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-pikolinamid, amelyet kiszűrünk, három alkalommal 100—100 ml vízzel mosunk és 60°C-on 20 órán át szárítunk. Így 108 g (88,6%) cím szerinti terméket kapunk, amely 102—104°C-on olvad.

C) 3-[2-(3-Fluor-fenil)-etil]-pikolinsav

73,2 g (1,0 mól) 3-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-pikolinamidból 500 ml etanollal és 125 g (1,0 mól) 45%-os kálium-hidroxiddal szuszpenziót készítünk. 200 ml vizet adunk hozzá, és az elegyet 20 órán át forraljuk. A vékonyréteg-kromatogram teljes savvá alakulást mutat.

Az alkoholt desztillációval távolítjuk el, amíg a gőz hőmérséklete el nem éri a 100°C-ot. A szuszpenziót szobahőmérsékletre hűtjük, 100 ml vizet adunk hozzá, és az oldatot 110 ml 12 n sósavval pH 4—4,5-re savanyítjuk. A szuszpenziót egy órán át keverjük, majd egy éjszakán át hűtjük. A szilárd anyagot kiszűrjük, három alkalommal 100—100 ml vízzel mossuk és 65°C-on 24 órán át szárítjuk. Így 69,6 g (9,48%) cím szerinti vegyületet kapunk, amely 118—122°C között olvad.

D) 8-Fluor-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11-on

61,3 g (0,25 mól) 3-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-pikolinsavból 900 ml tetrahidrofuránnal oldatot készítünk. Ezen szobahőmérsékleten száraz hidrogén-klorid gázt vezetünk keresztül 1,5 órán át, majd óvatosan 48,3 g

(0,38 mól) oxalilkloridot adunk hozzá. Az elegyet 24—26 órán át szobahőmérsékleten keverjük (4 órás, 35—40°C-on való melegítés szükséges ahhoz, hogy sötét oldatot kapjunk). Az oldatot 0—5°C-ra hűtjük, és 67 g (0,5 mól) alumínium-kloridot adunk lassan hozzá fél óra alatt. Az elegyet 0—5°C-on 18 órán át keverjük, majd további 17 g (0,125 mól) alumínium-kloridot adunk hozzá, és az elegyet 2 órán át keverjük.

Ezután 500 ml 3,7%-os sósavat adunk hozzá és 1/4 órán át keverjük, majd diatomaföldön keresztül szűrjük. A felső vizes réteget elválasztjuk, és a szerves réteget két alkalommal 500—500 ml 3,7%-os sósavval mossuk. Az egyesített vizes réteget két alkalommal 500 ml éterrel mossuk.

Ezután 1 liter benzolt adunk hozzá és az elegyet 5—10°C-ra hűtjük, és 390 g 50%-os nátrium-hidroxid adagolásával a pH-t 9 fölé emeljük. Az elegyet félórán át keverjük, majd diatomaföldön keresztül szűrjük. A vizes réteget elválasztjuk és kétszer 300 ml benzollal mossuk, amelyeket az első benzolos réteggel egyesítünk.

Az egyesített szerves réteget 250 ml 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 250 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves réteget nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószer eltávolítása után 49,6 g sárga szilárd anyagot kapunk. Ezt 100 ml forró butil-acetátban oldjuk és 24—28 órán át 0—5°C hőmérsékleten tartjuk. A szilárd anyagot kiszűrjük, kétszer 30 ml hideg etil-acetáttal mossuk, és 60°C-on 20 órán át szárítjuk. Így 38,8 g (68,5%) cím szerinti vegyületet kapunk, amely 116—119°C-on olvad.

E) **1-Metil-4-[8-fluor-6,11-dihidro-11-hidroxi-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11-il]-piperidin**

22,7 g (0,1 mól) 11-oxo-8-fluor-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridinből 500 ml folyékony ammóniával szuszpenziót készítünk, és 5,1 g (0,22 mól) nátriumot adunk hozzá. A kapott kék elegyet 3/4 óra hosszat keverjük. Lassan, félóra alatt 15,9 g (0,12 mól) 4-klór-N-metil-piperidin 400 ml száraz tetrahidrofuránnal készült oldatát adjuk hozzá és 2 órán át —25°C-on keverjük.

Ezután 17,5 g (0,33 mól) ammónium-kloridot adunk az elegyhez, és félórán át keverjük, amíg 0°C-ra melegszik. Ekkor 200 ml telített ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá, majd 50 ml vizet, és 1/4 órán át keverjük.

A vizes réteget elválasztjuk, és 200 ml diklór-metánnal extraháljuk. Ezt az extraktumot a tetrahidrofurános réteggel egyesítjük és 250 ml telített ammónium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert eltávolítjuk, így 34,7 g olajat kapunk, amely hűtésre kristályosodik.

A szilárd anyagot 65 ml forró n-butil-acetátban oldjuk és egy éjszakán át hűtjük. A kivált szilárd anyagot szűrjük, két alkalommal 15—15 ml hideg etil-acetáttal mossuk, és 75°C-on 6 órán át szárítjuk. Így 15,8 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely 123,5—125°C-on olvad.

A szűrletből az oldószert eltávolítjuk, a kapott sárga szilárd anyagot 20 ml forró etil-acetátban oldjuk, forrón szűrjük és 4 órán át 0—5°C-on hűtjük. A kapott szilárd anyagot szűrjük, kétszer 5 ml etil-acetáttal mossuk és 60°C-on 5 óra hosszat szárítjuk, így 41,3 g (összhozam 61,6%) cím szerinti vegyületet kapunk.

F) **8-Fluor-11-(1-metil-4-piperidilidén)-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin**

13,1 g (0,04 mól) 1-metil-4-(8-fluor-6,11-dihidro-11-hidroxi-5H-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-b]piridin-11-il)-piperidin 40 ml 93%-os kénsavval készült oldatát egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. 200 ml diklór-metánt adunk hozzá, és külső hűtés mellett az elegyet 50%-os nátrium-hidroxiddal pH 9 fölé lúgosítjuk, miközben a hőmérsékletet 30°C alatt tartjuk. A vizes réteget elkülönítjük, kétszer 150 ml diklórmetánnal extraháljuk. A szerves rétegeket egyesítjük, 150 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 150 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szénnel derítjük és diatomaföldön keresztül szűrjük. Az oldószert forgó bepárlóban eltávolítjuk, így 12,9 g sárga olajat kapunk, amely állás közben megszilárdul.

Az olajat 70 ml forró diizopropil-éterben oldjuk és 9,5 g (0,082 mól) maleinsav 60 ml diizopropil-éterrel készült forró oldatába öntjük. Az oldatot 0—5°C-ra hűtjük keverés közben, ekkor sárga olaj képződik. Az elegyet egy éjszakán át ezen a hőmérsékleten tartjuk, ezalatt sárga szilárd anyag válik ki. Ezt szűrjük, kétszer 20 ml hideg diizopropil-éterrel mossuk, és 60°C-on 4 órán át szárítjuk, így 18,2 g terméket kapunk.

Ezt a szilárd anyagot 2 rész forró diizopropil-éterben oldjuk és forrón szűrjük. A szűrletet 0—5°C-ra hűtjük keverés közben 1 órán át, miközben súlyos fehér csapadék képződik. A szuszpenziót 6 óra hosszat 0—5°C-on tartjuk. A képződött szilárd anyagot kiszűrjük, háromszor 15 ml hideg diizopropil-éterrel mossuk, és 75—80°C-on 48 órán át szárítjuk. Így 15,6 g (72,2%) cím szerinti vegyületet kapunk, amely 151—152°C-on olvad.

A fenti F) lépés termékét az I. példa F) és G) lépésénél leírt eljárásban is alkalmazhatjuk, így 8-fluor-11-(1-etoxi-karbonil-4-piperidilidén)-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridint és 8-fluor-11-(4-piperidilidén)-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta-[1,2-b]piridint kapunk.

III. példa

8-Klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piperidin-ecetsavas só

12 g nátrium-hidroxidot 30 ml (70%) etilalkoholban oldunk, és 6 g 8-klór-6,11-dihid-

ro-11-(1-etoxi-karbonil-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridint adunk hozzá, és 24 órán át keverés közben forraljuk az elegyet. Az első 6—8 óra eltelte után további 30 ml 70%-os alkoholt adhatunk hozzá.

Az oldószer körülbelül felét vákuumban ledesztilláljuk. Kevés jeges vizet adunk a maradékhoz és jégecettel megsavanyítjuk.

6—8 alkalommal kloroformmal extraháljuk, mivel a termék az ecetsavas oldatból sűrű emulzió formájában válik ki, és nem szűrhető.

A kloroformos extraktumokat kis térfogatra bepároljuk, és a terméket hexánnal kicsapjuk. A nyerstermék 197—200°C-on olvad.

Benzol-hexán elegyből átkristályosítva a termék 199—200°C-on olvad, a hozam 4,0—4,5 g.

IV. példa

A) **3-[2-(3-Klór-fenil)-etil]-N-(1,1-dimetil-etil)-2-piridin-karboxamid**

31,5 g N-(1,1-dimetil-etil)-3-metil-2-piridin-karboxamidot 600 ml száraz tetrahidrofuránban oldunk, és a kapott oldatot —40°C-ra hűtjük. Két ekvivalens hexános n-butil-lítium-oldatot adunk hozzá, miközben a hőmérsékletet —40°C-on tartjuk. Az oldat mély bíborvörössé válik. 1,6 g nátrium-bromidot adunk hozzá keverés közben, majd 26,5 g (0,174 mól) m-klór-benzil-klorid 125 ml tetrahidrofuránós oldatának hozzáadása következik, miközben a hőmérsékletet továbbra is —40°C-on tartjuk. A reakcióelegyet addig keverjük, míg vékonyréteg-kromatográfiásan vizsgálva a reakció teljesen végbemegy. Ezután vizet adunk hozzá addig, míg a szín eltűnik. A reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk és szárazra pároljuk. A terméket, kromatográfiásan meghatározva, 92%-os hozammal kapjuk.

B) **3-[2-(3-Klór-fenil)-etil]-2-piridin-karbonitril**

175 g (0,554 mól) 3-[2-(3-klór-fenil)-etil]-N-(1,1-dimetil-etil)-2-piridin-karboxamid 525 ml (863 g, 5,63 mól) foszfor-oxi-kloriddal készült oldatát 3 órán át forraljuk. A reakció teljes végbemenetelét vékonyréteg-kromatográfiásan állapítjuk meg. A foszfor-oxi-klorid feleslegét csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot víz és izopropanol elegyébe öntjük. A pH-t 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal 5—7 közé állítjuk, miközben a hőmérsékletet 30°C alatt tartjuk. A nyerstermék kristályos szuszpenzióját szűrjük, és vízzel mossuk. Tisztítás céljából a szüredéket forró izopropanollal szuszpendáljuk fel, majd 0—5°C-ra hűtjük. Hozam: 118 g (89,4%), a tisztaság 95,7% HPLC módszerrel meghatározva, op.: 72—73°C.

C) **(1-Metil-4-piperidinil)-[3-/2-(3-klór-fenil)-etil/2-piridinil]-metanon-hidroklorid**

118 g (0,487 mól) B) lépésben kapott termék 1,2 l száraz tetrahidrofuránnal készült

oldatához 395 ml (2,48 mól/liter, 0,585 mól, 1,2 ekvivalens) N-metil-piperidil-magnézium-kloridot adunk 15 perc alatt, a hőmérsékletet szükség esetén vizes hűtés segítségével 45—50°C-on tartva. A reakciót 40—50°C-on kb. további 30 percig végezzük, teljes végbemenetelét vékonyréteg-kromatográfiásan ellenőrizzük. A reakciót úgy állítjuk le, hogy 2 n sósavval pH 2 alá savanyítjuk, és a kapott oldatot 25°C-on 1 órán át keverjük. A tetrahidrofurán nagy részét ledesztilláljuk, és a kapott oldat pH-ját vizes nátrium-hidroxid-oldattal 3,5-re állítjuk. 0—5°C-ra való hűtés után a kristályos hidroklorid-sót kiszűrjük, jéghideg vízzel mossuk és 60°C-on tömegállandóságig szárítjuk. Hozam: 168,2 g (89%), tisztaság 94% HPLC módszerrel meghatározva, op. 183—185°C.

D) **8-Klór-6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin**

59 g (0,15 mól) C) lépésben kapott termék 120 ml (120 g, 6,0 mól) hidrogén-fluoriddal készült oldatához —35°C-on 44,3 g (0,66 mól) bór-trifluoridot adunk 1 óra alatt. A reakció végét vékonyréteg-kromatográfiásan határozzuk meg. A reakciót jég, víz és kálium-hidroxid hozzáadásával állítjuk le, a végső pH 10. A terméket toluollal extraháljuk, és a toluolos oldatot vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. Bepároljuk, majd a maradékot hexánban oldjuk. Az oldatlan részeket szűréssel eltávolítjuk, és a szűrletet bepárolva piszkosfehér port kapunk. Hozam: 45,7 g (92%), tisztaság: 96% HPLC módszerrel meghatározva. A D) lépés más módon való végzése:

8-Klór-6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin

177 g (0,49 mól) C) lépés szerinti termék 480 ml (814,1 g, 5,31 mól) trifluor-metánszulfonsavval készült oldatát 18 órán át nitrogén alatt 90—95°C-on tartjuk. A reakció végét vékonyréteg-kromatográfiásan határozzuk meg. A lehűtött reakcióelegyhez jegesvizet adunk és a pH-t bárium-karbonáttal 6-ra állítjuk. A terméket metilén-kloriddal extraháljuk, majd csökkentett nyomáson 1 literre bepároljuk, és vízzel mossuk. A terméket 1 n sósavval extraháljuk, amihez 30 g Darco derítőanyagot adunk és cetilen keresztül szűrjük. A szűrlet pH-ját 50%-os vizes nátrium-hidroxiddal 10-re állítjuk, és a terméket metilén-kloriddal extraháljuk, majd a metilén-kloridot csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot forró hexánban oldjuk, és az oldatlan részek eltávolítására szűrjük. A szűrletet bepárolva bézsszínű port kapunk. Hozam 126 g (65%), tisztaság: 80% HPLC módszerrel meghatározva.

V. példa

8-Klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin

A III. példa szerint előállított ecetsavas sót minimális mennyiségű vízben feloldjuk, és az oldatot híg vizes kálium-karbonát-ol-

dattal meglúgosítjuk. Rózsaszín olaj válik ki.

A szerves anyagot kloroformmal extraháljuk, vízzel mossuk és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot hexánnal eldörzsöljük. Nagymennyiségű hexánból szenes derítéssel átkristályosítva 151—152°C-on olvadó terméket kapunk.

VI. példa

8-Klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin

A) **8-Klór-6,11-dihidro-11-(1-ciano-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin**

16,2 g (0,05 mól), a 3 326 924 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon előállított 8-klór-6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin 300 ml száraz benzollal készült oldatához 6,4 g cián-bromid 75 ml benzollal készült oldatát adjuk. Ezt az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át (kb. 20 óra) keverjük.

Az oldatot szűrjük és a szűrletett vákuumban kis térfogatra bepároljuk. A terméket petroléterrel vagy hexán hozzáadásával teljesen kicsapjuk, szűrjük, etanol és víz elegyéből átkristályosítjuk, így 15 g (89%) 140—142°C-on olvadó anyagot kapunk.

Elemi analízis a $C_{20}H_{18}N_3Cl$ összegképletre:

számított: C: 71,53%; H 5,40%; N: 12,51%;
talált: C: 71,73%; H: 5,43%; N: 12,27%.

B) **8-Klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin**

14 g az A) részben kapott N-ciano-vegyület 60 ml tömény sósavval, 600 ml jégecettel és 400 ml vízzel készült oldatát 20 órán át keverés közben forraljuk. Az oldószereket vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot vízben oldjuk, és ammónium-hidroxiddal semlegesítjük. Az anyagot néhányszor kloroformmal extraháljuk, a kloroformos extraktumokat vízzel mossuk és szárazra pároljuk. A maradékot petroléterrel vagy hexánnal eldörzsöljük, így 11,5 g (93%) 149—151°C-on olvadó vegyületet kapunk. Hexánból való átkristályosítás után a termék 150—151°C-on olvad.

VII. példa

5,4 g (0,0175 mól) 8-fluor-11-(1-metil-4-piperidilidén)-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]-ciklohepta[1,2-b]piridin és 3,6 ml (2,61 g, 0,026 mól) trietil-amin 60 ml toluollal készült oldatához 80°C-on lassan 8,5 ml (9,65 g, 0,089 mól) etil-klór-formiátot adunk. Az adagolás befejezése után az elegyet ugyanezen a hőmérsékleten tartjuk 1 órán át, majd szénnel kezeljük, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatográfiásan tisztítva és pentánból kristályosítva 4,10 g (0,011 mól) 8-fluor-6,11-dihidro-11-(1-etoxi-karbonil-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridint kapunk 63%-os hozammal. Op. 113—115°C.

Analóg eljárással ennek a 8-fluor-11-(1-etoxi-karbonil-4-piperidilidén) vegyületnek a 8-klór, 8-bróm, (op. 151—152°C) 8,9-diklór, (op. 132—134°C) 9-klór (op. 140—145°C) és 9-fluor (op. 112—114°C), valamint 8,9-difluor (op. 102—104°C) megfelelőit állíthatjuk elő.

VIII. példa

3,6 g (0,0098 mól) 8-fluor-6,11-dihidro-11-(1-etoxi-karbonil-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin 50 ml etanol:víz 1:1 eleggyel készült oldatát 66 órán át forraljuk. A reakcióelegyet telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. Az oldatot bepároljuk, a maradék szilárd anyagot aceton és etil-acetát elegyével mossuk, így 2,76 g (0,0094 mól) 8-fluor-11-(4-piperidilidén)-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridint kapunk. Op. 133,5—134,5°C.

Hasonló módon eljárva ennek a 8-fluor-11-(4-piperidilidén) vegyületnek a 8-klór, 8-bróm (op. 146—148°C), 8,9-diklór (op. 150—152°C), 9-klór (op. 134—135°C) és 9-fluor (op. 138—140°C) megfelelőt állíthatjuk elő. A 8,9-difluor-analóg 120—122°C-on olvad.

IX. példa

0,5 g (1,25 mmól) (1-etoxi-karbonil-4-piperidinil)-[3-/2-(3-klór-fenil)-etil/-2-piridinil]-metanon-hidroklorid (amelyet a megfelelő 1-metil-4-piperidinil-vegyületből etil-klór-formiáttal állítunk elő) 1,5 ml trifluor-metánszulfonsavval készült oldatát szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. A reakcióelegyet jéggel és vízzel hígítjuk, bárium-karbonáttal semlegesítjük és a terméket etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószert eltávolítjuk, és a maradékot kovasavgélen kromatográfiásan tisztítjuk, így 8-klór-6,11-dihidro-11-(etoxi-karbonil-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]-ciklohepta[1,2-b]piridint kapunk.

A 8-klór-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridint is előállíthatjuk a fenti eljárással, ha az (1-etoxi-karbonil-4-piperidilidén)-[3-/2-(3-klór-fenil)-etil/-2-piridinil]-metanon-hidrokloridot (4-piperidinil)-[3-/2-(3-klór-fenil)-etil/-2-piridinil]-metanonnal helyettesítjük.

X. példa

6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin

50,0 g (0,145 mól) 1-metil-4-piperidinil)-[3-(2-fenil-etil)-2-piridinil]-metanon-hidrokloridnak 100 ml (5,0 mól) tetrahidrofuránnal készült oldatához —35°C-on 1 óra hosszat bórtrifluoridot vezetünk keresztül. A reakcióelegyet —35°C-on állni hagyjuk, amíg vékonyréteg-kromatografálás alapján a reakció befejeződik. Az elegyet jeges vízzel mossuk, majd nátrium-hidroxid-oldattal 10 pH-értékre állítjuk. A cím szerinti vegyületet etil-acetáttal extraháljuk, majd bepároljuk. A maradékot metilénkloridban oldjuk, és az

oldatot szűrjük. A szűrletet bepárolva szilárd sárga anyagot kapunk, amely 124—126°C-on olvad. Kitermelés: 41,7 g (99%).

XI. példa

11-(1-terc-butoxi-karbonil-4-piperidilidén)-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-piridin

13,8 g (0,050 mól) 6,11-dihidro-11-(4-piperidilidén)-5H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]-piridinnek és 12 g (0,07 mól) terc-butil-karbonátnak vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát 18 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd dietil-éterrel és végül kloroformmal extraháljuk. A szerves kivonatokat egyesítjük, vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük, és szárazra bepároljuk. A száraz maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, majd izopropiléterből átkristályosítjuk. 8,3 g (44,1%) cím szerinti vegyületet kapunk, amely 144—145°C-on olvad.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek — a képletben

R^1, R^2, R^3 és R^4 azonos vagy különböző, és egymástól függetlenül hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm-, jódatom vagy trifluor-metil-csoport, de legalább kettő hidrogénatom,

R^5 1—4 szénatomos alkilcsoport, hidrogénatom vagy -$COOR^7$ általános képletű csoport, amelyben

R^7 1—5 szénatomos alkilcsoport —

és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására egy (II) általános képletű vegyület — amelyben R^1, R^2, R^3 és R^4 jelentése a fenti, és $R^{5'}$ jelentése R^5 jelentésével azonos vagy n-védőcsoportot jelent — intramolekuláris kondenzálásával, majd szükséges vagy kívánt esetben

(i) bármilyen $R^{5'}$-vel jelzett N-védőcsoport eltávolításával;

(ii) valamely, R^5 helyén 1—4 szénatomos alkilcsoportot vagy -$COOR^7$ általános képletű csoportot tartalmazó vegyületet R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületté alakításával;

(iii) valamely, R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyület R^5 helyén -$COOR^7$ általános képletű csoportot tartalmazó vegyületté alakításával;

(iv) valamely, R^5 helyén 1—4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó vegyület R^5 helyén -$COOR^7$ általános képletű csoportot tartalmazó vegyületté alakításával, vagy valamely,

bármely fenti módon kapott (I) általános képletű vegyület gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá alakításával vagy a szabad bázisnak sójából való felszabadításával, *azzal jellemezve*, hogy az intramolekuláris kondenzációt a (II) általános képletű vegyület —12 vagy kisebb Hammett savasságú savval való kezelésével hajtjuk végre.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy —13 vagy —14 Hammett savasságú savat alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy savként hidrogén-fluorid/bór-trifluorid elegyet, trifluor-metánszulfonsavat, metánszulfonsav/bór-trifluorid elegyet vagy fluorkénsavat használunk.

4. Eljárás a (XIII) általános képletű vegyület — a képletben

R^2 fluoratom —

és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (XV) általános képletű vegyületet — amelyben R^2 jelentése a fenti és R hidrogénatom vagy N-védőcsoport — intramolekulárisan kondenzálunk, vagy

b) egy (XVI) általános képletű vegyület — amelyben R^2 és R jelentése a fenti — dehidratálásával a triciklusos molekularész 11-helyzete és a piperidinilcsoport között kettős kötést alakítunk ki, majd adott esetben jelenlévő R N-védőcsoportot eltávolítjuk és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk.

5. A 4. igénypont szerinti a) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az intramolekuláris kondenzációt savval végezzük.

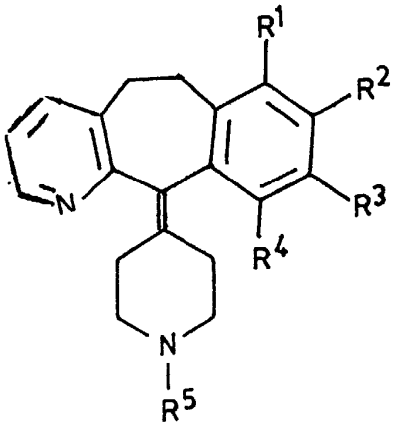
6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy savként —12 vagy kisebb Hammett savasságú szupersavat használunk.

7. Az 1—6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az R N-védőcsoportként 1—4 szénatomos alkilcsoportot, előnyösen metilcsoportot alkalmazunk.

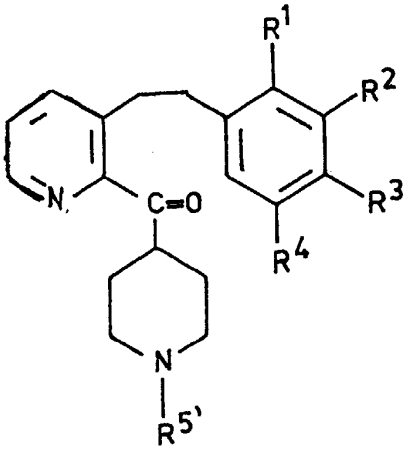
8. Eljárás hatóanyagként (XIII) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját — a képletben R^2 jelentése a 4. igénypontban megadott — tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 4. igénypont szerint előállított hatóanyagot a gyógyszerészetben szokásos vivő-, hordozó- és egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

4 lap rajz képletekkel

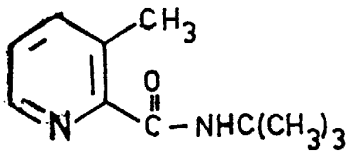
Int.Cl$_5$ C 07 D 401/04, A 61 K 31/445



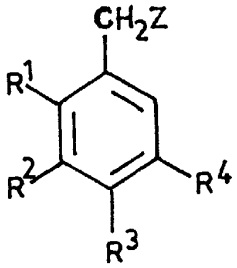
(I)



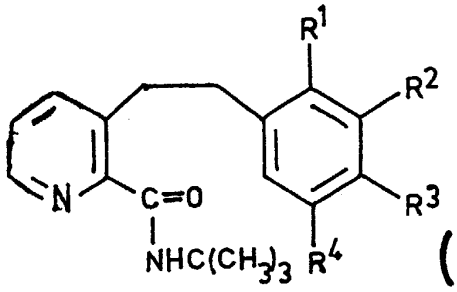
(II)



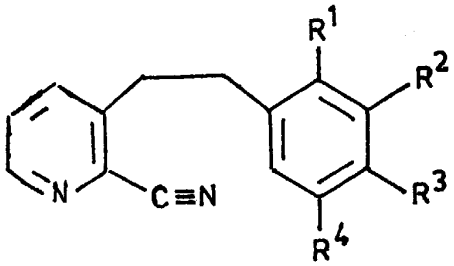
(III)



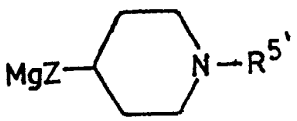
(IV)



(V)



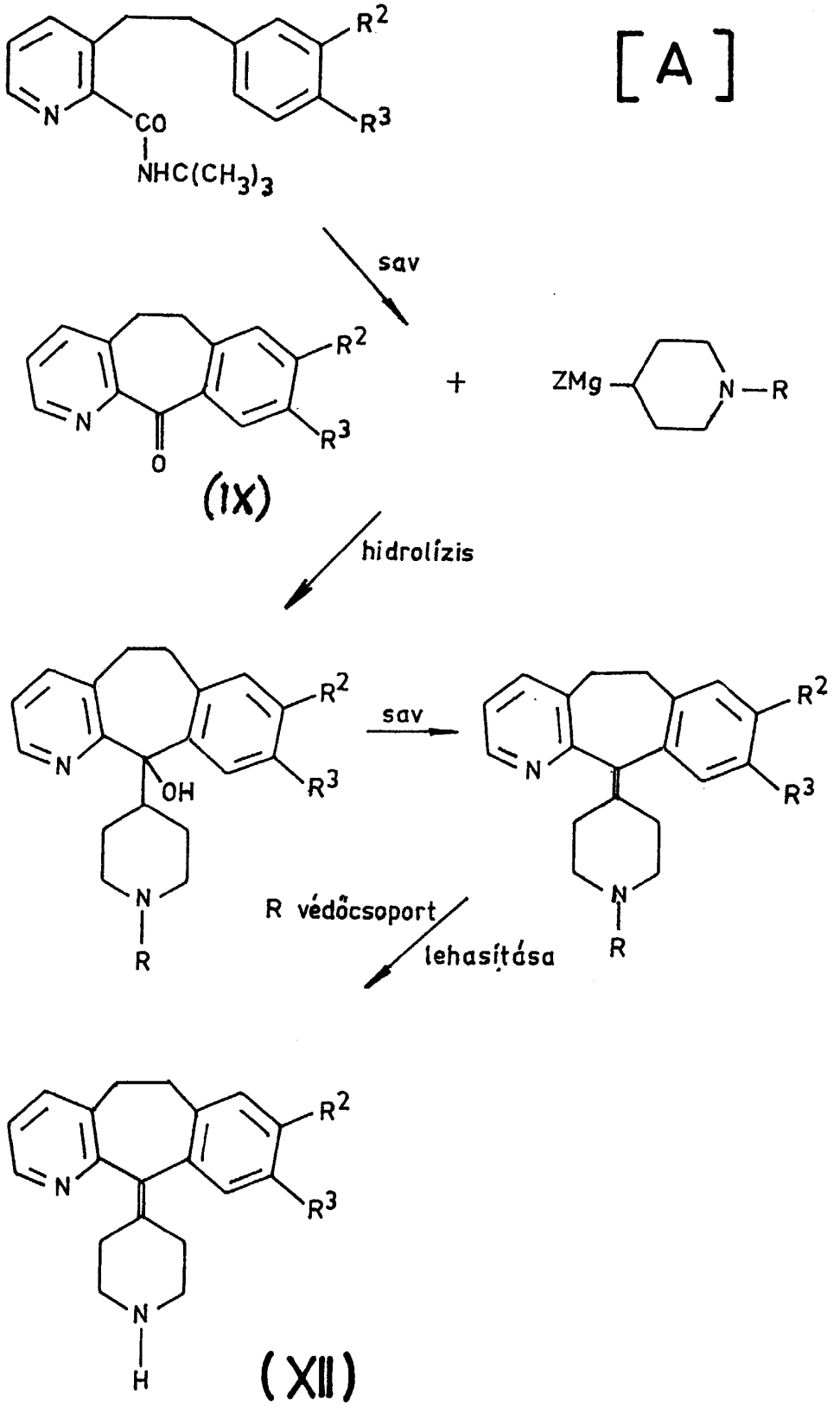
(VI)



(VII)

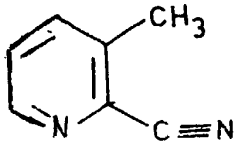
12

Int.Cl$_5$ C 07 D 401/04, A 61 K 31/445



Int.Cl$_5$ C 07 D 401/04, A 61 K 31/445

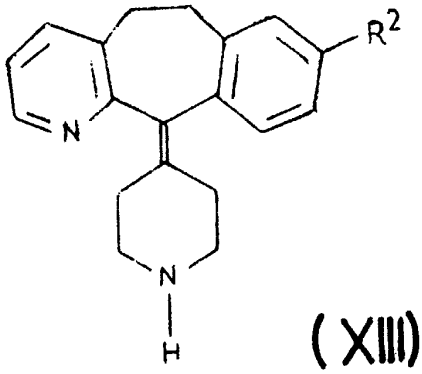
[B]



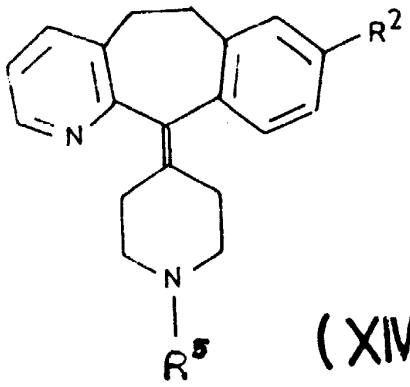
+ Z'C(CH$_3$)



(III)



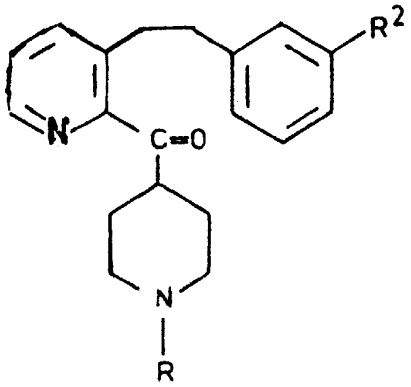
(XIII)



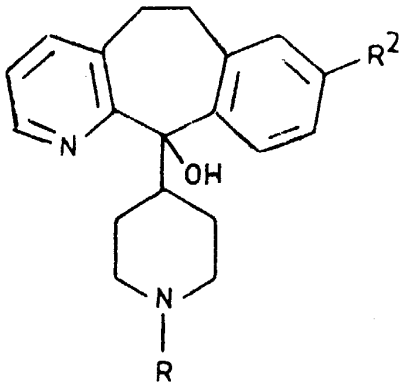
(XIV)

14

Int.Cl$_5$ C 07 D 401/04, A 61 K 31/445



(XV)



(XVI)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 716. Nyomdaipari vállalat, Ungvár