

3845 / 91

59406

ELJÁRÁS ÚJ TRICIKLUSOS VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

SYNTEX U.S.A. INC., Palo Alto, Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1991. 11. 15.

Elsőbbsége: 1990. 11. 16. /614,326/

Amerikai Egyesült Államok

KIVONAT

A találmány az ^{ül}/I/ általános képletű -- a
képletben

a szaggatott vonal egy adott esetben jelenlévő
kötést jelent,

X és Y jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
atom, halogénatom, hidroxicsoport, kis szén-
atomszámú alkoxicsoport, benzil-oxi-csoport,
kis szénatomszámú alkilcsoport, nitrocsoport,
aminocsoport, amino-karbonil-csoport, /kis
szénatomszámú alkil/-amino-csoport, di/kis
szénatomszámú alkil/-amino-csoport és /kis
szénatomszámú alkanoil/-amino-csoport,

Z jelentése oxigénatom, kénatom vagy $-N/R^2/-$

általános képletű csoport,

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-

atom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy

R^1 és R^2 együttesen $-CH_2/n-$ általános képletű

csoportot alkotnak, amelyben

n értéke 2, 3 vagy 4, és

R^3 jelentése /a/, /b/, /c/ vagy /d/ általános

képletű csoport, amelyekben

p értéke 0 vagy 1,

q értéke 1, 2 vagy 3, és

R^4 jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport --

5-HT receptor antagonist vegyületekre, farmakológiai szempontból elfogadható sóikra, egyedi izomereikre vagy izomereik keverékeire, ezek előállítási eljárásaira, a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó készítményekre és alkalmazási előállítási eljárásaikra vonatkozik.

Gwald

I. (a)
(b) (c) (d)

1438

A

Képviselő:

ADVOPATENT Szabadalmi Iroda

Budapest

59406

357 / 97 KÖZZÉTÉTELI FÜLDÁNY

NSZ
C07D 477 104
C07D 457 114
C07D 453 100
C07D 453 106
C07D 451 108
AG 1 1 1 3

ELJÁRÁS ÚJ TRICIKLUSOS VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

SYNTEX U.S.A. INC., Palo Alto, Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

BERGER Jacob, Los Altos Hills, ^KCalifornia,

CLARK Robin D., Palo Alto, ^KCalifornia

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1991. 11. 15.

Elsőbbsége: 1990. 11. 16. (614,326)

Amerikai Egyesült Államok

A találmány tárgyát új, farmakológiai hatással rendelkező vegyületek képezik. Közelebbről, az új triciklusos vegyületek kölcsönhatásban állnak az 5-HT receptorokkal, még közelebbről az 5-HT₃ receptorokkal. Ugyancsak a találmány tárgyát alkotják az új vegyületeket tartalmazó gyógyszer készítmények, valamint az új vegyületek előállításai és alkalmazási eljárásai. A találmány további tárgyát az említett vegyületek szintézisében felhasználható új intermedierek képezik.

A szerotonint, az összetett és komplex farmakológiai jellemzőkkel rendelkező neurotranszmittert első ízben 1948-ban írták le, s ezt követően rendkívül nagy számú kutatás tárgyává vált. A szerotonin, amely 5-hidroxi-triptamin /5-HT/ néven is ismert, a diszkrét 5-HT receptorokra mind centrálisan, mind perifériásan hat. A jelenlegi tudományos rendszer az 5-HT receptorokat fő alosztályokba -- 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ és 5-HT₄ -- sorolja, amelyek mindegyike összetett lehet. Az 5-HT₃ alosztály receptorai átjutnak az autonóm neuronokra, és ott megjelenve szabályozzák a gasztrointesztinális, kardiovaszkuláris és központi idegrendszeri neurotranszmitterek variációinak kiáramlását.

Az 5-HT₃ receptorok, amelyek kapcsolatban állnak a hányási reflexszel, nagy sűrűségben lokalizálódnak a neuronokon. Az olyan anyagok, amelyek gátolják a szerotonin hatását az 5-HT₃ receptorszintekre -- azaz az 5-HT₃ receptor antagonisták --, igen jelentős hányásellenes hatással rendelkeznek. Az ilyen antagonisták jól hasznosíthatók a rák kemo-

terápia és radioterápia hányást okozó mellékhatásainak kivédésében /lásd: Drugs Acting on 5-Hydroxytryptamine Receptors: The Lancet, 1989. szeptember 23., valamint az abban hivatkozott szakirodalmi helyek/.

A fejlett ipari országokban a funkcionális bélrendellenességek gyakoriak. Krónikus gyomor-nyelőcsővi /gastroesophagus/ reflexprobléma a lakosság mintegy 15 %-ánál jelentkezik. A prokinetikus szerek alkalmazása az egyik legfontosabb ismert módszer az ilyen rendellenességek kezelése során. Mivel számos 5-HT₃ antagonistá prokinetikus tulajdonságokkal rendelkezik, s ugyanakkor viszonylag mentes a mellékhatásoktól, különösen jól felhasználhatók a gasztrointesztinális betegségek kezelésében /lásd: Reynolds, R. C., Prokinetic Agents: A Key in the Future of Gastroenterology. Gastroenterology Clinincs of North America, 1989; 18: 437-457/.

Az 5-HT₃ receptorok jelen vannak az agy azon területein, amelyek a kedélyállapotokat, az emóciót, a viszonzást és a memóriát kontrollálják. Az 5-HT₃ receptor antagonisták csökkentik a mezolimbikus dopaminszintet, ami az antipszichotikus aktivitáshoz szükséges jellemző. Az ilyen antagonisták a kolinerg tónust is növelik a limbikus-kortikális régióban, ami megmagyarázhatja ezek kognitív hatását. Az előbbieken kívül az 5-HT₃ antagonisták anxiolitikus /szorongásra ható/ tulajdonságokkal is rendelkeznek, ami által potenciális lehetőség van ezek alkalmazására a dependencia betegségek kezelésében. Ezen antagonisták skizofrénias betegek esetében történő

alkalmazását már jelenleg is tanulmányozzák /lásd: The Lancet korábban hivatkozott közleménye/.

Nyilvánvaló, hogy az 5-HT₃ receptorok közvetítik a fájdalominger bejutását az afferens neuronokba /lásd: Glaum, S, Proudfit, H. K. és Anderson, E. G., 1988; Neurosci. Lett. 95, 313/. Következésképpen az 5-HT₃ antagonisták értékesek lehetnek a fájdalom, különösen a migrén szabályozásában /lásd: Peatfield, R., 1988; Drugs and the Treatment of Migraine. Trends. Pharmacol. Sci. 9: 141/.

Az ICS 205-930 5-HT₃ receptor antagonistá gátolja az aritmiát különféle állatmodellekben, valamint a ventrikuláris miocitákban együttes III. osztályú és I. osztályú antiaritmiás tulajdonságokat mutat /lásd: Scholtysik, G., Imoto, Y., Yatani, A. és Brown, A. M., 1988; J. Pharmacol. Exp. Ther. 245, 773 és az ottani hivatkozások/. Emiatt az 5-HT₃ antagonisták alkalmazhatók lehetnek az aritmia kezelésében vagy megelőzésében.

A találmány első része az /I/ általános képletű vegyületekre, ezek farmakológiai szempontból elfogadható sóira, valamint egyedi izomereire vagy az izomerek keverékeire vonatkozik. Az /I/ általános képletben

a szaggatott vonal tetszőleges kötést jelöl,

X és Y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,

halogénatom, hidroxicsoport, kis szénatomszámú

alkoxicsoport, benzil-oxi-csoport, kis szénatom-

számú alkilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport,

amino-karbonil-csoport, /kis szénatomszámú alkil/-
-amino-csoport, di/kis szénatomszámú alkil/-amino-
-csoport és /kis szénatomszámú alkanoil/-amino-
-csoport,

Z jelentése oxigénatom, kénatom vagy $-N/R^2/-$ általános
képletű csoport,

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom
és kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy együttesen
 $-CH_2/n-$ általános képletű csoportot alkotnak,
amelyben

n értéke 2, 3 vagy 4, és

R^3 jelentése /a/, /b/, /c/ vagy /d/ általános képletű
csoport, amelyekben

p értéke 0 vagy 1,

q értéke 1, 2 vagy 3, és

R^4 jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport.

A találmány második része olyan gyógyszer készítmé-
nyekre vonatkozik, amelyek egy /I/ általános képletű vegyüle-
tet tartalmaznak, előnyösen egy vagy több segédanyaggal ke-
verve.

A találmány harmadik része betegségek, így hányás,
gasztrointesztinális megbetegedések, központi idegrendszeri
rendellenességek, kardiovaszkuláris rendellenességek vagy
fájdalom, különösen migrén kezelési eljárására vonatkozik,
amelynek során egy olyan alanyt, amelynek szüksége van rá,
egy /I/ általános képletű vegyület terápiásan hatásos mennyi-

ségével kezelünk.

A találmány negyedik része a /II/ általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyek az /I/ általános képletű vegyületek előállításában intermediereként alkalmazhatók. A /II/ általános képletben

X, Y, Z, R^1 és R^3 jelentése azonos az /I/ általános képletre megadottakkal.

A találmány ötödik része az /I/ általános képletű vegyületek előállítási eljárásaira vonatkozik. Ezek részletes ismertetése a későbbiekben található meg.

Definíciók

Eltérő megjegyzés híján a leírásban és a szabadalmi igénypontokban alkalmazott kifejezések jelentése az alábbi:

A "hatóanyag" a fentiekben definiált /I/ általános képletű vegyület farmakológiai szempontból hatásos mennyiségét jelöli.

Az "alkilcsoport" egy egyenes vagy elágazó láncú, telített szénhidrogéngyököt jelent, amelyben a szénatomok száma egytől a megadott értékig terjed. Például az 1-7 szénatomos alkilcsoport olyan alkilcsoportra vonatkozik, amelyben legalább 1, de nem több, mint 7 szénatom van, például metilcsoport, etilcsoport, i-propil-csoport, n-propil-csoport, n-butil-csoport, pentilcsoport, n-heptil-csoport, stb.

Az "állat" magában foglalja az embereket, a nem-humán emlősöket /igy a kutyákat, macskákat, nyulakat, szarvas-marhákat, lovakat, juhokat, kecskéket, sertéseket és szarvas-féléket/, valamint a nem az emlősökhöz tartozókat, így a madarakat, stb.

A "karboxilcsoport" jelentése a -COOH képletű csoport.

A "citotoxikus szerek" magukban foglalják a platina-tartalmú rákellenes szereket, így a cisplatin-t /cisz-diammin-diklór-platina/, valamint a platinát nem tartalmazó rákellenes gyógyszereket, így a cyclophosphamide-t /cytoxin/, vincristine-t /leurocristine/, procarbazine-t [$\bar{\text{N}}$ -1-metil-etil/-4-[2-metil-hidrazino/-metil]-benzamid], methotrexate-t fluorouracilt, mechlorethamine-hidrokloridot [2-klór-N-2-klór-etil/-N-metil-etán-amin-hidroklorid], doxorubicint, adriamycint, dactinomycint /actinomycin-D/, cytarabine-t, carmustine-t, dacarbazine-t, valamint a Journal of Clinical Oncology 1989; 7/8/: 1143 szakirodalmi helyen, az 1143. oldalon felsorolt további hatóanyagokat.

A "betegség", "megbetegedés" magában foglalja egy állat vagy az állat egy részének bármely egészségestől eltérő állapotát, amelyet okozhat egy az állaton alkalmazott gyógyászati vagy állatgyógyászati terápia, illetve annak velejárója lehet, például egy terápia "mellékhatása". Ennek megfelelően a "betegség" ezen a helyen jelöli a hánytató mellékhatású terápiás szerek által kiváltott hányást is, különösen a rák terápiájában, így a citotoxikus szerekkel végzett kemo-

terápiában vagy a radioterápiában.

A "hányás" a találmány szempontjából a szokásosnál szélesebb értelmezést kap, a lexikális jelentésnél bővebbet. Így magában foglalja nemcsak a hányást, hanem a hányingert és az öklendezést is.

A "halogénatom" jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom. Előnyös halogénatom a klóratom és a brómatom.

A "kilépőcsoport" felöleli a halogénatomot, metán-szulfonil-oxi-csoportot /mezil-oxi-csoport/, etánszulfonil-oxi-csoportot, benzolszulfonil-oxi-csoportot, p-toluol-szulfonil-oxi-csoportot /tozil-oxi-csoport/, stb.

A "kis szénatomszámú alkilcsoport" jelentése egy egytől hat szénatomot tartalmazó alkilcsoport, azaz 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A "kis szénatomszámú alkoxics csoport", "/kis szénatomszámú alkil/-amino-csoport", "di/kis szénatomszámú alkil/-amino-csoport", "/kis szénatomszámú alkanoil/-amino-csoport" és hasonló definíciók olyan alkoxics csoportot, alkil-amino-csoportot, dialkil-amino-csoportot, alkanoil-amino-csoportot, stb. jelentenek, amelyekben az alkil- vagy alkanoilcsoport/ok mindegyike/ 1-6 szénatomot tartalmaz.

Az "adott esetben", "tetszés szerint" vagy "tetszőlegesen" kifejezés azt jelenti, hogy az utána leírt esemény vagy körülmény előfordulhat, de el is maradhat, és a leírás tartalmaz olyan példát is amelyben az adott esemény vagy körülmény előfordul, és olyan példát is, amelyben ez nem

történik meg. Például a "tetszőleges kötés" jelentése szerint vagy jelen van a kötés vagy nincs, és a leírás mindkettőre tartalmaz példát, azaz mind az egyes, mind a kettős kötés példaszerűen bemutatásra kerül.

A "farmakológiai szempontból elfogadható" azt jelenti, hogy egy anyag egy gyógyszerkészítmény előállításában alkalmazható, azaz kellőképpen biztonságos és nemtoxikus, s magában foglalja az állatgyógyászati alkalmazhatóságot éppúgy, mint a humán gyógyszerészeti felhasználást.

A "farmakológiai szempontból elfogadható sók" olyan sókat jelentenek, amelyek rendelkeznek a kívánt farmakológiai hatással, s amelyek sem biológiailag, sem más szempontból nem minősülnek nemkívánatosnak. Az ilyen sók magukban foglalják a szervetlen savakkal, így hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval, salétromsavval, foszforsavval, stb. vagy szerves savakkal, így ecetsavval, propionsavval, kapronsavval, heptánsavval, ciklopentán-propionsavval, glikolsavval, piroszőlősavval, tejsavval, malonsavval, borostyánkősavval, almasavval, maleinsavval, fumársavval, borkősavval, citromsavval, benzoésavval, o-/4-hidroxibenzóil/-benzoésavval, fahéjsavval, mandulasavval, metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, 1,2-etán-diszulfonsavval, 2-hidroxietánszulfonsavval, benzolszulfonsavval, p-klór-benzolszulfonsavval, 2-naftalinszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval, kámforszulfonsavval, 4-metil-biciklokt-2-[2.2.2]okt-2-én-1-karbonsavval, glükoeptonsavval, 4,4'-metilén-bisz/3-hidroxietánsavval, 3--fenil-propionsavval, trimetil-ecetsavval, terc-

-butil-ecetsavval, lauril-kénsavval, glükonsavval, glutaminsavval, hidroxinaftoesavval, szalicilsavval, sztearinsavval, mukonsavval, stb. képzett savaddíciós sókat.

Az előbbieken túl, farmakológiai szempontból elfogadható sók képezhetők az olyan hidroxicsoportokból is, amelyek alkalmasak szervetlen vagy szeves bázisokkal sóképzésre. Megfelelő szervetlen bázis például a nátrium-hidroxid, nátrium-karbonát, kálium-hidroxid, alumínium-hidroxid és kalcium-hidroxid. Alkalmas szerves bázis lehet a dietanol-amin, trometamin, N-metil-glükamin, etanol-amin, trietanol-amin, stb.

Az előnyös, farmakológiai szempontból elfogadható sók azok, amelyeket hidrogén-kloriddal képzünk.

Könnyen belátható, hogy ha az /I/ általános képletű vegyületek előállításakor a preparatív előnyök okából az intermediereket sóik formájában alkalmazzuk, az ilyen sók nem szükségszerűen elfogadhatók farmakológiai szempontból azokban az esetekben, amikor az /I/ általános képletű vegyületeket /végtermékeket/ terápiásan szabad formában vagy egy farmakológiai szempontból elfogadható só formájában használjuk.

A "farmakológiai szempontból hatásos mennyiség" kifejezés azt a mennyiséget jelenti, amelyet egy betegség kezelése céljából beadva egy állatnak, a kezelés kielégítő hatással van a betegségre nézve.

A "kezelés" jelentése egy állatban előforduló betegség bármely olyan kezelését jelenti, amely magában foglalja

a következőket:

- 1./ a betegség megelőzése egy állatban, amely hajlamos a betegségre, de még nem kapta meg azt, illetve nem mutatja a betegség tüneteit,
- 2./ a betegség gátlása, azaz a betegség kifejlődésének fel-tartóztatása, vagy
- 3./ a betegség enyhítése, azaz a betegség visszafejlődésének kiváltása.

"Izomerek"-nek azokat a vegyületeket nevezzük, amelyek azonos összegképlettel rendelkeznek, de jellegükben, vagy atomjaik térbeli elrendeződésében különböznek. Azokat az izomereket, amelyek jellegükben vagy atomjaik kötésének sor-rendjében térnek el, "szerkezeti izomerek"-nek nevezzük. "Sztereoizomerek"-nek hívjuk azokat az izomereket, amelyek csak atomjaik térbeli elrendeződésében különböznek. Azokat a sztereoizomereket, amelyek nem egymás tükörképi megfelelői, "diasztereomerek"-nek, míg a tükörképi hasonlóságot mutató izomereket "enantiomerek"-nek vagy másként "optikai izomerek"-nek nevezzük. Az egymásra illeszthető tükörképi sztereo-izomereket "akirális"-nak, míg az egymásra nem illeszthető-eket "királis"-nak hívjuk. Az olyan szénatomot, amelyik négy különböző csoporthoz kapcsolódik, "királis centrum"-ként vagy másképpen "aszimmetriás szénatom"-ként jelöljük.

Ha egy vegyületnek egy királis centruma van, az ellentétes királitás enantiomerjeinek egy párja létezhet. Egy enantiomert a királis centrumának abszolút konfiguráció-jával jellemezhetünk, és a Cahn és Prelog-féle R és S szek-

venciaszabályok szerint írhatunk le, azaz /R/- és /S/-
-izomerekként, vagy egy olyan módszerrel, amelyben a mole-
kula a polarizált fény síkját elforgatja, s így jobbrafor-
gató és balraforgató, azaz /+/- és /-/-izomerekként külön-
bőztethetők meg. Egy ilyen vegyület vagy egyedi enantiomer
formájában vagy az enantiomerek keverékeként funkcionálhat.
Az olyan keveréket, amelyben az enantiomerek azonos arányban
vannak jelen, "racém keverék"-nek vagy "racemát"-nak nevez-
zük, és /RS/- vagy /±/-keverékként jelöljük. Amennyiben
egyéb megjegyzést nem teszünk, a leírásban és a szabadalmi
igénypontokban egy egyedi vegyület megnevezése vagy jelölése
magában foglalja az egyedi enantiomereket és ezek racém vagy
ettől eltérő keverékeit is. A szakember számára a sztereo-
kémiai nevezéktan szabályai, a sztereokémia meghatározására
szolgáló módszerek és a sztereoizomerek elválasztása jól
ismert /lásd: "Advanced Organic Chemistry, 3. kiadás,
4. fejezet, March, Jerry, John Wiley and Sons, New York,
1985/.

Az /I/ és /II/ általános képletű vegyületek bizo-
nyos származékai sztereocizomerekként fordulhatnak elő. Ilye-
nek lehetnek azok, amelyekben az R^3 szubsztituens gyűrűszén-
atomja az amid nitrogénatomhoz kapcsolódva királis centrumot
alkot. Hasonlóan az olyan /I/ általános képletű vegyületek,
amelyekben a tetszőleges kötés hiányzik és az R^1 jelentése
kis szénatomszámú alkilcsoport vagy az R^1 és R^2 együttesen
- CH_2/n - általános képletű csoportot alkot, a fenti sorrend-
nek megfelelően a 4-es vagy a 3a helyzetben egy királis

centrum lehet. Végül az /I/ vagy /II/ általános képletű vegyületek esetén az R^3 szubsztituens vonatkozásában endo- vagy exo-formák jelenlétére is lehetőség nyílik.

Ha egy /I/ vagy /II/ általános képletű vegyület egy királis centrummal rendelkezik, egy enantiomerpár van jelen. Amennyiben egy /I/ általános képletű vegyületben két királis centrum van, négy külön sztereoizomer /azaz két külön enantiomerpár/ létezik. Ha egy /I/ általános képletű vegyületben két királis centrum van, és lehetőség van az endo- vagy exo-izomériára is, nyolc külön sztereoizomer lehetséges /azaz két külön enantiomerpár endo- vagy exo-izomer formájában/.

A leírás szerinti /I/, /II/, /b/, /c/ és /d/ általános képletek esetén az aszimmetriás szénatom és az amid nitrogénatom közötti kovalens kötést ábrázoló egyenes vonal jelöli vagy az R vagy S konfigurációt, vagy ezek racém, illetve a racémtól eltérő keverékét. Hasonlóan, ha az /I/ általános képletben az adott esetben jelenlévő kötés hiányzik, az aszimmetriás szénatom és az R^1 szubsztituens közötti kovalens kötést ábrázoló egyenes vonal jelöli vagy az R vagy S konfigurációt, vagy ezek racém, illetve ettől eltérő keverékét. A jelen találmány értelmében, ha egy vegyület esetén a név vagy képlet mellett az endo- vagy exo-izomerre nincs külön utalás, az azt jelenti, hogy a hivatkozás mindkét formára vonatkozik.

A leírásban megadott néhány R^3 szubsztituens különösen lényeges, ezért ezeket egyedileg is meghatározzuk. Ilyen különösen fontos R^3 szubsztituensek a következőkben

felsoroltak:

1./ a/b^1 képletű csoport, amely az olyan $/b/$ általános képletű csoportnak felel meg, amelyben

q értéke 2,

p értéke 0,

és az az 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport;

2./ a/b^2 képletű csoport, amely az olyan $/b/$ általános képletű csoportnak felel meg, amelyben

q értéke 2,

p értéke 0,

és az az 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-csoport;

3./ az $/a^1$ képletű csoport, amely az olyan $/a/$ általános képletű csoportnak felel meg, amelyben

q értéke 3,

p értéke 0,

R^4 jelentése metilcsoport,

és az az endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-csoport;

4./ az $/a^2$ képletű csoport, amely az olyan $/a/$ általános képletű csoportnak felel meg, amelyben

q értéke 3,

p értéke 0,

R^4 jelentése metilcsoport,

és az az exo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-csoport;

5./ az $/a^3/$ képletű csoport, amely az olyan $/a/$ általános képletű csoportnak felel meg, amelyben

q értéke 2,

p értéke 0,

R^4 jelentése metilcsoport,

és az az endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-csoport;

6./ az $/a^4/$ képletű csoport, amely az olyan $/a/$ általános képletű csoportnak felel meg, amelyben

q értéke 2,

p értéke 0,

R^4 jelentése metilcsoport,

és az az exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-csoport;

7./ a $/c^1/$ képletű csoport, amely az olyan $/c/$ általános képletű csoportnak felel meg, amelyben

p értéke 0,

q értéke 2,

és az az endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoport;

és

8./ a $/c^2/$ képletű csoport, amely az olyan $/c/$ általános képletű csoportnak felel meg, amelyben

q értéke 2,

p értéke 0,

és az az exo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoport.

Az /I/ és /II/ általános képletű vegyületeket a "Chemical Abstracts" által használt, általánosan elfogadott nevezéktani szabályokkal összhangban nevezzük el, és számításukat az alábbiakban mutatjuk be. Például az olyan /I/ általános képletű vegyületek, amelyekben

az adott esetben lehetséges kötés jelen van,

X, Y és R^1 mindegyikének jelentése hidrogénatom,

R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport,

azaz az /Ia/ általános képletű vegyületek neve, ha

Z jelentése $-N/CH_3/-$ képletű csoport: 2-/1-aza-

-biciklo[2.2.2]-okt-3-il/-1,2-dihidro-5-

-metil-1-oxó-pirido[4.3-b]indol;

Z jelentése kénatom $-S/-$: 2-/1-aza-biciklo[2.2.2]-

okt-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido[4.3-b]-

benzotiofén; és

Z jelentése oxigénatom $-O/-$: 2-/1-aza-biciklo-

[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido-

[4.3-b]benzofurán.

Annak az /I/ általános képletű vegyületnek a neve, amelyben

a tetszőleges kötés jelen van,

X és Y mindegyikének jelentése hidrogénatom,

Z jelentése $-N/R^2/-$ általános képletű csoport,

R^1 és R^2 együttesen $-CH_2/3-$ képletű csoportot

alkot, és

R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport,

a 2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-2,4,5,6-tetrahidro-1-
-oxo-1H-indolo[3.2.1-ij][1,6]naftiridin, amelyet az /1/
képlet ábrázol.

Az olyan /II/ általános képletű vegyületek, amelyek-
ben

X, Y és R^1 mindegyikének jelentése hidrogénatom és

R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport,

azaz a /IIa/ általános képletű vegyületek neve, ha

Z jelentése $-N/CH_3/-$ képletű csoport: 3-[/1-aza-
-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indol;

Z jelentése kénatom $-S/-$: 3-[/1-aza-biciklo[2.2.2]-
okt-3-il/-amino-karbonil]-2-metil-benzo-
tiofén; és

Z jelentése oxigénatom $-O/-$: 3-[/1-aza-biciklo-
[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-2-metil-
-benzofurán.

Felhasználás

Az /I/ általános képletű vegyületeknek gyógyszeré-
szeti alkalmazási lehetősége van. Hatással vannak az 5-HT
receptorra. Közelebbről, ezek a vegyületek 5-HT₃ receptor
antagonisták, így alkalmazhatók állati, közelebbről humán
megbetegedések kezelésében. Az /I/ általános képletű vegyü-
letek alkalmazásával kezelhető betegségek például a hányás,
gasztrointesztinális rendellenességek, központi idegrendszeri

rendellenességek, kardiovaszkuláris rendellenességek és a fájdalom, különösen a migrén.

Az /I/ általános képletű vegyületek jól alkalmazhatók a hányás kezelésében. Ilyen hányást kiválthat vagy eredményezhet műtéti anesztézia, izgalom /például repülővel, hajóval vagy gépkocsival történő utazás esetén/, kemoterápia, radioterápia és sugárártalom. Az /I/ általános képletű vegyületek különösen értékesek a sugárártalom, radioterápia vagy citotoxikus szerekkel végzett kemoterápia által kiváltott hányás kezelésében /különösen megelőzésében/.

Az /I/ általános képletű vegyületek ugyancsak felhasználhatók a gasztrointesztinális megbetegedések kezelésében. Ilyen betegségek például a gyomor, nyelőcső, illetve a kis- és nagybelek megbetegedései. Néhány, nem korlátozó jellegű példa ezekre: emésztési zavar /igy a nemfekély jellegű diszpepszia/, gyomorpangás, gyomorfekély, nyelőcső reflux, szélszorulás, epe visszafolyásos gyomorhurut, pseudo-obstrukciós szindróma, túlérzékeny vastagbél szindróma /amely krónikus székrekedést vagy hasmenést eredményezhet/, divertikuláris megbetegedés, epe mozgásképtelenség /amely az Oddi-diszfunkció elzáródását vagy az epehólyagban mikroszkópikus kristályok kialakulását eredményezheti/, gasztroparézis /igy diabetikus, műtét utáni vagy idiopátikus/, túlérzékeny bél szindróma és fékezett gyomorkiürülés. Az /I/ általános képletű vegyületek szintén alkalmazhatók rövid idejű prokinetikumokként a diagnosztikai radiológia és az intesztinális intubáció elősegítésére. Az előbbieken kívül

a vegyületek felhasználhatók a hasmenés kezelésében, különösen a kolera és a karcinoid szindrómák által kiváltott hasmenés esetében.

Az /I/ általános képletű vegyületek a központi idegrendszeri megbetegedések kezelése során is jól alkalmazhatók. Az ilyen betegségek magukban foglalják a következő csoportokat: a felfogóképesség zavarai, pszichózisok, rögeszmés/kényszerképzetes és szorongásos/depressziós viselkedés, pánik rendellenességek /"pánik roham"/, fóbiák, így tétiszony. A felfogóképesség zavarai közé tartozik a figyelem vagy a memória hiánya, elmezavar állapotok /ideértve az Alzheimer-típusú és az agykori szenilis elmejavart/, az agyi vaszkuláris elégtelenség és a Parkinson-kór. A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető pszichózisokhoz tartozik a paranoia, skizofrénia és az autizmus. A szorongásos/depressziós állapotokat mutathatják az előzetes szorongások /pl. műtét előtt, fogászati kezelés előtt, stb./, depresszió, mánia, epileptikus rohamok, valamint szenvedélybetegséget okozó anyagok, így a nikotin, alkohol, szokásos narkotikumok, kokain és egyéb kábítószerek megvonása által kiváltott szorongás.

A kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésében is alkalmazhatók az /I/ általános képletű vegyületek. Ide tartoznak az aritmiák és a magas vérnyomás.

Az 5-HT₃ antagonisták feltehetően gátolnak bizonyos kedvezőtlen idegi transzmissziókat és/vagy gátolják az értágulatot, ezért értékesek lehetnek a fájdalomérzet érzé-

kelésének csökkentésében. Emiatt az /I/ általános képletű vegyületek alkalmasak a fájdalom kezelésére, különösen gyakori fejfájások, migrének, trigeminális neuralgia és belső fájdalom /például az üreges belső szervek abnormis feszülése által okozott fájdalom/ esetében.

Összefoglalva, a találmány ezen része bizonyos állati, különösen humán megbetegedések kezelési eljárására vonatkozik. Az ilyen jellegű betegségek körébe tartozik a hányás, gasztrointesztinális rendellenesség, központi idegrendszeri rendellenesség, kardiovaszkuláris rendellenesség vagy fájdalom, különösen migrén. Az arra rászoruló állat esetén a kezelési eljárás az /I/ általános képletű vegyület terápiásan hatásos mennyiségének beadásából áll.

Farmakológia

Az 5-HT₃ receptor kötő affinitást a patkány agykéreg kötő tesztrel /Rat Cerebral Cortex Binding Assay/, egy prediktív in vitro vizsgálattal lehet meghatározni. A teszt megadja a vegyület kötés affinitását az 5-HT₃ receptorhoz. Lásd a következő helyen leírt módszereket:

Kilpatrick, G. J., Jones, B. J. és Tyers, M. B., Nature 1987; 330: 24-31. Az /I/ általános képletű vegyületekre adaptált teszt a leírás 6. Példájában kerül kifejtésre. Az /I/ általános képletű vegyületek affinitást mutatnak az 5-HT₃ receptorokhoz ebben a vizsgálatban.

Az in vivo 5-HT₃ receptor antagonistá aktivitást

anesztetizált patkányokban a von Bezold-Jarisch-féle reflex gátlásának mérésével lehet meghatározni, ami az 5-HT₃ antagonisták aktivitás elfogadott indikátora. A módszerre vonatkozóan lásd: Butler, A., Hill, J. M., Ireland, S. J., Jordan, C. C., Tylers, M. B., Brit. J. Pharmacol. 1988; 94: 397-412; Cohen, M. L., Bloomquist, W., Gidda, J. S., Laceyfield, W., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1989; 248: 197-201; és Fozard, J. R., MDL 72222: Arch. Pharmacol. 1984; 326: 36-44.

Az /I/ általános képletű vegyületekre módosított eljárás részletei a leírás 7. Példájában kerülnek kifejtésre. Az /I/ általános képletű vegyületek gátolják a von Bezold-Jarisch-féle reflexet.

A hányásellenes hatást vadászmenyétékben a cisplatin-indukált hányás csökkenésének mérésével lehet meghatározni. A vizsgálat az in vivo hányásellenes aktivitás meghatározásának elfogadott módszere. Lásd az eljárásokat: Costall, B., Domeney, A. M., Naylor, R. J. és Tattersall, F. D., Neuropharmacology 1986; 25/8/: 959-961; valamint Miner, W. D. és Sanger, G. J., Brit. J. Pharmacol. 1986; 88: 497-499. Az általános ismertetés a leírás 8. Példájában kerül ismertetésre. Az /I/ általános képletű vegyületek a vizsgálat során hányásellenes aktivitást mutatnak.

A hányásellenes aktivitást kutyákban is meg lehet határozni a cisplatin-indukált hányás csökkentésének mérésével. Lásd: Smith, W. L., Alphin, R. S., Jackson, C. B. és Sancilio, L. F., J. Pharm. Pharmacol. 1989; 41: 101-105; valamint Gylys, J. A., Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.

1979; 23/1/: 61-68. A vizsgált /I/ általános képletű vegyületekre módosított eljárás részletesebb ismertetése a leírás

9. Példájában található. Az /I/ általános képletű vegyületek hányásellenes hatást mutatnak ebben a tesztben is.

A gasztrokinetikus aktivitást a patkányoknak adott tesztélelem orális beadását követően a gyomorkiürülés sebességének mérésével lehet meghatározni. A módszer kifejlesztésére lásd: Droppleman, D., Gregory, R. és Alphin, R. S., J. Pharmacol. Methods 1980; 4/3/: 227-230. Droppleman és munkatársainak módszerei elfogadottak a gasztrointesztinális aktivitás in vivo meghatározására. A gasztrokinetikus vizsgálat részleteit a leírás 10. Példájában ismertetjük. Az /I/ általános képletű vegyületek gasztrokinetikus aktivitást mutatnak ebben a tesztben.

A szorongási aktivitást a szakterületen szokásos Crawley és Goodwin-féle kétkamrás kísérleti modell segítségével határozzuk meg, amint az leírásra került a következő szakirodalmi helyen: Kilfoil, T., Michel, A., Montgomery, D. és Whiting, R. L., Neuropharmacology 1989; 28/9/: 901-905. Röviden összefoglalva a módszer annak meghatározására vonatkozik, hogy egy vegyület csökkenti-e az egér természetes szorongását egy új, fényesen megvilágított területen. A vizsgálat részletes ismertetése a leírás 11. Példájában található. Az /I/ általános képletű vegyületek hatásosak voltak ebben a vizsgálatban.

A depressziót okozó, drogok elvonása alatti szorongási aktivitást az egér világos/sötét, elvonás szorongási

teszttel határozhatjuk meg. Lásd: Carboni, E., Aquas, E., Leone, P., Perezani, L. és Di Chiara, G., Eur. J. Pharmacol. 1988; 151: 159-160. Ez az eljárás felhasználja a fentiekben ismertetett kísérleti modellt az olyan szorongási aktivitás tesztelésére, amelyet alkohol, kokain vagy nikotin krónikus adagolása utáni hirtelen elvonást követően vizsgálunk. A vizsgálat részletei a leírás 12. Példájában találhatók.

A felismerésfokozó aktivitást az egér megszokás/-felismerés fokozási teszt segítségével lehet meghatározni. Az eljárások leírását lásd: Barnes, J. M., Costall, B., Kelly, M. E., Naylor, F. J., Onaivi, E. S., Tomkins, D. M. és Tyers, M. B., Br. J. Pharmacol. 1989; 98: 693P. Ez az eljárás a fent leírt kísérleti modell segítségével az öreg egér csökkent felismerőképességének javulását vizsgálja. A részletes leírás a 13. Példában található.

Adagolás és gyógyszer készítmény

Általánosan megállapítható, hogy az /I/ általános képletű vegyületeket terápiásan hatásos mennyiségben bármely, a szakterületen ismert szokásos és elfogadható módon beadhatjuk, akár önmagában, akár egy másik /I/ általános képletű vegyülettel vagy egy másik terápiás szerrel kombinálva. A terápiásan hatásos mennyiség széles határok között változhat, függően a betegség súlyosságától, az alkalmazott vegyület hatáserejétől és egyéb tényezőktől. Az /I/ általános képletű vegyületek terápiásan hatásos mennyiségei körülbelül

napi 1.0 nanogram per testsúly-kg-tól / ng/kg / napi

1.0 mg/testsúly-kg-ig terjedő tartományban vannak. Előnyösen a mennyiség körülbelül 10 ng/kg/nap és 0.1 mg/kg/nap közötti értékű. Ebből következően egy 70 kg-os ember esetében a terápiásan hatásos mennyiség 70 ng/nap és 70 mg/nap, előnyösen 700 ng/nap és 7.0 mg/nap közötti értékű.

Egy adott betegség esetében egy /I/ általános képletű vegyület terápiásan hatásos mennyiségének megállapítása az ilyen betegség kezelését ismerő szakember számára szokásos feladat, s bízva a személy ismereteiben, a leírás kitanítása alapján a kívánt mennyiség felesleges kísérletezés nélkül is meghatározható.

Az /I/ általános képletű vegyületeket általában gyógyszer készítmény formájában adjuk be, orálisan, szisztemikusan /például transzdermálisan, intranazálisan, illetve kúp formájában/ vagy parenterálisan /például intramuszkulárisan, intravénásan vagy bőr alá adva/. A készítmény tableta, pirula, kapszula, félszilárd, por, tartós hatású, oldat, szuszpenzió, elixir, aeroszol vagy bármely más megfelelő formájú lehet. A hatóanyagon kívül a készítmények általában legalább egy farmakológiai szempontból elfogadható segédanyagot tartalmaznak. Az elfogadható segédanyagok nemtoxikusak, elősegítik a beadást, ugyanakkor nincs a hatóanyag terápiás hatásával ellentétes effektusuk. Az ilyen segédanyagok lehetnek szilárdak, folyadékok, félszilárdak, vagy az aeroszol készítmények esetén gázhalmazállapotúak, ahogy az a szakember számára egyértelmű.

A szilárd gyógyszerészeti segédanyagokhoz tartozik például a keményítő, cellulóz, talkum, glükóz, laktóz, szacharóz, zselatin, maláta, rizs, liszt, kréta, szilikagél, magnézium-sztearát, glicerín-monosztearát, nátrium-klorid, szárított lefölközött tej, stb. A folyadékok vagy félszilárd segédanyagokat a következők közül választhatjuk: viz, etanol, glicerín, propilénglikol és különféle olajok, így petroleum, állati, növényi és szintetikus eredetű olajok /például földimogyoró-olaj, szójababolaj, ásványi olaj, szezámolaj, stb./. Előnyös folyadékok, különösen injektálható oldatok számára a viz, szalin /fiziológias sóoldat/, vizes dextróz és a glikolok.

Nyomás alatti gázok alkalmazhatók az aeroszol formában a hatóanyag diszpergálására. A célra alkalmas inert gáz lehet például a nitrogén, szén-dioxid, nitrogén/I/-oxid, stb. További gyógyszerészeti segédanyagok és ezek formálásának leírása például a következő helyen található: A. R. Alfonso 1990. Remington's Pharmaceutical Science. 18th ed. Easton, Pa.: Mack Publishing Company.

A készítményben az /I/ általános képletű vegyület mennyisége széles határok között változtatható, függően a formálás típusától, az egységdózis nagyságától, a segédanyag jellegétől és további, a szakember számára ismert tényezőktől. Általában a kész kompozíció körülbelül 0.000001-10.0 tömeg% hatóanyagot tartalmaz. A fennmaradó részt egy vagy több alkalmas segédanyag tölti ki. Előnyösen a hatóanyag koncentrációja körülbelül 0.00001 tömeg% és körülbelül

1.0 tömeg% közötti értékű, míg a fennmaradó részt egy vagy több alkalmas segédanyag tölti ki.

Előnyösen a gyógyszer készítmény a folyamatos kezeléshez egyedi egységdózis formájában van, vagy a tünetek enyhülése esetén olyan, tetszés szerinti egyedi egységdózis formájában, ahogyan a konkrét eset megkívánja.

Előnyös megoldások

Jóllehet a találmány legszélesebb értelmű meghatározása megtalálható a leírás korábbi részében, bizonyos megoldásokat előnyben részesítünk. Például ilyenek azok az /I/ általános képletű vegyületek, amelyekben

X és Y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy hidroxicsoporth,

Z jelentése $-N/R^2/-$ általános képletű csoport,

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy

R^1 és R^2 jelentése együttesen $-CH_2/3-$ képletű csoport, és

R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport vagy 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-csoport.

Különösen érdekesek azok az /I/ általános képletű vegyületek, amelyekben

X és Y mindegyikének jelentése hidrogénatom,

Z jelentése $-N/R^2/-$ általános képletű csoport,

R^1 jelentése hidrogénatom és

R^2 jelentése metilcsoport, vagy

R^1 és R^2 együttesen $-\text{CH}_2/\text{CH}_3-$ képletű csoportot képez, és

R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport,

egészen pontosan ezeknek az S-enantiomerei.

A jellegzetes vegyületek előállítását az 1. és 2. Előállításban, valamint az 1., 2. és 3. Példában leírtakat követve valósíthatjuk meg.

Ezek a különösen érdekes alcsoportok rendkívül alkalmasak a találmány szerinti gyógyszer készítményekben és kezelési eljárásokban történő felhasználásra.

A találmány szerinti vegyületek előállítási eljárásai

Az /I/ általános képletű vegyületeket különféle módszerekkel állítjuk elő. A szintézismegoldásokat a kívánt /I/ általános képletű vegyület szerkezete, valamint az eljárás utolsó lépése során kialakuló szerkezeti elemek határozzák meg. Ennek megfelelően az /I/ általános képletű vegyületeket a mellékelten bemutatott 1. és 2. ábra szerinti reakciósor alapján előállíthatjuk. Ugyanakkor a bemutatott vázlatok nem korlátozzák a találmány körét, a szakember számos alternatív megoldást találhat. Jellegzetes, de nem korlátozó példák találhatók az ilyen alternatív szintézismegoldásokra a "További eljárások" című részben. A reakcióvázlatokon megadott reagensek-

kel ekvivalens más vegyületek probléma nélkül alkalmazhatók az eljárások során. Például az 1. ábrán szereplő dialkil-formamidok helyett lehet más formilező ágenst is alkalmazni. A részletesebben később leírásra kerülő kondenzációhoz alkalmazható formilezőszer bármely olyan vegyület lehet, ami képes a /II/ általános képletű amidot reakcióba vinni a formilcsoporttal, így egy N-aril-N-alkil-formamid, például az N-fenil-N-metil-formamid.

Az 1. ábrán szereplő általános képletekben

R^5 jelentése klóratom vagy kis szénatomszámú alkoxicsoport, és

X, Y, Z, R^1 és R^3 jelentése azonos a leírás korábbi részében megadott legszélesebb körű meghatározásokkal.

Az 1. ábrán szereplő reakciósor különösen jól alkalmazható az előnyös vegyületek előállítására során.

Az /I/ általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a 2. ábrán bemutatott reakciósor segítségével is.

A 2. ábrán szereplő általános képletekben

R^5 jelentése klóratom vagy kis szénatomszámú alkoxicsoport,

L jelentése kilépőcsoport, és

X, Y, Z, R^1 és R^3 jelentése azonos a leírás korábbi részében megadott legszélesebb körű meghatározásokkal.

A 2. ábrán szereplő reakciósor ugyancsak jól alkalmazható az előnyös vegyületek előállítása során.

1. ábra

Az /I/ általános képletű vegyületek előállításának az előnyös eljárása a következő lépéseket foglalja magában:

- 1./ egy megfelelő /III/ vagy /IV/ általános képletű vegyület átalakítása a megfelelő, /II/ általános képletű, helyettesített amiddá, és
- 2./ az amid reakciója egy formilezőszerrel, például egy dialkil-formamiddal egy erős bázis jelenlétében, majd azt követő savanyítás /lásd az 1. ábrát/.

Az olyan /I/ általános képletű vegyületeket, amelyekből az adott esetben jelenlévő kötés hiányzik, a savanyítás utáni redukcióval állíthatjuk elő.

1. lépés

A /II/ általános képletű vegyületeket egy /IV/ általános képletű karbonsavnak a megfelelő /III/ általános képletű savkloriddá történő átalakításával, majd ezt követően a savklorid és egy NH_2R^3 általános képletű helyettesített amin reakciójával állítjuk elő. Az NH_2R^3 általános képletben R^3 jelentése azonos a legszélesebb körű definíciónál megadottakkal.

Alternatív módon a /II/ általános képletű vegyületeket egy /III/ általános képletű észter és a helyettesített amin reakciójával is előállíthatjuk. Bármelyik reakciót végrehajthatjuk 20 °C és 200 °C közötti hőmérsékleten és környezeti nyomáson, 0.5-3 óra időtartam alatt, egy megfelelő oldószerben. Példásképpen megemlíthető alkalmas oldószer a diklórmetán, tetrahidrofuran és a toluol. Az 1. lépés részletes ismertetése a leírás 2. Előállításban kerül kifejtésre.

A /II/ általános képletű vegyületek előállítása során alkalmazott kiindulási anyagok a szakterületen ismertek. Például az olyan /IV/ általános képletű karbonsavat, amelyben

Z jelentése kénatom és

R^1 jelentése hidrogénatom,

név szerint a 2-metil-benzotiofén-3-karbonsavat úgy állíthatjuk elő, hogy 2-metil-benzotiofént ön/IV/-klorid jelenlétében acetil-kloriddal reagáltatunk, majd az így képződött 3-acetil-2-metil-benzotiofént átalakítjuk a karbonsavvá /J. Gubin, N. Claeys, E. Deray és M. DesCamps, Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica, 1975, 10, 418-424/.

A /III/ általános képletű metilésztert, amelyben

Z jelentése $-N/R^2/-$ általános képletű csoport és

R^1 és R^2 együttesen $-CH_2/3-$ képletű csoportot alkot,

azaz a metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-2-karboxilát előállítását úgy végezhetjük, hogy 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indolt foszfénnel reagáltatva 1-klór-formil-6,7,8,9-

-tetrahidropirido[1,2-a]indolt nyerünk, amit ezt követően a metilészterré konvertálunk. Az eljárás részletesebb ismertetését a leírás 1. Előállításban adjuk meg. A 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indolt intramolekuláris Wittig-reakcióval preparálhatjuk /M. D. Crenshaw és H. Zimmer, J. Heterocyclic Chem., 1984, 21, 623/.

Az olyan /IV/ általános képletű karbonsavat, amelyben

Z jelentése oxigénatom és

R^1 jelentése hidrogénatom,

azaz a 2-metil-benzofurán-3-karbonsavat a benzofurán-3-karbonsav metilezésével állthatjuk elő /C. Chou és W. S. Trahanovsky, J. Org. Chem., 1986, 51, 4208/.

Azt a /III/ általános képletű etilésztert, amelyben

Z jelentése $-N/CH_3/-$ képletű csoport és

R^1 jelentése hidrogénatom,

azaz az etil-1,2-dimetil-indol-3-karboxilátot etil-acetoacetát N-metil-N-fenil-hidrazonból nyerjük /M. J. Kornet, A. P. Thio és L. M. Tolbert, J. Org. Chem., 1980, 45, 30/. Az etilésztert ezután hidrolizissal az 1,2-dimetil-indol-3-karbonsavvá alakítjuk át.

Az ebben a lépésben különösen alkalmas NH_2R^3 általános képletű helyettesített aminok azok, amelyek képletében

R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport,

1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-csoport,

endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-

- 32 -

-3-il-csoport,
 exo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-
 -3-il-csoport,
 endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-
 -3-il-csoport,
 exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-
 -3-il-csoport,
 endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-
 -csoport vagy
 exo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoport.

2. lépés

Az /IA/ általános képletű vegyületeket, azaz az olyan /I/ általános képletű vegyületeket, amelyekben a tetszőleges kötés jelen van, úgy állítjuk elő, hogy egy /II/ általános képletű vegyületet egy formilezőszerrel, így egy dialkil-formamiddal reagáltatunk egy erős bázis jelenlétében, majd megsavanyítjuk. Bármely alkalmas szerves vagy szervetlen sav alkalmazható, de az előnyös a vizes sósavoldat választása. A reakciót egy alkalmas oldószerben - 70 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten, inert atmoszféra alatt /hélium- vagy argon-atmoszférában/ és környezeti nyomáson végezzük. Az alkalmas oldószernek magukban foglalják a dietil-étert, dimetoxi-etánt vagy a tetrahidrofuránt /THF/. A dialkil-formamidot, előnyösen dimetil-formamidot /DMF/ vagy egy N-aril-N-alkil-formamidot az amidra vonatkoztatva általában moláris feleslegben alkal-

mazzuk. Bármely könnyen hozzáférhető bázis, így egy Grignard-reagens vagy egy megfelelő alkil-litium, előnyösen n-butillitium felhasználható. A 2. lépés részletes ismertetése a leírás 1. Példájában található.

Az /IB/ általános képletű vegyületeket, azaz az olyan /I/ általános képletű vegyületeket, amelyekben a tet-szőleges kötés nincs jelen, a megfelelő /IA/ általános képletű vegyületek redukciójával állíthatjuk elő. A redukciót standard hidrogénezési körülmények között, egy megfelelő hidrogénező katalizátorral és egy alkalmas poláros, szerves oldószerben hajtjuk végre. A reakció nyomását atmoszférikus-tól körülbelül 15 megapascal /MPa/ között változtathatjuk, míg a hőmérsékletet a környezeti értéktől körülbelül 100 °C felső határú tartományban választhatjuk meg. Jóllehet bármely szokásos katalizátor /például ródium-alumíniumon, stb./ használható, bizonyos katalizátorokat előnyben részesítünk. Az előnyös katalizátorok közé tartozik a 10 %-os palládium-hidroxid, 20 %-os palládium-hidroxid/szén, Pearlman-katalizátor /50 % H₂O - 20 % palládiumtartalom/ és palládium/BaSO₄. A megfelelő oldószerek magukban foglalják az etanolt, dimetil-formamidot, ecetsavat, etil-acetátot, tetrahidrofuránt, toluolt, stb.

A választott katalizátortól, oldószertől, nyomástól és hőmérséklettől függően a redukciós eljárás teljes végbemenetele néhány órától pár napig terjedő időtartamot igényel. Például a reakciót 20 % palládium-hidroxiddal ecetsavban és 70 %-os perklórsavban 350 kPa nyomáson és 85 °C

hőmérsékleten végezve a teljes redukció eléréséhez körülbelül 24 órára van szükség. Egy /IA/ általános képletű vegyület redukciójának részletes ismertetése a leírás 2. Példájában szerepel.

Egy /IA/ általános képletű vegyület szabad bázis vagy só formájában is redukálható. Ha egy olyan /I/ általános képletű vegyület sóját redukáljuk, amelyben

R^1 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport vagy
 R^1 és R^2 együttesen $-\text{CH}_2/\text{n}$ - általános képletű
 csoportot alkot,

és a sóképzésre egy optikailag aktív reagenst alkalmazunk, az egyik enantiomer nagyobb arányban képződhet, mint a másik, s a fenti sorrendnek megfelelően a 4-es vagy a 3a helyzet lehet kedvezőbb.

Előnyösek azok a sók, amelyeket hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kámforszulfonsavval vagy ecetsavval képezünk.

2. ábra

Alternatív módon az /I/ általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a következő úton is:

- 1./ egy /III/ általános képletű vegyületnek a megfelelő helyettesítetlen amiddá történő átalakításával,
- 2./ az amidot egy erős bázis jelenlétében egy formilező reagenssel reagáltatva, majd megsavanyítva, s ezt követően

3./ egy megfelelő alkilezőszerrel kondenzálva /lásd
2. ábra/.

1. lépés

A /VI/ általános képletű vegyületeket az 1. ábra
1. lépésének megfelelő eljárással állíthatjuk elő, azonban a
helyettesített amin helyett ammóniát alkalmazunk.

2. lépés

Az /VA/ általános képletű vegyületeket, azaz az
olyan /V/ általános képletű vegyületeket, amelyekben a tet-
szőleges kötés jelen van, az 1. ábra 2. lépése szerinti eljá-
rással állíthatjuk elő, azzal a különbséggel, hogy a /II/ ál-
talános képletű vegyület helyett egy /VI/ általános képletű
vegyületet alkalmazunk. Az /VB/ általános képletű vegyülete-
ket, azaz az olyan /V/ általános képletű vegyületeket, ame-
lyekben a tetszőleges kötés nincs jelen, az /IA/ általános
képletű vegyületek hidrogénezésére a fentiekben megadott el-
járással állíthatjuk elő, de egy /VA/ általános képletű ve-
gyületet alkalmazva kiindulási anyagként.

3. lépés

Az /I/ általános képletű vegyületeket előállíthat-
juk egy /V/ általános képletű vegyületnek egy R^3L általános

képletű alkilezőszerrel, egy erős bázis jelenlétében végzett reakciójával is. Az R^3L általános képletben

R^3 jelentése azonos a leírás korábbi részében a
legszélesebb körű értelmezésnél megadottakkal,
valamint

L jelentése kilépőcsoport, így halogénatom, mezil-
-oxi-csoport, etánszulfonil-oxi-csoport, benzol-
szulfonil-oxi-csoport vagy tozil-oxi-csoport.

A reakciót standard amid alkilezési körülmények között végezzük /Luh, T. és Fung, S. H., Synth. Commun., 1979, 9, 757/ inert oldószerben 20 °C és 100 °C közötti reakcióhőmérsékleten. A megfelelő bázis lehet a nátrium vagy nátrium-hidrid, és általában moláris feleslegben alkalmazzuk. Az alkalmas oldószerek közé tartoznak az N,N-dialkil-formamidok, így az N,N-dimetil-formamid vagy a tetrahidrofurán.

Alternatív módon az alkilezés végrehajtható fázis-transzfer-katalizátor /PTC/ alkalmazásával is. Az ilyen eljárás szerint a reakciót egy katalizátor jelenlétében egy folyadék-folyadék kétfázisú oldószerrendszerben hajtjuk végre /Gajda, T. és Zwierzak, A., Synthesis, Communications, 1981, 1005/ vagy előnyösen egy szilárd-folyadék rendszerben /Yamawaki, J., Ando, T. és Hanafusa, T., Chem. Lett., 1981, 1143; Koziara, A., Zawaszki, S. és Zwierzak, A., Synthesis, 1979, 527, 549/.

Egy folyadék-folyadék kétfázisú rendszer egy tömény alkálifém-hidroxid-oldatot tartalmazó vizes fázisból /például

50 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldat/, egy inert oldószerből álló nempoláros fázisból és egy megfelelő katalizátorból áll. Egy szilárd-folyadék rendszer egy elporított alkálifém-hidroxid/alkálifém-karbonátot szuszpendált állapotban tartalmazó nempoláros inert oldószerből és a katalizátorból áll.

A reakciót úgy végezzük, hogy egy /V/ általános képletű vegyületet tartalmazó PTC rendszerhez lassan hozzáadunk egy R^3Br általános képletű alkilezőszert, addig, amíg az utóbbi 10-50 %-os feleslegben lesz. A reakciókeveréket a reakció teljessé válásáig visszafolyatás közben forraljuk. A keveréket ezután szobahőmérsékletre hűtjük, majd az /I/ általános képletű vegyületet szokásos módszerekkel elkülönítjük. Megfelelő nempoláros oldószerek a benzol, toluol, stb. Az alkalmas katalizátorok közé tartozik a tetra-n-butil-ammónium-hidrogén-szulfát, a kálium-fluoriddal bevont alumínium-oxid és a trikaprilil-metil-ammónium-klorid.

Az ebben a lépésben különösen jól alkalmazható R^3L általános képletű alkilezőszerek azok, amelyekben

R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport,
 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-csoport,
 endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-csoport,
 exo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-csoport,
 endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-csoport,
 exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-

- 38 -

-3-il-csoport,
endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-
-csoport vagy
exo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-
-csoport.

További eljárások

Az olyan /I/ általános képletű vegyületeket,
amelyekben

X és/vagy Y jelentése aminocsoport, előállíthatjuk
a megfelelő nitroszármazék redukciójával;

X és/vagy Y jelentése alkoxicssoport vagy dialkil-
-amino-csoport, előállíthatjuk a megfelelő nitroszármazék vagy
halogénszármazék helyettesítésével;

X és/vagy Y jelentése hidroxicssoport, előállíthatjuk
a megfelelő alkoxiszármazék redukciójával vagy hasításával;

Y jelentése klóratom, brómatom, jódatom vagy nitro-
csoport, úgy állíthatjuk elő, hogy egy megfelelő X helyette-
sitő /például aminocsoport, -NR- általános képletű csoport,
hidroxicssoport vagy alkoxicssoport/ által aktivált gyűrűbe be-
visszük a kívánt helyettesítőt;

X és/vagy Y jelentése acetamidocsoport, előállít-
hatjuk a megfelelő aminoszármazék acilezésével.

Az olyan /I/ általános képletű vegyületek előállí-
tásának részletes leírása, amelyekben X jelentése hidrox-
icssoport, a leírás 3. Példájában található meg. Valamennyi

fenti, további eljárás jól ismert módszerekkel valósítható meg.

Azokat az /I/ általános képletű vegyületeket, amelyekben p értéke 1, azaz az olyan /I/ általános képletű vegyületeket, amelyekben az R^3 szubsztituens ciklusos aminrésze N-oxid formában van, a megfelelő olyan /I/ általános képletű vegyület, előnyösen szabad bázis formájának oxidációjával állíthatjuk elő, amelyben p értéke 0. Az oxidációt körülbelül 0°C reakció-hőmérsékleten egy alkalmas oxidálószerrel és egy megfelelő inert, szerves oldószerben végezzük. Az alkalmas oxidálószerrek körébe tartozik a trifluor-peracetsav, permaleinsav, perbenzoesav, perecetsav és a meta-klór-perbenzoesav. A megfelelő oldószerrek magukban foglalják a halogénezett szénhidrogéneket, így a diklór-metánt. Az eljárás részletes kifejtése a leírás 4. Példájában található. Alternatív módon úgy is előállíthatjuk az olyan /I/ általános képletű vegyületeket, amelyekben p értéke 1, hogy a kiindulási anyagok vagy intermedierek N-oxid-származékaival hajtjuk végre az átalakításokat.

Azokat az /I/ általános képletű vegyületeket, amelyekben p értéke 0, azaz az olyan /I/ általános képletű vegyületeket, amelyekben az R^3 szubsztituens gyűrűs aminrésze nem az N-oxid formában van, a megfelelő, olyan /I/ általános képletű vegyület redukciójával lehet előállítani, amelyben p értéke 1. A redukciót standard körülmények között, egy megfelelő redukálószerrel hajtjuk végre, alkalmas oldószerben. A keveréket időnként összerázzuk, miközben a reakció hőmér-

séklete 0-80 °C között van. A megfelelő redukálószeres körébe tartozik a kén, kén-dioxid, triaril-foszfinek /például a trifenil-foszfin/, foszfor/III/-klorid és foszfor/III/-bromid. Alkalmas oldószer például az acetonitril, etanol és a vizes dioxán.

A szakember számára kézenfekvő, hogy az /I/ általános képletű vegyületek előállíthatók egyedi izomerekként, illetve ezek racém vagy ettől eltérő keverékeiként. Például egy /I/ általános képletű vegyület egyedi enantiomereit előállíthatjuk úgy, hogy a racém keveréket egy optikailag aktív rezolváló ágenssel reagáltatjuk, s így diasztereomer párt képezünk. A diasztereomerek eltérő fizikai jellemzőkkel /olvadáspont, forráspont, oldékonyság, reaktivitás, stb./ rendelkeznek, s kihasználva az ezen különbségekben lévő előnyöket a diasztereomereket könnyen elkülöníthetjük. Például a diasztereomerek szétválaszthatók kromatográfiás úton, vagy előnyösen az oldékonyságkülönbségen alapuló elválasztás/rezolvási eljárásokkal. Az optikailag tiszta enantiomert ezután bármilyen, racemizációt nem okozó eljárással visszanyerhetjük, a rezolváló ágens elválasztásával.

Jóllehet az enantiomerek elválasztását végrehajthatjuk az /I/ általános képletű vegyületek kovalens kötésű diasztereomer-származékainak alkalmazásával is, előnyösebb a disszociálabilis komplexek, így például kristályos diasztereomer sók felhasználása. Az ilyen kristályos diasztereomer sókat úgy állíthatjuk elő, hogy rezolválószerként egy optikailag aktív savat alkalmazunk. A megfelelő rezolváló savak körébe

tartozik a borkősav, orto-nitro-tartranilsav, mandulasav, almasav, általában a 2-aril-propionsavak és a kámforszulfonsav.

Az /I/ általános képletű vegyületek egyedi enantiomereit közvetlen vagy szelektív kristályosítással, illetve a szakterületen ismert egyéb módszerekkel is elkülöníthetjük. Az /I/ általános képletű vegyületek sztereoizomereinek elválasztására alkalmas eljárásokról bővebb információ található a következő szakirodalmi helyen: Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, 1981. Enantiomers, Racemates and Resolution. John Wiley & Sons, Inc. Alternatív módon optikailag aktív kiindulási anyagok vagy intermedierek alkalmazásával is előállíthatók az /I/ általános képletű vegyületek egyedi izomerei.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy az /I/ általános képletű vegyületek egyedi diasztereomerekként is előállíthatók. Például egy olyan /I/ általános képletű vegyület esetében, amelyben

a tetszőleges kötés nincs jelen,

R^1 jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport vagy

R^1 és R^2 együttesen $-CH_2/n-$ általános képletű csoportot alkotnak és

R^3 helyettesítő endo és exo formában lehet,

négy külön enantiomerpár lehetséges [úgy mint az /R,R//S,S/-endo-, /R,R//S,S/-exo-, /R,S//S,R/-endo- és /R,S//S,R/-exo-racemát]. Minden pár enantiomerei, az egyéb párokéhoz viszonyítva diasztereomerek /egymásra nem helyezhető sztereo-

izomerek/.

Az egyes diasztereomerek enantiomerpárokra választ-
hatók szét, a tiszta enantiomereket a fentiekben ismertetett
rezolválási módszerek bármelyikének segítségével kaphatjuk
meg. Alternatív módon az egyedi izomerek a kiindulási anya-
gok vagy az intermedierek sztereoizomer formáinak alkalmazá-
sával is előállíthatók.

Az /I/ általános képletű vegyületeket egy farmako-
lógiai szempontból elfogadható szervetlen vagy szerves sav-
val a megfelelő savaddíciós sóvá alakíthatjuk át. Ezenkívül
az olyan /I/ általános képletű vegyületek, amelyekben
X és/vagy Y jelentése hidroxicsoport, egy farmakológiai szem-
pontból elfogadható szervetlen vagy szerves bázissal sókat
képeznek. Az /I/ általános képletű vegyületek farmakológiai
szempontból elfogadható sóinak előállítására megfelelő szer-
vetlen vagy szerves savak és bázisok ismertetése a leírás
korábbi részében, a definíciók között található meg.

A savaddíciós só formájában lévő /I/ általános
képletű vegyületek átalakíthatók a megfelelő szabad bázissá
egy alkalmas bázissal, így ammónium-hidroxid-oldattal, ná-
trium-hidroxiddal és hasonlókkal történő kezeléssel. Az olyan
/I/ általános képletű vegyületekből képzett sókból, amelyek-
ben X és/vagy Y jelentése hidroxilcsoport, a szabad bázis
egy megfelelő savval, így hidrogén-kloriddal végzett kezelés-
sel szabadítható fel.

Összefoglalóan, az /I/ általános képletű vegyületek előállítási eljárásai magukban foglalják a következőket:

1./ egy /IA/ általános képletű vegyület előállítására egy adott esetben helyettesített /II/ általános képletű vegyületet egy erős bázis jelenlétében egy formilezőszerrel, például dialkil-formamiddal reagáltatunk, majd megsavanyítjuk, vagy

2./ egy /IB/ általános képletű vegyület előállítására egy /IA/ általános képletű vegyületet hidrogénezünk,

3./ egy /I/ általános képletű vegyület előállítására egy adott esetben helyettesített /V/ általános képletű vegyületet egy R^3L általános képletű alkilezőszerrel reagáltatunk,

4./ egy /I/ általános képletű vegyület előállítására egy alacsonyabb fokban helyettesített /I/ általános képletű vegyületet szubsztituálunk vagy a meglévő helyettesítőket megváltoztatjuk,

5./ egy /I/ általános képletű vegyület szabad bázisának előállítására egy savaddíciós sót átalakítunk a szabad bázissá,

6./ egy /I/ általános képletű vegyület farmakológiai szempontból elfogadható sójának előállítására a szabad formából só képezünk,

7./ egy olyan /I/ általános képletű vegyület előállítására, amelyben p értéke 1, azaz a megfelelő N-oxid előállítására egy olyan /I/ általános képletű vegyületet, amelyben p értéke 0, oxidálunk,

8./ egy olyan /I/ általános képletű vegyület előállítására, amelyben p értéke 0, a megfelelő /I/ általános képletű N-oxidot, azaz amelyben p értéke 1, redukáljuk, vagy

9./ egy /I/ általános képletű vegyület farmakológiai szempontból elfogadható sójának vagy szabad formájának előállítására egy megfelelő /I/ általános képletű vegyület sóját átalakítjuk,

10./ egy /I/ általános képletű vegyület egyedi izomerének előállítására a vegyület izomerkeverékét szétválasztjuk, vagy

11./ az 1-9. lépés bármelyikét egy optikailag aktív reagenssel kombináljuk.

A fenti eljárásokban szereplő /I/, /II/, /III/, /IV/, /V/ és /VI/ általános képletekben

X , Y , Z , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése, illetve n , p és q értéke azonos a leírás korábbi részében a legszélesebb körű értelmezésnél megadott jelentésekkel és értékekkel.

1. Előállítás

Metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-1-
-karboxilát

A következőkben az olyan /III/ általános képletű
vegyület előállítását ismertetjük, amelynek képletében

X és Y jelentése hidrogénatom,

Z jelentése $-N/R^2/-$ általános képletű csoport, és

R^1 és R^2 együttesen $-CH_2/3-$ képletű csoportot
alkot.

Foszgén /10 mmol/ toluollal /5 ml/ készült oldatá-
hoz 0 °C hőmérsékleten 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol
/1.15 g, 6.7 mmol/ metilén-kloridos /5 ml/ oldatát adtuk
cseppenként. A reakcióelegyet egy órán keresztül kevertettük,
majd 1 ml metanolt adtunk részletekben hozzá, végül a keveré-
ket hagytuk környezeti hőmérsékletére felmelegedni. Az oldó-
szert csökkentett nyomáson eltávolítva fehér, szilárd anyagot
nyertünk. Ennek hexánból történő átkristályosításával fehér
kristályos anyag formájában 1.08 g /70.3 %-os kitermelés/
metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-1-karboxilátot
kaptunk.

Olvadáspont: 102-103 °C

Elemanalízis $C_{14}H_{15}NO_2$ összegképletre:

Elméleti: C 73.34; H 6.59; N 6.11

Talált: C 72.96; H 6.61; N 6.33.

2. Előállítás

3-[/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-
-1,2-dimetil-indol

A következőkben egy olyan /II/ általános képletű vegyület előállítását ismertetjük, amelynek képletében

X és Y jelentése hidrogénatom,

R¹ jelentése hidrogénatom,

Z jelentése -N/CH₃/- képletű csoport, és

R³ jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport.

A. eljárás

/S/-3-[/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indol

Diklór-metánban /30 ml/ 1.05 g /5.5 mmol/ 1,2-dimetil-indol-3-karbonsavat, 0.55 ml /6 mmol/ oxalil-kloridot és 0.1 ml dimetil-formamidot oldottunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten egy órán keresztül kevertettük. A keveréket ezután csökkentett nyomáson betöményítettük, és a maradékot 20 ml diklór-metánban oldottuk. Az így nyert oldatot 0 °C hőmérsékleten cseppenként hozzáadtuk 0.7 g /5.5 mmol/ /S/-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán 10 ml diklór-metánnal készült oldatához. Az oldatot szobahőmérsékleten 30 percen keresztül kevertettük, majd az oldószert vákuum alatt el-

távolítottuk. A maradékot vízben disszolváltuk és etil-acetáttal mostuk. A vizes fázist 10 N vizes nátrium-hidroxiddal meglúgosítottuk, szűrtük és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vízmentes kálium-karbonáttal szárítottuk, szűrtük, majd bepároltuk. Etil-acetátból átkristályosítva 0.7 g /46 %-os kitermelés/ /S/-3-[1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indolt nyertünk.

Olvadáspont: 176-177 °C

$[\alpha]_D^{25} - 51.90^\circ /c\ 0.92, CHCl_3/$

Elemanalízis $C_{18}H_{23}N_3O$ összegképletre:

elméleti: C 72.70; H 7.79; N 14.13

talált: C 72.75; H 7.89; N 14.15.

A 2. Előállítás A. eljárást követve, de az /S/-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán helyett /R/-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktánt alkalmazva az /R/-3-[1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indolt állítottuk elő.

Olvadáspont: 174-175 °C

$[\alpha]_D^{25} + 50.5^\circ /c\ 0.41; CHCl_3/$.

A 2. Előállítás A. eljárást követve, de az /S/-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktánt /RS/-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktánnal helyettesítve az /RS/-3-[1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indolt állítottuk elő.

Olvadáspont: 165-166 °C.

A 2. Előállítás A. eljárást követve, de az /S/-3--amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán helyett /RS/-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktánt, valamint az 1,2-dimetil-indol-3-karbonsav helyett 2-metil-benzotiofén-3-karbonsavat alkalmazva az /RS/-3-[1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-2-metil-benzotiofént állítottuk elő.

Olvadáspont: 207-208 °C.

A 2. Előállítás A. eljárást követve, de az /S/-3--amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán helyett /RS/-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktánt, valamint az 1,2-dimetil-indol-3-karbonsav helyett 2-metil-benzofurán-3-karbonsavat alkalmazva az /RS/-3-[1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-2-metil-benzofuránt állítottuk elő.

Olvadáspont: 154-155 °C.

A 2. Előállítás A. eljárást követve, de az /S/-3--amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán helyett endo-3-amino-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]nonánt alkalmazva a 3-[endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]-non-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indolt állítottuk elő.

Olvadáspont: 196 °C.

A 2. Előállítás A. eljárást követve, hasonló módon előállítható /II/ általános képletű vegyületek magukban foglalják a következőket:

3-[/1-aza-biciklo [2.2.2] okt-4-il/-amino-karbonil] -
-1,2-dimetil-indol;

3-[/exo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-
-amino-karbonil] -1,2-dimetil-indol;

3-[/endo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-
-amino-karbonil] -1,2-dimetil-indol;

3-[/exo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-
-amino-karbonil] -1,2-dimetil-indol;

3-[/endo-1-aza-biciklo [3.3.1] non-4-il/-amino-
-karbonil] -1,2-dimetil-indol;

3-[/exo-1-aza-biciklo [3.3.1] non-4-il/-amino-
-karbonil] -1,2-dimetil-indol;

3-[/1-aza-biciklo [2.2.2] okt-4-il/-amino-karbonil] -
-2-metil-benzotiofén;

3-[/endo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-
-amino-karbonil] -2-metil-benzotiofén;

3-[/exo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-
-amino-karbonil] -2-metil-benzotiofén;

3-[/endo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-
-amino-karbonil] -2-metil-benzotiofén;

3-[/exo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-
-amino-karbonil] -2-metil-benzotiofén;

3-[/endo-1-aza-biciklo [3.3.1] non-4-il/-amino-
-karbonil] -2-metil-benzotiofén;

3-[/exo-1-aza-biciklo [3.3.1] non-4-il/-amino-
-karbonil] -2-metil-benzotiofén;

3-[/1-aza-biciklo [2.2.2] okt-4-il/-amino-karbonil] -
-2-metil-benzofurán;

3-[/endo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-
-amino-karbonil] -2-metil-benzofurán;

3-[/exo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-
-amino-karbonil] -2-metil-benzofurán;

3-[/endo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-
-amino-karbonil] -2-metil-benzofurán;

3-[/exo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-
-amino-karbonil] -2-metil-benzofurán;

3-[/endo-1-aza-biciklo [3.3.1] non-4-il/-amino-
-karbonil] -2-metil-benzofurán; és

3-[/exo-1-aza-biciklo [3.3.1] non-4-il/-amino-
-karbonil] -2-metil-benzofurán.

B. eljárás

/RS/-3-[/1-aza-biciklo [2.2.2] okt-3-il/-amino-
-karbonil -1,2-dimetil-indol

Trimetil-aluminium /1.1 mmol/ toluollal /1 ml/
készült oldatához cseppenként hozzákevertünk 0.14 g /1.1 mmol/
/RS/-3-amino-1-aza-biciklo [2.2.2] oktán toluollal /2 ml/ ké-
szült oldatát, olyan ütemben, hogy a keverék hőmérséklete ne
emelkedjen 10 °C fölé. Az elegyet 30 percen keresztül kever-
tettük, majd 0.22 g /1 mmol/ etil-1,2-dimetil-indol-3-
-karboxilát 2 ml toluollal készült oldatát adtuk hozzá.

A reakciókeveréket 3 órán keresztül reflux alatt melegítettük, majd lehűtve hozzáadtuk 5 ml /10 %/ 0 °C hőmérsékletű vizes hidrogén-klorid-oldathoz. A fázisok elválasztása után a vizes fázist 10 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk, szűrtük és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vizmentes kálium-karbonáttal szárítottuk, szűrtük és bepárolva 0.12 g /40 %-os kitermelés/ nyersterméket kaptunk. A nyerstermék egy mintáját etil-acetátból átkristályosítottuk, s így a tiszta /RS/-3-[1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indolt kaptuk.

Olvadáspont: 165-166 °C.

A 2. Előállítás B. eljárást követve, de az /RS/-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán helyett /S/-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktánt, valamint az etil-1,2-dimetil-indol-3-karboxilát helyett etil-1,2-dimetil-5-metoxi-indol-3-karboxilátot alkalmazva az /S/-5-metoxi-3-[1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indolt állítottuk elő.

Olvadáspont: 171-172 °C

$[\alpha]_D^{25} - 44.8^\circ /c\ 0.63, CHCl_3/$

Elemanalízis $C_{19}H_{25}N_3O_2$ összegképletre:

elméleti: C 69.70; H 7.70; N 12.83

talált: C 69.34; H 7.68; N 12.52.

A 2. Előállítás B. eljárást követve, de az /RS/-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán helyett /S/-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktánt, valamint az etil-1,2-dimetil-indol-3-karboxilát helyett az 1. Példa szerinti metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-1-karboxilátot alkalmazva 82 %-os kitermeléssel az /S/-1-[1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]-indolt állítottuk elő.

Olvadáspont: 163-164 °C.

A 2. Előállítás B. eljárást követve, de az /RS/-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán helyett az /RS/-endo-3-amino-1-aza-biciklo[3.3.1]nonánt alkalmazva az /RS/-endo-3-[1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indolt állítottuk elő.

A 2. Előállítás B. eljárást követve előállítható /II/ általános képletű vegyületek köréhez tartoznak a következők:

3-[1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indol;

3-[endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indol;

3-[exo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indol;

3-[endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indol;

3-[/exo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-
-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indol;

3-[/exo-1-aza-biciklo [3.3.1] non-4-il/-amino-
-karbonil]-1,2-dimetil-indol;

3-[/1-aza-biciklo [2.2.2] okt-4-il/-amino-karbonil]-
-2-metil-benzotiofén;

3-[/endo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-
-amino-karbonil]-2-metil-benzotiofén;

3-[/exo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-
-amino-karbonil]-2-metil-benzotiofén;

3-[/endo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-
-amino-karbonil]-2-metil-benzotiofén;

3-[/exo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-
-amino-karbonil]-2-metil-benzotiofén;

3-[/endo-1-aza-biciklo [3.3.1] non-4-il/-amino-
-karbonil]-2-metil-benzotiofén;

3-[/exo-1-aza-biciklo [3.3.1] non-4-il/-amino-
-karbonil]-2-metil-benzotiofén;

3-[/1-aza-biciklo [2.2.2] okt-4-il/-amino-karbonil]-
-2-metil-benzofurán;

3-[/endo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-
-amino-karbonil]-2-metil-benzofurán;

3-[/exo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-
-amino-karbonil]-2-metil-benzofurán;

3-[/endo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-
-amino-karbonil]-2-metil-benzofurán;

3-[/exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il/-
-amino-karbonil]-2-metil-benzofurán;

3-[/endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il/-amino-
-karbonil]-2-metil-benzofurán; és

3-[/exo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il/-amino-
-karbonil]-2-metil-benzofurán.

1. Példa

/S/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-
-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indol /A. vegyület/

A következőkben az olyan /I/ általános képletű
vegyület előállítását ismertetjük, amelynek képletében
a tetszőleges kötés jelen van,
X és Y mindegyikének jelentése hidrogénatom,
 R^1 jelentése hidrogénatom,
Z jelentése $-N/CH_3/-$ képletű csoport, és
 R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport.

A 2. előállítás A. eljárás szerint előállított /S/-
-3-[/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-di-
metil-indol 0.67 g-ját /2.2 mmol/ feloldottuk 20 ml száraz
tetrahidrofuránban. Az indolszármazék oldatát - 70 °C hő-
mérsékleten tartva, cseppenként hozzáadtuk 5 mmol n-butyl-
-litium hexános oldatát. A reakcióelegyet - 10 °C hőmérsék-
leten kevertettük egy órán keresztül, majd ismét - 70 °C-ra

hűtöttük, és ezt követően egy részletben 0.5 ml dimetil-formamidot adtunk hozzá. A reakciókeveréket 1.5 óra alatt hagytuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 0 °C-ra hűtöttük és 10 %-os vizes hidrogén-klorid-oldattal megsavanyítottuk. A rétegeket elválasztottuk, és a vizes fázist etil-acetáttal mostuk. Ezután a vizes fázist 10 N nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk, és etil-acetáttal extraháltuk. Az etil-acetátos extraktumot vízmentes nátrium-szulfát felett szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. 0.47 g /68 % kitermelés/ fehér, szilárd anyagot kaptunk. Ennek egy részletét etil-acetátból átkristályosítva nyertük az /S/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-5H-pirido[4,3-b]indolt /A. vegyület/.

Olvadáspont: 251-252 °C

$[\alpha]_D^{25} + 50.5^\circ /c\ 0.5, CHCl_3/$.

Etanolos hidrogén-klorid-oldattal sóit képezve előállítottuk az /S/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indol-hidrokloridot /A. vegyület HCl/.

Olvadáspont: 254-255 °C

$[\alpha]_D^{25} - 67.1^\circ /c\ 0.32, H_2O/$.

Az 1. Példa szerint, de az /S/-3-[/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indol helyett a 2. Előállítás A. eljárás szerinti /R/-3-[/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indolt alkalmazva

99 %-os hozammal állítottuk elő az /R/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]-indolt /B. vegyület/.

Olvadáspont: 250-251 °C

$[\alpha]_D^{25} - 60.2^\circ /c\ 0.47, CHCl_3/$.

Ugyancsak előállítottuk az /R/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]-indol-hidrokloridot /B. vegyület HCl/.

Olvadáspont: 252-253 °C

$[\alpha]_D^{25} + 66.2^\circ /c\ 0.28, H_2O/$.

Az 1. Példa szerint, de az /S/-3-[/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indol helyett a 2. Előállítás A. eljárás szerinti /RS/-3-[/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indolt alkalmazva előállítottuk az /RS/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indolt.

Olvadáspont: 224-224.5 °C.

Ugyancsak előállítottuk az /RS/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]-indol-hidrokloridot.

Olvadáspont: 258-260 °C.

Az 1. Példa szerint, de az /S/-3-[/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indol helyett a

2. Előállítás A. eljárás szerinti /RS/-3-[1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-2-metil-benzotiofént alkalmazva előállítottuk az /RS/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido[4,3-b]-benzotiofén-hidrokloridot /C. vegyület HCl/.

Olvadáspont: 270 °C felett.

Az 1. Példa szerint, de az /S/-3-[1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indol helyett a 2. Előállítás A. eljárás szerinti /RS/-3-[1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-2-metil-benzofuránt alkalmazva előállítottuk az /RS/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido[4,3-b]benzofurán-hidrokloridot /D. vegyület HCl/, 8 %-os hozammal.

Olvadáspont: 270 °C felett.

Az 1. Példa szerint, de az /S/-3-[1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indol helyett a 2. Előállítás B. eljárás szerinti /S/-1-[1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-6.7.8.9-tetrahidropirido-[1,2-a]indolt alkalmazva előállítottuk az /S/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-2,4,5,6-tetrahidro-1-oxo-1H-indolo-[3.2.1-ig][1,6]naftiridin-hidrokloridot /E. vegyület HCl/, 27 %-os hozammal.

Olvadáspont: 256-259 °C

$[\alpha]_D^{25} = 14.7^\circ /c\ 0.25, H_2O/.$

Hasonló úton állítható elő az R-izomer is
/K. vegyület HCl/.

Az 1. Példa szerinti eljárással, de az /S/-3-
-[1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-
-indol helyett a 2. Előállítás B. eljárás szerinti /S/-3-
-[1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-5-metoxi-
-1,2-dimetil-indolt alkalmazva előállítottuk az /S/-2-/1-
-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-8-metoxi-5-metil-
-oxo-pirido[4,3-b]indol-hidrokloridot /F. vegyület HCl/.

Olvadáspont: 267-268 °C

$[\alpha]_D^{25} - 57^\circ /c\ 1.0, H_2O/.$

Az 1. Példa szerint, de az /S/-3-[1-aza-biciklo-
[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indol helyett a
2. Előállítás A. eljárás szerinti 3-[/endo-9-metil-9-aza-
-biciklo[3.3.1]non-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indolt
alkalmazva előállítottuk a 2-/endo-9-metil-9-aza-biciklo-
[3.3.1]non-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]-
indol-hidrokloridot /G. vegyület HCl/.

Olvadáspont: 331-333 °C

Az 1. Példa szerint, de az /S/-3-[1-aza-biciklo-
[2.2.2]okt-3-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indol helyett
a 2. Előállítás B. eljárás szerinti /RS/-3-[/endo-1-aza-
-biciklo[3.3.1]non-4-il/-amino-karbonil]-1,2-dimetil-indolt
alkalmazva előállítottuk az /RS/-2-/endo-1-aza-biciklo-

[3.3.1] non-4-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido [4,3-b]-indol-hidrokloridot /H. vegyület HCl/.

Olvadáspont: 360 °C felett.

Az 1. Példa szerinti eljáráshoz hasonlóan előállítható /I/ általános képletű vegyületek köréhez tartoznak a következők:

2-/1-aza-biciklo [2.2.2] okt-4-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-5H-pirido [4,3-b] indol;

2-/exo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido [4,3-b] indol;

2-/endo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido [4,3-b] indol;

2-/exo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido [4,3-b] indol;

2-/exo-1-aza-biciklo [3.3.1] non-4-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido [4,3-b] indol;

2-/1-aza-biciklo [2.2.2] okt-4-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido [4,3-b] benzotiofén;

2-/endo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido [4,3-b] benzotiofén;

2-/exo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido [4,3-b] benzotiofén;

2-/endo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido [4,3-b] benzotiofén;

2-/exo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido [4,3-b] benzotiofén;

2-/endo-1-aza-biciklo [3.3.1] non-4-il/-1,2-dihidro-
-1-oxo-pirido [4,3-b] benzotiofén;

2-/exo-1-aza-biciklo [3.3.1] non-4-il/-1,2-dihidro-
-1-oxo-pirido [4,3-b] benzotiofén;

2-/1-aza-biciklo [2.2.2] okt-4-il/-1,2-dihidro-1-oxo-
-pirido [4,3-b] benzofurán;

2-/endo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-1,2-
-dihidro-1-oxo-pirido [4,3-b] benzofurán;

2-/exo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-1,2-
-dihidro-1-oxo-pirido [4,3-b] benzofurán;

2-/endo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-1,2-
-dihidro-1-oxo-pirido [4,3-b] benzofurán;

2-/exo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-1,2-
-dihidro-1-oxo-pirido [4,3-b] benzofurán;

2-/endo-1-aza-biciklo [3.3.1] non-4-il/-1,2-dihidro-
-1-oxo-pirido [4,3-b] benzofurán;

2-/exo-1-aza-biciklo [3.3.1] non-4-il/-1,2-dihidro-
-1-oxo-pirido [4,3-b] benzofurán;

2-/1-aza-biciklo [2.2.2] okt-4-il/-2,4,5,6-tetrahidro-
-1-oxo-1H-indolo [3.2.1-ig] [1,6] naftiridin;

2-/endo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-
-2,4,5,6-tetrahidro-1-oxo-1H-indolo [3.2.1-ig] [1,6] naftiridin;

2-/exo-9-metil-9-aza-biciklo [3.3.1] non-3-il/-
-2,4,5,6-tetrahidro-1-oxo-1H-indolo [3.2.1-ig] [1,6] naftiridin;

2-/endo-8-metil-8-aza-biciklo [3.2.1] okt-3-il/-
-2,4,5,6-tetrahidro-1-oxo-1H-indolo [3.2.1-ig] [1,6] naftiridin;

2-/exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il/-
 -2,4,5,6-tetrahidro-1-oxo-1H-indolo [3.2.1-ig][1,6]naftiridin;
 2-/endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il/-2,4,5,6-
 -tetrahidro-1-oxo-1H-indolo [3.2.1-ig][1,6]naftiridin;
 2-/exo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il/-2,4,5,6-
 -tetrahidro-1-oxo-1H-indolo [3.2.1-ig][1,6]naftiridin.

2. Példa

/RS/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2,3,4-
 -tetrahidro-5-metil-1-oxo-pirido [4,3-b]indol

A következőkben egy olyan /I/ általános képletű
 vegyület előállítását ismertetjük, amelynek képletében

a tetszőleges kötés nincs jelen,

X és Y mindegyikének jelentése hidrogénatom,

R¹ jelentése hidrogénatom,

Z jelentése -N/CH₃/- képletű csoport, és

R³ jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport.

Az 1. Példa szerinti /RS/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]-
 okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido [4,3-b]indol-
 -hidrokloridot /0.3 g, 0.98 mmol/ 5 ml ecetsavban /amely 3
 csepp 70 %-os perklórsavat tartalmazott/ redukáltunk 20 %-os
 palládium-hidroxid/szén katalizátorral 80 °C hőmérsékleten
 és 350 kPa nyomáson 20 órán keresztül. A katalizátort szü-
 réssel eltávolítottuk, és a szűrletet csökkentett nyomás alatt

betöményítettük. A maradékot 10 ml vízben feloldottuk, ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk és etil-acetáttal extraháltuk. Az etil-acetátos fázist vízmentes kálium-karbonát felett szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A maradék oszlopkromatográfiás /10 % metanolt tartalmazó diklór-metán + 1 % ammónium-hidroxid; szilikagél; R_f 0.3/ tisztítása 0.5 g /16 %-os hozam/ /RS/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2,3,4-tetrahidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indolt /I. vegyület/ eredményezett.

Etanolos hidrogén-klorid-oldattal előállítva a hidrokloridsót, az /RS/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2,3,4-tetrahidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indol-hidrokloridot /I. vegyület HCl/ nyertük.

Olvadáspont: 270 °C felett.

3. Példa

/S/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-8-hidroxi-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indol

A következőkben egy olyan /I/ általános képletű vegyület előállítását ismertetjük, amelynek képletében

a tetszőleges kötés jelen van,

X jelentése a 8-as hekyzetben lévő hidroxicsoport,

Y jelentése hidrogénatom,

R^1 jelentése hidrogénatom,

Z jelentése $-N/CH_3/-$ képletű csoport, és

R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport.

Bór-tribomid / BBr_3 , 0.5 mmol/ diklór-metánnal /0.5 ml/ készült oldatát adtuk cseppenként - 70 °C hőmérsékleten az 1. Példa szerinti /S/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]-okt-3-il/-1,2-dihidro-8-metoxi-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]-indol /0.11 g, 0.33 mmol/ 1 ml diklór-metánnal készült oldathoz. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítettük, majd ismételten - 70 °C-ra hűtöttük. Metanolt /0.5 ml/ adtunk hozzá, és a reakciókeveréket ismét környezeti hőmérsékletre hoztuk. Az oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk, és a maradékot izopropanolból átkristályosítva 0.04 g /37 %-os kitermelés/ /S/-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-8-hidroxi-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indol-hidrobromidot /J. vegyület HBr/ nyertünk.

Olvadáspont: 235-250 °C.

A 3.Példa szerinti eljárást követve további olyan /I/ általános képletű vegyületeket lehet előállítani, amelyekben a tetszőleges kötés nincs jelen.

4. Példa

/S/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indol-N-oxid

A következőkben egy olyan /I/ általános képletű

vegyület előállítási eljárását ismertetjük, amelynek képletében

p értéke 1,
a tetszőleges kötés jelen van,
X és Y jelentése hidrogénatom,
 R^1 jelentése hidrogénatom,
Z jelentése $-N/CH_3/-$ képletű csoport, és
 R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport.

Az 1. Példa szerinti /S/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]-okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indol /1.8 g, 5.8 mmol/ diklór-metánnal /50 ml/ készült oldatához 0 °C hőmérsékleten kis részletekben 1.2 g /7.0 mmol/ meta-klór-perbenzoesavat adtunk. A beadagolás után a reakcióelegyet további 0.5 órán keresztül kevertettük. Az oldószert csökkentett nyomás alatt eltávolítottuk. A maradék oszlopkromatográfiás /10 % metanolt tartalmazó diklór-metán + 1 % ammónium-hidroxid/ tisztítása 0.75 g /62 %-os kitermelés/ /S/-2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]-indol-N-oxidot eredményezett, amorf szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 98-102 °C.

A 4. Példa szerinti eljárást követve további olyan /I/ általános képletű vegyületek állíthatók elő, amelyekben p értéke 1.

5. Példa

A következőkben reprezentatív jelleggel néhány,
/I/ általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyszer készit-
ményt mutatunk be.

Orális készítmény

Egy orális kezelésre alkalmas oldat összetétele
például a következő lehet:

hatóanyag	100-1000 mg
citromsav-monohidrát	105 mg
nátrium-hidroxid	18 mg
izesítőanyag	q.s.
víz	100 ml-re.

Intravénás készítmény

Egy intravénás kezelésre alkalmas oldat össze-
tétele például a következő lehet:

hatóanyag	10-100 mg
dextróz-monohidrát	az izotóniához szük- séges mennyiség
citromsav-monohidrát	1.05 mg
nátrium-hidroxid	0.18 mg
víz az injekcióhoz	1.0 ml-re.

Tabletta készítmény

Egy /I/ általános képletű hatóanyagot tartalmazó tabletta összetétele például a következő lehet:

hatóanyag	5 %
mikrokristályos cellulóz	69 %
sztearinsav	25 %
kolloidális szilícium-dioxid	1 %.

6. Példa

5-HT₃ receptor szkrinelő vizsgálat

A következőkben egy in vitro tesztet ismertetünk az /I/ általános képletű vegyületek 5-HT₃ receptor kötő affinitásának meghatározására. A Kilpatrick és munkatársai, korábban már hivatkozott közleményében leírt módszer lényege, hogy [³H]quipazine-nal izotópjelzett patkány agykéreg 5-HT₃ receptorain mérik az affinitást.

A patkány agykéregből preparált membránokat 50 mM Tris-pufferben /pH 7.4 40 °C hőmérsékleten/ homogenizáljuk Polytron P10 szövetroncsoló /beállítás -- setting -- 10, 2 x 10 mp impulzus/. A homogenizátumot 12 percen keresztül 48000 x g-n centrifugáljuk, az így kapott pelletet három alkalommal a homogenizáló pufferben újraoldva és centrifugálva mossuk. A szövetpelleteket reszuszpendáljuk a tesztpufferben, és a kívánt ideig cseppfolyós nitrogén alatt tároljuk.

A kötésteszteket a következő összetételű /mM/
Tris-Krebs tesztpuffer alkalmazásával végezzük: nátrium-
-klorid 154, kálium-klorid 5.4, kálium-dihidrogén-foszfát
1.2, kalcium-klorid-dihidrát 2.5, magnézium-klorid 1.0,
glükóz 11 és Tris 10. A vizsgálatokat 25 °C hőmérsékleten,
pH 7.4 értéken, 0.25 ml össztérfogatban hajtjuk végre. A
nemspecifikus kötés /NSB/ meghatározására zacopride-t
/1.0 mM/ alkalmazunk. A patkány kortikális membránokban je-
lenlévő 5-HT₃ receptorok jelölését 0.3-0.7 nM [³H]quipazine
/fajlagos aktivitás 50-66 Ci/mmol; New England Nuclear/
alkalmazásával végeztük, a [³H]quipazine-nak az 5-HT felvevő-
helyekre történő kötésének megakadályozására 0.1 mM
paroxetine jelenlétében. A patkány agykéreg membránokat
[³H]quipazine-nel inkubáljuk, a tesztvegyület 1×10^{-12} -
- 1×10^{-4} mol tartományban lévő 10 különböző koncentráció-
jú mennyiségének jelenlétében. Az inkubációkat 45 percen
keresztül végezzük 25 °C hőmérsékleten, majd egy Brandel
48 lyukú sejtszűrőtelő alkalmazásával, Whatman GF/B üvegszál-
szűrő feletti vákuumszűréssel fejezzük be. A szűrés után a
szűrőket 8 mp ideig 0.1 M nátrium-klorid-oldattal mossuk. A
radioligandum szűrőhöz való kötődésének csökkentése céljából
a használat előtt a szűrőket 18 órán keresztül 0.3 % poli-
etiléniminnel előkezeljük. A szűrőkön visszamaradt radioakti-
vitást folyadékszintillációs számlálóval határozzuk meg.

A radioligandum kötés 50 %-os gátlását eredményező
tesztvegyület-koncentrációt iteratív függvényillesztési el-
járással határozzuk meg. Az affinitást az IC₅₀ érték negatív

logaritmusaként fejezzük ki $/pIC_{50}/$. Az $/I/$ általános képletű vegyületek $5-HT_3$ receptor kötő affinitást mutatnak, pIC_{50} értékeik 6-nál nagyobbak:

$/I/$ általános képletű vegyület	pIC_{50}
A. vegyület HCl	>9
E. vegyület HCl	>9
I. vegyület	>9
B. vegyület HCl	>8
C. vegyület HCl	>8
D. vegyület HCl	>8
H. vegyület HCl	>8
J. vegyület HBr	>8
K. vegyület HCl	>8
G. vegyület HCl	>7
F. vegyület HCl	>6.

7. Példa

$5-HT_3$ antagonisták aktivitása patkányokban
/von Bezold-Jarisch-féle reflex/

A következőkben az $/I/$ általános képletű vegyületek $5-HT_3$ antagonisták aktivitásának meghatározására egy in vivo eljárást ismertetünk. A módszer egy módosított változata a korábbiakban már hivatkozott, Butler et al., Cohen

et al. és Fozard által leírt eljárásnak, amelyben az 5-HT₃ szelektív agonista 2-metil-5-hidroxi-triptamin /2-m-5-HT/ helyettesíti az 5-HT-t.

Hím Sprague-Dawley patkányokat /250-380 gram/ uretánnal anesztetizálunk /1.4 g/kg/ intraperitoneálisan. Tra-cheotómiát végzünk, és a légzés lehetővé tételére egy csövet helyezünk a légcsőbe. A gyógyszer intravénás beadása céljából juguláris és femorális ereket kanulálunk. A gyógyszer intraduodenális beadása esetén a duodenumot kanuláljuk. A szívvérésszámot Gould ECG/Biotech berendezéssel figyeltük. Egy legalább 30 perces ekvibrációs periódust követően és a tesztvegyület beadását megelőzően a 2-m-5-HT intravénás beadásával kontrollmérést végzünk, és meghatározzuk azt a minimális dózist, ami egyenletes és elégséges bradycardia eléréséhez szükséges.

Hatás

A 2-m-5-HT intravénás beadását minden 12. percben végezzük. A 2-m-5-HT minden egyes beadása előtt 5 perccel intravénásan beadjuk a vehiculumot vagy a tesztvegyületet. A tesztvegyület minden egymást követő beadásakor a dózist növeljük, egészen addig, amíg a 2-m-5-HT-re adott válaszreakciók blokkolódnak.

Hatástartam

A vehiculumot vagy a tesztvegyületet intravénásan vagy intra_duodenálisan adjuk be, majd ezután a 2-m-5-HT-t 5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 és néhány esetben 360, 420 és 480 perccel később adjuk be.

A hatás és a hatástartam vizsgálatára a teszt időtartama alatt folyamatosan regisztráljuk a szivverés sebességét. A 2-m-5-HT-re adott válaszreakció a szivverés sebességének csökkenésében mutatkozik meg. A tesztvegyületek hatása a 2-m-5-HT által indukált bradycardia százalékos gátlásaként jeleníthető meg. Az adatokat egy ANOVA egyutas ismételt mérési módszerrel analizáljuk, majd a Fischer-féle LSD stratégia segítségével összehasonlítást végzünk a vehiculum kontrollal. Egy így felállított dózisválaszgörbe alapján egy ID_{50} értéket kapunk, ami megadja azt a dózist, ami a 2-m-5-HT által indukált bradycardiát 50 %-osan gátolja.

Az /I/ általános képletű vegyületek $5-HT_3$ receptor antagonistá aktivitást mutatnak ebben a vizsgálatban. Az ID_{50} értékek kisebbek, mint 3.0 mg/kg, i.v. Külön figyelmet érdemelnek az alábbi vegyületek ID_{50} értékei:

Vegyület	ID_{50} /mg/kg ⁷
E. vegyület HCl	0.05
K. vegyület HCl	2.41
A. vegyület HCl	0.13.

8. Példa

Cisplatin által indukált hányás vadászmenyétékben

A következőkben az /I/ általános képletű vegyületek intravénás /i.v./ hatásának meghatározására szolgáló eljárást ismertetünk, vadászmenyétékben kiváltott /cisplatin/ hányás esetében.

Felnőtt, him, kasztrált vadászmenyétéket igény szerinti mennyiségű élelemmel és vízzel látunk el a tesztperiódust megelőzően és annak ideje alatt is. Az egyes állatokat véletlenszerűen választjuk ki, metofane/oxigén anesztetizáljuk, és súlymérés után a három tesztcsoport valamelyikébe beosztjuk. Az anesztézis alatt a hasi oldali nyakrészen körülbelül 2-4 cm hosszúságú bemetszést végzünk. Izoláljuk a juguláris eret és egy sóoldattal töltött PE-50 polietilén-csővel kanuláljuk az eret. A kanül a koponyaalapnál kerül exteriorizálásra, és a bemetszést sebcsipeszekkel zárjuk. Az állatokat ezután visszahelyezzük a ketreceikbe, és hagyjuk őket magukhoz térni, mielőtt a vizsgálatokat elkezdenénk.

A vehiculumot vagy a tesztvegyületet intravénásan adjuk be, az előbbi sorrendnek megfelelően 1.0 ml/kg és 1.0 mg/kg mennyiségben. A vehiculum vagy a tesztvegyület beadását követően 2 percen belül intravénásan 10 mg/kg dózisban cisplatint injektálunk. Az állatokat ezután egy 5 órás perióduson keresztül folyamatosan megfigyeljük, és a hányási reakciókat /úgy mint hányás és/vagy öklendezés/ regisztráljuk.

Ennek a példának és a 11. Peldának a céljai szempontjából a hányást úgy definiáljuk, mint a gyomortartalom eredményes kiürülését és az öklendezés egyszeri megtörténtét, mint egy gyors, és egy egy perces időtartamon belüli egymást követő erőfeszítéseket a hányásra.

A hányási válaszreakciók szempontjából az alábbiakat figyeljük meg:

- 1./ a hányási roham ideje,
- 2./ az összes hányási esemény száma és
- 3./ a %-os hányási gátlás.

A tesztcsoportátlagokat és a standard deviációkat összehasonlítjuk a referenciacsoport adataival. A szignifikanciát a Student's t-teszttel határozzuk meg, ha egyetlen kezelt csoportot hasonlítunk a kezeletlen kontrollhoz, illetve a Dunnett-féle összehasonlító analizissel, ha egynél több csoportot hasonlítunk az ellenőrzőcsoportához.

Az intravénásan bejuttatott /I/ általános képletű vegyületek hányásellenes hatást mutatnak ebben a vizsgálatban, amint az a következő táblázatból is látható:

Vadászmenyét vizsgálati adatok

Vegyület	Roham ideje /perc/	Hányási események	%-os hányási gátlás
F. vegyület HCl	~50	~12.3	25.8
H. vegyület HCl	73	4.5	72.7
J. vegyület HBr	~88	2.3	86.4
vehiculum /kontroll/	~31	16.5	--
G. vegyület HCl	nincs hányás	0	100
A. vegyület HCl	nincs mérés	10	38.6
[.1 mg/kg]			

A 8. Példa szerinti eljárást követve, de a tesztvegyületek bejuttatását orális úton végezve, az /I/ általános képletű vegyületek hányásellenes hatása értékelhető. Az orálisan bejuttatott /I/ általános képletű vegyületek hányásellenes hatással rendelkeznek a vizsgálatban.

9. Példa

Cisplatin által indukált hányás kutyákban

A következőkben egy, az /I/ általános képletű vegyületek intravénás /i.v./ hatásainak meghatározására szolgáló eljárást ismertetünk, cisplatin indukált hányás esetén kutyákban.

Kan és nőtény kutyaikat /6-15 kg/ megetetünk egy csésze száraz kutyaeledellel. Az etetést követő egy óra múlva intravénásan cisplatint /cisz-diammin-diklór-platina/ adunk be 3 mg/kg dózisban. A cisplatinkezelés után 60 perccel 0.1 ml/kg vehiculumot vagy 1.0 mg/kg tesztvegyületet adunk be intravénásan. A kutyaikat folyamatosan figyeljük 5 órán keresztül, és a hányási válaszreakciókat /úgy mint a hányás és/vagy öklendezés/ feljegyezzük.

A hányási válaszreakciók szempontjából az alábbiakat figyeljük meg:

- 1./ a hányási roham ideje,
- 2./ az összes hányási esemény száma és
- 3./ a %-os hányási gátlás.

A tesztcsoportátlagokat és standard deviációkat összehasonlítjuk a referenciacsoport adataival. A szignifikanciát a Student's t-teszttel határozzuk meg, ha egyetlen kezelt csoportot hasonlítunk a kezeletlen kontrollhoz, illetve a Dunnett-féle összehasonlító analízissel, ha egynél több csoportot hasonlítunk az ellenőrzőcsoportához.

Az intravénásan bejuttatott /I/ általános képletű vegyületek hányásellenes hatást mutatnak a vizsgálatban.

10. Példa

A vizsgálati táplálék gyomorból történő kiürülése patkányokban

A következőkben egy in vivo módszert írunk le az /I/ általános képletű vegyületek gasztrointesztinális aktivitásának meghatározására. Ennek során patkányokban a teszt-eledelel gyomorból történő kiürülésének sebességét mérjük. A módszert a korábban már hivatkozott helyen Droppleman és munkatársai írták le.

A vizsgálati táplálékot úgy állítjuk elő, hogy 200 ml hideg desztillált vízhez lassan 20 gram cellulózgumit /Hercules Inc., Wilmington, Delaware, USA/ adunk, majd egy Waring-keverővel körülbelül 20000 fordulat/perc értékkel összekeverjük. A keverést a cellulózgumi teljes diszperziójáig és hidratációjáig végezzük /körülbelül 5 perc/. Három marhahús-leveskockát feloldunk 100 ml meleg vízben, majd hozzákeverjük a cellulózoldathoz, és ezt követően sorrendben 16 g tisztított kazeint /Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA/, 8 g elporított porcukrot, 8 g kukoricakeményítőt, 1 g aktiv szenet adunk a keverékhez. Minden egyes komponenst lassan adagolunk és addig keverjük, amíg végül körülbelül 325 ml térfogatú sötétszürke-fekete, homogén krémet kapunk. A táplálékot ezután egy éjszakán át hűtőszekrényben tároljuk; ezalatt a zárványként jelenlévő levegő eltávozik. A vizsgálat megkezdése előtt a táplálékot kivesszük a hűtőszekrényből, és

hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni.

Kifejlett, him Sprague-Dawley patkányoktól /170-204 g/ 24 órán át megvonjuk a táplálékot, de vízzel igény szerint ellátjuk őket. A vizsgálat reggelén minden állatot lemérünk, és véletlenszerűen az egyes 10 patkányból álló csoportokba osztjuk be őket. Interperitoneális injekcióval minden patkány vehiculumot / 4 ml/kg /, tesztvegyületet / 1 mg/kg / vagy referencia standardként metoclopramide-t / 10 mg/kg / kap. Fél órával az injekció beadása után egy 5.0 ml-es egyszerhasználatos sziring segítségével minden patkány orálisan 3.0 ml teszteledelt kap. Öt teszteledelmintát analitikai mérlegen lemérünk és ezek értékét átlagoljuk. Az injekció beadása után 1.5 órával szén-dioxiddal végzett fullasztással valamennyi patkányt elpusztítjuk, majd a hasüreg felnyitásával a gyomrot eltávolítjuk, óvatosan összekapcsoljuk és kivágjuk az esophagust, közvetlenül a gyomorvég-záróizom alatt. Ügyelve arra, hogy a gyomortartalomból semmit ne veszítsünk, valamennyi gyomrot egy kis, előre lemért és megfelelően jelzett 7 ml-es mérőcsónakba helyezünk, és analitikai mérlegen azonnal mérjük a tömegüket. Minden gyomrot felnyitunk a kisebb görbület mentén, csapvízzel kiöblítjük, óvatosan szárazra tamponáljuk, eltávolítva a nedvesség feleslegét, és mérjük a tömegét. A gyomorban visszamaradó teszteledel mennyiségét a tele gyomor tömege és az üres gyomor tömege közötti különbség adja meg. A gyomorban visszamaradó tesztétáplálék tömege és az átlagos teszteledel tömege közötti különbség adja meg, hogy az injektálást követő

1.5 óra időtartam alatt mennyi teszteledel ürült ki a gyomorból.

Az eredményeket a kiürült eledel gramjaiban vagy a kontrolltól való százalékos eltérésben adjuk meg. A tesztcsoport átlagos és standard deviációit a referenciacsoportok értékeihez hasonlítjuk. A szignifikanciát a Dunnet-féle t-teszt /Statistical Association Journal, 1955. december, 1096-1112/ útján határozzuk meg.

Az /I/ általános képletű vegyületek a vizsgálat során prokinetikus hatást mutatnak, amint az a következő táblázatból is kitűnik:

A teszteledel gyomorból történő kiürülésére gyakorolt hatás patkányokban

Vegyület	Kiürült eledel /átlag $\pm$ stand.dev./	%-os eltérés a kontrolltól
J. vegyület HBr	1.02 $\pm$ 0.44	- 42.5
F. vegyület HCl	0.26 $\pm$ 0.91	- 86.9
E. vegyület HCl	2.36 $\pm$ 0.24	19.2
H. vegyület HCl	2.58 $\pm$ 0.14	30.3
G. vegyület HCl	2.26 $\pm$ 0.19	14.1
D. vegyület HCl	2.18 $\pm$ 0.28	10.1
vehiculum /kontroll/	1.98 $\pm$ 0.28	--
metoclopramide HCl	2.46 $\pm$ 0.17	24.2

11. Példa

Az egér szorongásos viselkedésmodell

A következőkben egy in vivo módszert írunk le az /I/ általános képletű vegyületek szorongási hatásának meghatározására.

Természetes him C5BI/6J egereket /18-20 g/ 10 egyedes csoportokban elkülönítve tartunk, kontrollálva a zajokat, hőmérsékletet és páratartalmat. Kivánt mennyiségű élelmet és vizet biztosítunk. Az egereket 12 órás világos és 12 órás sötét ciklusban tartjuk, a világítást reggel 6 órakor be- és délután 6 órakor kikapcsolva. Valamennyi kísérletet legalább 7 nappal később kezdünk, mint ahogy az egerek megérkeztek a helyükre.

A vizsgálat során a változások detektálására alkalmas automata berendezést az Omni-Tech Electronics Columbus Ohio biztosította, és az hasonló ahhoz, mint amit Crawley és Goodwin /1980/ használt, amint azt Kilfoil és munkatársai a korábban hivatkozott helyen leírták. Röviden, a kamra egy 44 x 21 x 21 cm-es plexiüveg dobozból áll, amelyet egy fekete plexiüveg válaszfallal két kamrára osztunk. A két kamrát elválasztó falon egy 13 x 5 cm-es nyílás van, amin az egér könnyen átfér. A sötét kamrának átlátszó oldalai és rácsvonalazott fehér padlója van. Egy fluoreszcens fénycsövet /40 watt/ helyezünk a kamra fölé. A világítást csak ez biztosítja. A tesztkamrán belül az egér kísérleti aktivitását a Digiscan

Animal Activity Monitor System RXYZCML6 /Omni-Tech Electronics/ rögzíti.

A vizsgálatok megkezdése előtt az egerek számára 60 percet biztosítunk, hogy akklimatizálódjanak a laboratóriumi körülményekhez. Miután egy egér megkapja az intra-peritoneális /i.p./ injekció vagy per os úton a tesztvegyület vagy a vehiculum adagját, visszahelyezzük a ketrecébe egy 15 perces kezelés utáni periódusra. Ezután az egeret a világos kamra közepére helyezzük, és 10 percen keresztül megfigyeljük.

A megvilágított területen a kísérleti aktivitásban megmutatkozó általános növekedés jelzi a feszültséget. A kísérleti aktivitás megnövekedése a látens állapotban /az az idő, amíg az egér átmegy a sötét kamrába, amikor először helyezzük a megvilágított terület közepére/ tükröződik vissza. Hasonlóan a megnövekedett mozgási aktivitás, a megnövekedett vagy változatlan helyváltoztatási aktivitás /a keresztezett rácsvonalak száma/ és a sötét részben eltöltött idő csökkenése az aktivitás növekedését jelenti.

Az /I/ általános képletű vegyületek a vizsgálatban feszültségfokozó hatást mutatnak. Az E. vegyület HCl esetében 30 ng/kg, az A. vegyület HCl-nál 3 ng/kg dózisonál jelentkezik a hatás.

12. Példa

Az egér világos/sötét, elvonás szorongási vizsgálata

A következőkben ismertetésre kerülő módszer azt vizsgálja, hogy az /I/ általános képletű vegyületek közül melyek váltanak ki olyan szorongást, ami a függőséget eredményező drogokkal való krónikus kezelés hirtelen megszakítása után jelentkezik.

Természetes BKW him egereket /25-30 g/ 10 egyedes csoportokban elkülönítve tartunk, kontrollálva a zajokat, hőmérsékletet és páratartalmat. Kívánt mennyiségű élelmet és vizet biztosítunk. Az egereket 12 órás világos és 12 órás sötét ciklusban tartjuk, a megvilágítást reggel 6 órakor be- és délután 6 órakor kikapcsolva. Valamennyi kísérletet legalább 7 nappal később kezdünk, mint ahogy az egerek megérkeztek a helyükre.

A feszültség szintet a Crawley és Goodwin-féle két-rekeszes kísérleti modell /lásd a 10. Példát/ segítségével határozzuk meg. A feszültséget az mutatja, hogy a megvilágított területen a kísérleti aktivitásban általános növekedés van. A kísérleti aktivitás növekedése a látens állapotban /az az idő, amíg az egér átmegy a sötét kamrába, amikor először helyezzük a megvilágított terület közepére/ tükröződik vissza. Hasonlóan a megnövekedett mozgási aktivitás, a megnövekedett vagy változatlan helyváltoztatási aktivitás /a keresztezett rácsvonalak száma/ és a sötét részben eltöltött

idő csökkenése az aktivitás növekedését jelenti.

A megvilágított területen fokozott kísérleti aktivitást indukálunk úgy, hogy az egereket 14 napon keresztül a következőkkel kezeljük: alkohol /8.0 vegyes% az ivóvizben/, nikotin / 0.1 mg/kg, i.p., napi két alkalommal/ vagy kokain / 1.0 mg/kg, i.p., napi két alkalommal /. A szorongást a drogadagolás megkezdése után 1., 3., 7. és 14. napon állapítjuk meg. A kezelést hirtelen megszakítjuk, és a megvilágított területen a kísérleti aktivitást a megszakítás utáni 8., 24. és 48. órában meghatározzuk. Az elvonási fázis ideje alatt intraperitoneális injekcióval vehiculumot vagy tesztvegyületeket adunk be. A válaszreakciók az alkohol-, kokain- vagy nikotinkezelés megszakítása után a szorongásos viselkedésben jelentkező csökkenés gátlásaként jelentkeznek.

13. Példa

Az egér megszokás/felismerés fokozási teszt

A következőkben egy, az /I/ általános képletű vegyületek felismerésfokozó hatásának meghatározására szolgáló modellt ismertetünk.

Fiatal felnőtt és öreg BKW egereket 10 egyedes csoportokban elkülönítve tartunk, kontrollálva a zajokat, hőmérsékletet és páratartalmat. Kivánt mennyiségű élelmet és vizet biztosítunk. Az egereket 12 órás világos és 12 órás sötét ciklusban tartjuk, a megvilágítást reggel 6 órakor be-

és délután 6 órakor kikapcsolva. Valamennyi kísérletet legalább 7 nappal később kezdünk, mint ahogy az egerek megérkeztek a helyükre.

A szorongási-szinteket a Crywley és Goodwin-féle kétkamrás kísérleti modell /lásd a 10. Példát/ segítségével határozzuk meg. Az egereket egy 3 napos perióduson keresztül a kétkamrás tesztterületre helyezzük. A fiatal egerek a 3. napra hozzászoknak a vizsgálati területhez, és kevesebb időt töltenek a világos terület keresésével, míg az öreg állatok esetén a három napon keresztül a megvilágított terület felkutatására fordított idő /kutatási aktivitás/ konstans marad. A kísérleti aktivitás növekedése a látens állapotban /az az idő, amíg az egér átmegy a sötét kamrába, amikor először helyezzük a megvilágított terület közepére/ tükröződik vissza. Hasonlóan a megnövekedett mozgási aktivitás, a megnövekedett vagy változatlan helyváltoztatási aktivitás /a keresztezett rácsvonalak száma / és a sötét részben eltöltött idő csökkenése az aktivitás növekedését jelenti.

Az öreg egereknek intraperitoneális injekció formájában vehiculumot vagy tesztvegyületet adunk be. Az öreg egerekben a felismerésfokozó hatás oly módon jelentkezik, hogy a 3. napra a keresésre fordítandó idő csökken.

Az E. vegyület HCl-ot orálisan egészen 30 mg/kg dózisszintig adtuk az egereknek, és semmilyen lényeges toxikológiai hatást /görcs vagy túlzott mozgás/ nem észleltünk, az állatok normálisan viselkedtek.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy /I/ általános képletű vegyület -- amely képletben

a szaggatott vonal tetszőleges kötést jelöl,

X és Y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxicsoport, kis szénatomszámú alkoxicsoport, benzil-oxi-csoport, kis szénatomszámú alkilcsoport, nitrocsoport, aminos csoport, amino-karbonil-csoport, /kis szénatomszámú alkil/-amino-csoport, di/kis szénatomszámú alkil/-amino-csoport és /kis szénatomszámú alkanoil/-amino-csoport,

Z jelentése oxigénatom, kénatom vagy $-N/R^2/-$ általános képletű csoport,

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy

R^1 és R^2 együttesen $-CH_2/n-$ általános képletű csoportot alkotnak, amelyben

n értéke 2, 3 vagy 4, és

R^3 jelentése /a/, /b/, /c/ vagy /d/ általános képletű csoport, amelyekben

p értéke 0 vagy 1,

q értéke 1, 2 vagy 3, és

R^4 jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport --,

farmakológiai szempontból elfogadható sója, egyedi izomere vagy izomereinek keveréke.

2. Egy 1. igénypont szerinti vegyület, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben

X és Y jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
atom vagy hidroxicsoport, és
p értéke 0.

3. Egy 2. igénypont szerinti vegyület, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben

Z jelentése $-N/R^2/-$ általános képletű csoport.

4. Egy 3. igénypont szerinti vegyület, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben

R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport
vagy 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-csoport.

5. Egy 4. igénypont szerinti vegyület, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben

a tetszőleges kötés jelen van.

6. Egy 5. igénypont szerinti vegyület, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom és

R^2 jelentése metilcsoport.

7. A 6. igénypont szerinti vegyület, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben

X és Y jelentése hidrogénatom, és

R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport, név szerint a 2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indol vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

8. A 7. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /S/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]-indol vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

9. A 8. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /S/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]-indol-hidroklorid.

10. A 7. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /R/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]-indol vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

11. A 10. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /R/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]-indol-hidroklorid.

12. A 6. igénypont szerinti vegyület, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben

X jelentése a 8-as helyzetben lévő hidroxicsoport,

Y jelentése hidrogénatom és

R³ jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport,
név szerint a 2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-
-8-hidroxi-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indol vagy farmakoló-
giai szempontból elfogadható sója.

13. A 12. igénypont szerinti vegyület, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az az /S/-2-/1-aza-biciklo-
[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-8-hidroxi-5-metil-1-oxo-
-pirido[4,3-b]indol vagy farmakológiai szempontból elfogadható
sója.

14. A 13. igénypont szerinti vegyület, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az az /S/-2-/1-aza-biciklo-
[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-8-hidroxi-5-metil-1-oxo-
-pirido[4,3-b]indol-hidroklorid.

15. A 12. igénypont szerinti vegyület, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az az /R/-2-/1-aza-biciklo-
[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-8-hidroxi-5-metil-1-oxo-
-pirido[4,3-b]indol vagy farmakológiai szempontból elfogad-
ható sója.

16. A 15. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /R/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-8-hidroxi-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indol-hidroklorid.

17. A 6. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben

X és Y jelentése hidrogénatom és

R³ jelentése endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-
-csoport,

név szerint a 2-[/endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indol vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

18. A 17. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /S/-2-[/endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indol vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

19. A 18. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /S/-2-[/endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indol-hidroklorid.

20. A 17. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /R/-2-[/endo-1-aza-

-biciklo[3.3.1]non-4-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido-[4,3-b]indol vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

21. A 20. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /R/-2-[/endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido-[4,3-b]indol-hidroklorid.

22. A 6. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben X és Y mindegyikének jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]-non-3-il-csoport, név szerint a 3-[/endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indol vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

23. A 22. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az a 3-[/endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il/-1,2-dihidro-5-metil-1-oxo-pirido-[4,3-b]indol-hidroklorid.

24. Egy 5. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben R^1 és R^2 együttesen $-\text{CH}_2/3-$ képletű csoportot

alkot.

25. A 24. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben X és Y mindegyikének jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport, név szerint a 2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-2,4,5,6-tetrahidro-1-oxo-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftiridin vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

26. A 25. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /S/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-2,4,5,6-tetrahidro-1-oxo-1H-indolo-[3,2,1-ig][1,6]naftiridin vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

27. A 26. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /S/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-2,4,5,6-tetrahidro-1-oxo-1H-indolo-[3,2,1-ig][1,6]naftiridin-hidroklorid.

28. A 25. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /R/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-2,4,5,6-tetrahidro-1-oxo-1H-indolo-[3,2,1-ig][1,6]naftiridin vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

29. A 28. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /R/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-2,4,5,6-tetrahidro-1-oxo-1H-indolo-[3,2,1-ig][1,6]naftiridin-hidroklorid.

30. Egy 4. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben a tetszés szerinti kötés nincs jelen.

31. Egy 30. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése metilcsoport.

32. A 31. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben X és Y mindegyikének jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport, név szerint a 2-/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2,3,4-tetrahidro-5-metil-1-oxo-pirido[4,3-b]indol vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

33. A 32. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /S/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2,3,4-tetrahidro-5-metil-1-oxo-pirido-[4,3-b]indol vagy farmakológiai szempontból elfogadható

sója.

34. A 33. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /S/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2,3,4-tetrahidro-5-metil-1-oxo-pirido-[4,3-b]indol-hidroklorid.

35. A 32. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /R/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2,3,4-tetrahidro-5-metil-1-oxo-pirido-[4,3-b]indol vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

36. A 35. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /R/-2-/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2,3,4-tetrahidro-5-metil-1-oxo-pirido-[4,3-b]indol-hidroklorid.

37. Egy 2. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben
Z jelentése -S- vagy -O- atom.

38. Egy 37. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben
 R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport
vagy 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-csoport.

39. Egy 38. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben a tetszés szerinti kötés jelen van.

40. A 39. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben X és Y mindegyikének jelentése hidrogénatom, Z jelentése kénatom, R^1 jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport, név szerint a 2-[/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido[4,3-b]benzotiofén vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

41. A 40. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /R/-2-[/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido[4,3-b]benzotiofén vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

42. A 41. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /R/-2-[/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido[4,3-b]benzotiofén-hidroklorid.

43. A 40. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /S/-2-[/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido[4,3-b]benzotiofén

vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

44. A 43. igénypont szerinti vegyület, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az az /S/-2- /1-aza-biciklo-
[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido[4,3-b]benzotiofén-
-hidroklorid.

45. A 39. igénypont szerinti vegyület, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben
X és Y mindegyikének jelentése hidrogénatom,
Z jelentése oxigénatom,
R¹ jelentése hidrogénatom és
R³ jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport,
név szerint a 2-[/1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-
-1-oxo-pirido[4,3-b]benzofurán vagy farmakológiai szempont-
ból elfogadható sója.

46. A 45. igénypont szerinti vegyület, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az az /R/-2-[/1-aza-biciklo-
[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido[4,3-b]benzofurán
vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója,

47. A 46. igénypont szerinti vegyület, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az az /R/-2-[/1-aza-biciklo-
[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido[4,3-b]benzofurán-
-hidroklorid.

48. A 45. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /S/-2-[/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido[4,3-b]benzofurán vagy farmakológiai szempontból elfogadható sója.

49. A 48. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az az /S/-2-[/1-aza-biciklo-[2.2.2]okt-3-il/-1,2-dihidro-1-oxo-pirido[4,3-b]benzofurán-hidroklorid.

50. Gyógyszerkészítmény, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az 1-49. igénypontok bármelyike szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza egy farmakológiai szempontból elfogadható segédanyaggal kombinálva.

51. Eljárás egy, a hányás, gasztrointesztinális rendellenesség, központi idegrendszeri rendellenesség, kardiovaszkuláris rendellenesség vagy fájdalom közül választott betegség kezelésére egy arra rászoruló állatban, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az állatnak egy 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét beadjuk.

52. Az 51. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a betegség hányás.

53. Az 52. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a hányást egy rákkezelésnek alávetett humán szervezetben egy citotoxikus gyógyszer vagy sugárzás hányást előidéző szintje okozza.

54. Az 51. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a betegség gasztrointesztinális rendellenesség.

55. Az 51. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a betegség központi idegrendszeri rendellenesség.

56. Az 51. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a betegség kardiovaszkuláris rendellenesség.

57. Az 51. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a betegség fájdalom.

58. Az 51. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a betegség migrénnel együttes fájdalom.

59. Eljárás központi idegrendszeri rendellenességet magában foglaló betegség kezelésére arra rászoruló

állatban, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az ilyen állatnak a 25. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét beadjuk.

60. Eljárás gasztrointesztinális rendellenességet magában foglaló betegség kezelésére arra rászoruló állatban, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az ilyen állatnak a 7. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét beadjuk.

61. Egy /II/ általános képletű vegyület -- amely képletben

X és Y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, hidroxicsoport, kis szénatomszámú alkoxicsoport, benzil-oxi-csoport, kis szénatomszámú alkilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport, amino-karbonil-csoport, /kis szénatomszámú alkil/-amino-csoport, di/kis szénatomszámú alkil/-amino-csoport és /kis szénatomszámú alkanoil/-amino-csoport,

Z jelentése oxigénatom, kénatom vagy $-N/R^2/-$ általános képletű csoport,

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy

R^1 és R^2 együttesen $-CH_2/n-$ általános képletű csoportot képeznek, amelyben

n értéke 2, 3 vagy 4, és

R^3 jelentése /a/, /b/, /c/ vagy /d/ általános képletű csoport, amelyekben
 p értéke 0 vagy 1,
 q értéke 1, 2 vagy 3, és
 R^4 jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport --, sója, egyedi izomere vagy izomereinek keveréke.

62. Egy 61. igénypont szerinti vegyület, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a /II/ általános képletben

R^3 jelentése az alábbi csoportok valamelyike:

1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport;
 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-csoport;
 endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-csoport;
 exo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-csoport;
 endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-csoport;
 exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-csoport;
 endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoport; és
 exo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoport.

63. Eljárás egy /I/ általános képletű vegyület -- a képletben

a szaggatott vonal tetszőleges kötést jelent,
 X és Y jelentése egymástól függetlenül hidrogén-

atom, halogénatom, hidroxicsoport, kis szén-
atomszámú alkoxicsoport, benzil-oxi-csoport,
kis szénatomszámú alkilcsoport, nitrocsoport,
aminocsoport, amino-karbonil-csoport, /kis
szénatomszámú alkil/-amino-csoport, di/kis
szénatomszámú alkil/-amino-csoport, és /kis
szénatomszámú alkanoil/-amino-csoport,

Z jelentése oxigénatom, kénatom vagy $-N/R^2/-$

általános képletű csoport,

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
atom és kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy

R^1 és R^2 együttesen $-CH_2/n-$ általános képletű
csoportot alkotnak, amelyben

n értéke 2, 3 vagy 4, és

R^3 jelentése /a/, /b/, /c/ vagy /d/ általános
képletű csoport, amelyekben

p értéke 0 vagy 1,

q értéke 1, 2 vagy 3, és

R^4 jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport --,

farmakológiai szempontból elfogadható sója, egyedi izomere
vagy izomerei keverékének előállítására, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az eljárás a következőket fog-
lalja magában:

1./ egy /IA/ általános képletű vegyület előállítá-
sára egy adott esetben helyettesített /II/ általános
képletű vegyületet egy erős bázis jelenlétében egy for-
milezőszerrel, például dialkil-formamiddal reagáltatunk,

majd megsavanyítjuk, vagy

2./ egy /IB/ általános képletű vegyület előállítására egy /IA/ általános képletű vegyületet hidrogénezünk,

3./ egy /I/ általános képletű vegyület előállítására egy adott esetben helyettesített /V/ általános képletű vegyületet egy R^3L általános képletű alkilezőszerrel reagáltatunk,

4./ egy /I/ általános képletű vegyület előállítására egy alacsonyabb fokban helyettesített /I/ általános képletű vegyületet szubsztituálunk vagy a meglévő helyettesítőket megváltoztatjuk,

5./ egy /I/ általános képletű vegyület szabad bázisának előállítására egy savaddíciós sóat átalakítunk a szabad bázissá,

6./ egy /I/ általános képletű vegyület farmakológiai szempontból elfogadható sójának előállítására a szabad formából megfelelő sóat képzünk,

7./ egy olyan /I/ általános képletű vegyület előállítására, amelyben p értéke 1, azaz a megfelelő N-oxid előállítására egy olyan /I/ általános képletű vegyületet, amelyben p értéke 0, oxidálunk,

8./ egy olyan /I/ általános képletű vegyület előállítására, amelyben p értéke 0, a megfelelő /I/ általános képletű N-oxidot, azaz amelyben p értéke 1, redukáljuk, vagy

9./ egy /I/ általános képletű vegyület farmakológiai szempontból elfogadható sójának vagy szabad

formájának előállítására egy megfelelő /I/ általános képletű vegyület sóját átalakítjuk,

10./ egy /I/ általános képletű vegyület egyedi izomerének előállítására a vegyület izomerkeverékét szétválasztjuk, vagy

11./ az 1-9. lépés bármelyikét egy optikailag aktív reagenssel kombináljuk.

64. A 63. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben

R^3 jelentése az alábbi csoportok valamelyike:

1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport;

1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-csoport;

endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-
-csoport;

exo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-
-csoport;

endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-
-csoport;

exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-
-csoport;

endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoport; és

exo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoport.

65. Eljárás egy /I/ általános képletű vegyület
-- a képletben

a szaggatott vonal tetszőleges kötést jelent,
 X és Y jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
 atom, halogénatom, kis szénatomszámú alkoxi-
 csoport, benzil-oxi-csoport, kis szénatom-
 számú alkilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport,
 amino-karbonil-csoport, /kis szénatomszámú
 alkil/-amino-csoport, di/kis szénatomszámú
 alkil/-amino-csoport és /kis szénatomszámú
 alkanoil/-amino-csoport,

Z jelentése oxigénatom, kénatom vagy $-N/R^2/-$
 általános képletű csoport,

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
 atom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport, vagy
 R^1 és R^2 együttesen $-CH_2/n-$ általános képletű
 csoportot alkotnak, amelyekben

n értéke 2, 3 vagy 4, és

R^3 jelentése /a/, /b/, /c/ vagy /d/ általános
 képletű csoport, amelyekben

p értéke 0 vagy 1,

q értéke 1, 2 vagy 3, és

R^4 jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport --,

farmakológiai szempontból elfogadható sója, egyedi izomere
 vagy izomerei keverékének előállítására, a z z a l
 j e l l e m e z v e , hogy egy /V/ általános képletű vegyü-
 letet -- a képletben

X, Y, Z és R^1 jelentése a tárgyi körben megadott --
 egy R^3L általános képletű alkilezőszerrel -- a képletben

R^3 jelentése a tárgyi körben megadott,
L jelentése kilépőcsoport --
egy erős bázis-jelenlétében reagáltatunk.

66. A 65. igénypont szerinti eljárás, a z z a l
j e l l e m e z v e , hogy az /I/ általános képletben

R^3 jelentése az alábbi csoportok valamelyike:

1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport;
1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-csoport;
endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-
-csoport;
exo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-
-csoport;
endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-
-csoport;
exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-
-csoport;
endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoport; és
exo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoport.

67. Az 1-49. igénypontok bármelyike szerinti vegyü-
let alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására.

68. Az 50. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazása hányás, gasztrointesztinális rendellenesség, központi idegrendszeri rendellenesség, kardiovaszkuláris rendellenesség és fájdalom valamelyikének kezelésére.

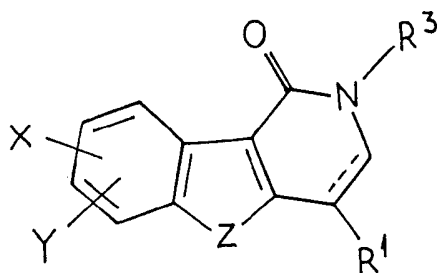
A képviselő:

ADVOPATENT SZABADALMI IRODA
KARÁCSONYI BÉLA
szabadalmi ügyvivő
Postacím: 1251 Bp. Pf. 11.

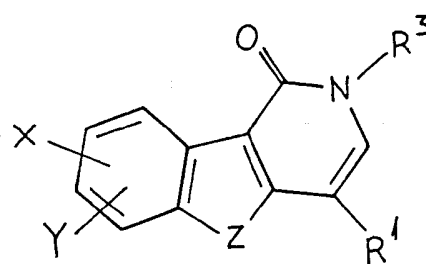
6. 10. 12
Gwala

59406

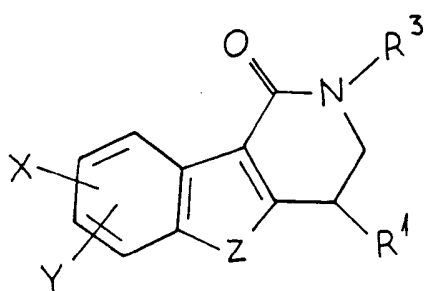
6/1



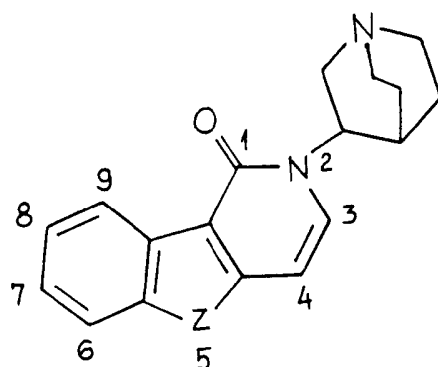
(I)



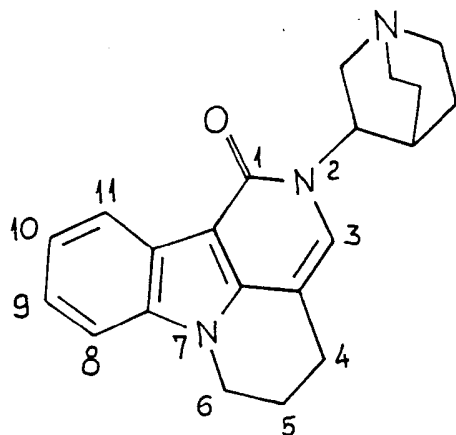
(IA)



(IB)

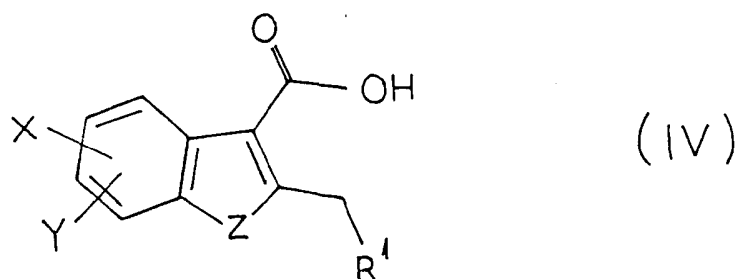
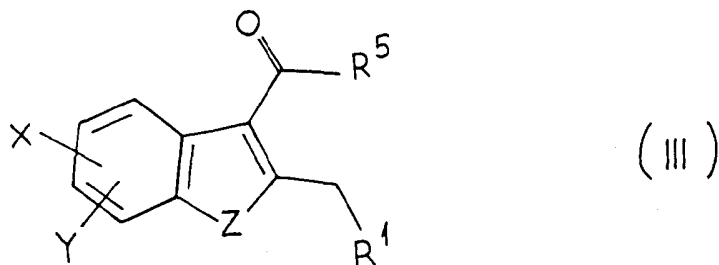
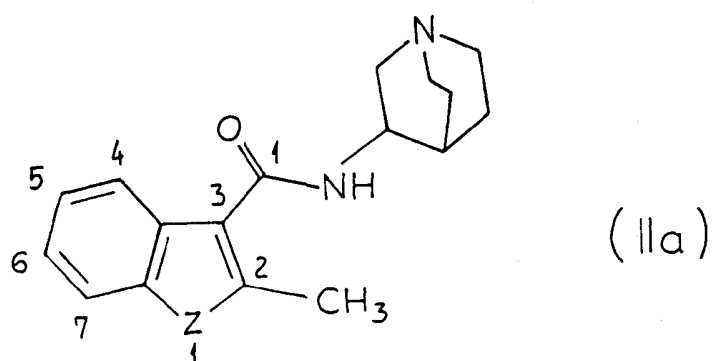
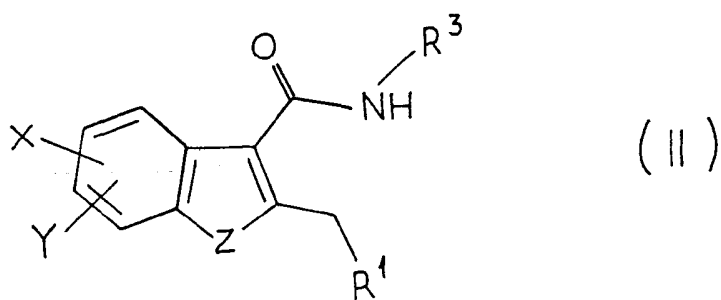


(Ia)

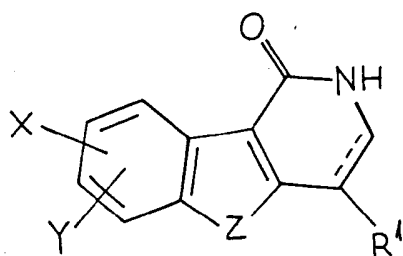


(I)

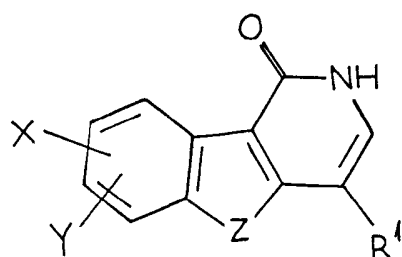
6/2



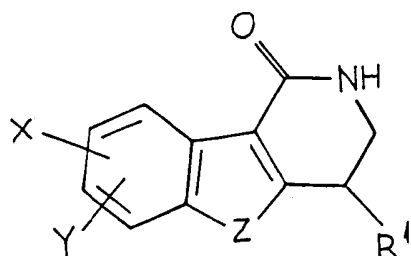
6/3



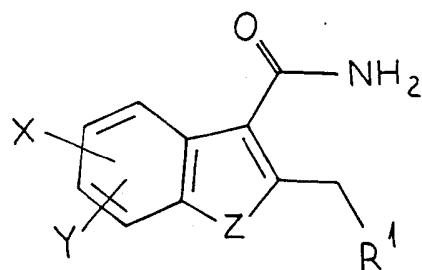
(V)



(VA)

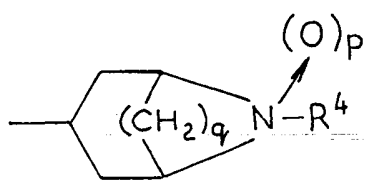


(VB)

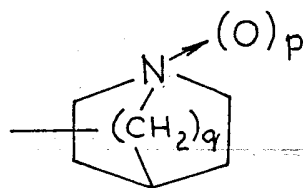


(VI)

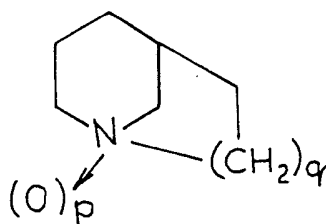
6/4



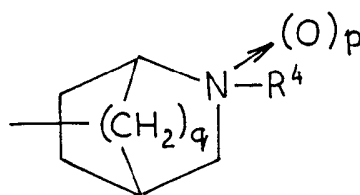
(a)



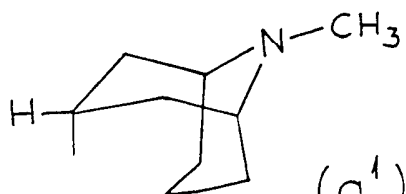
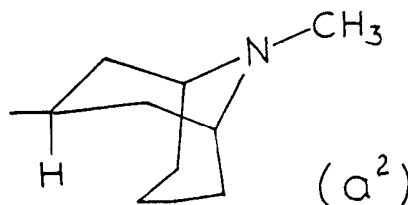
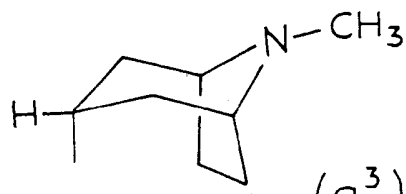
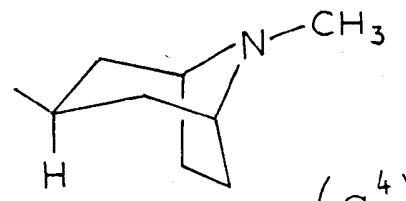
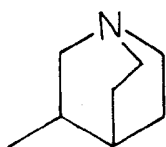
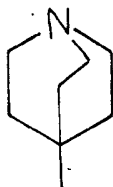
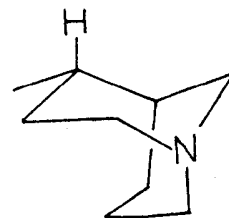
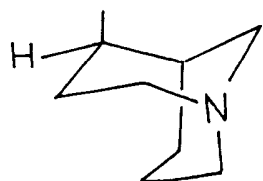
(b)



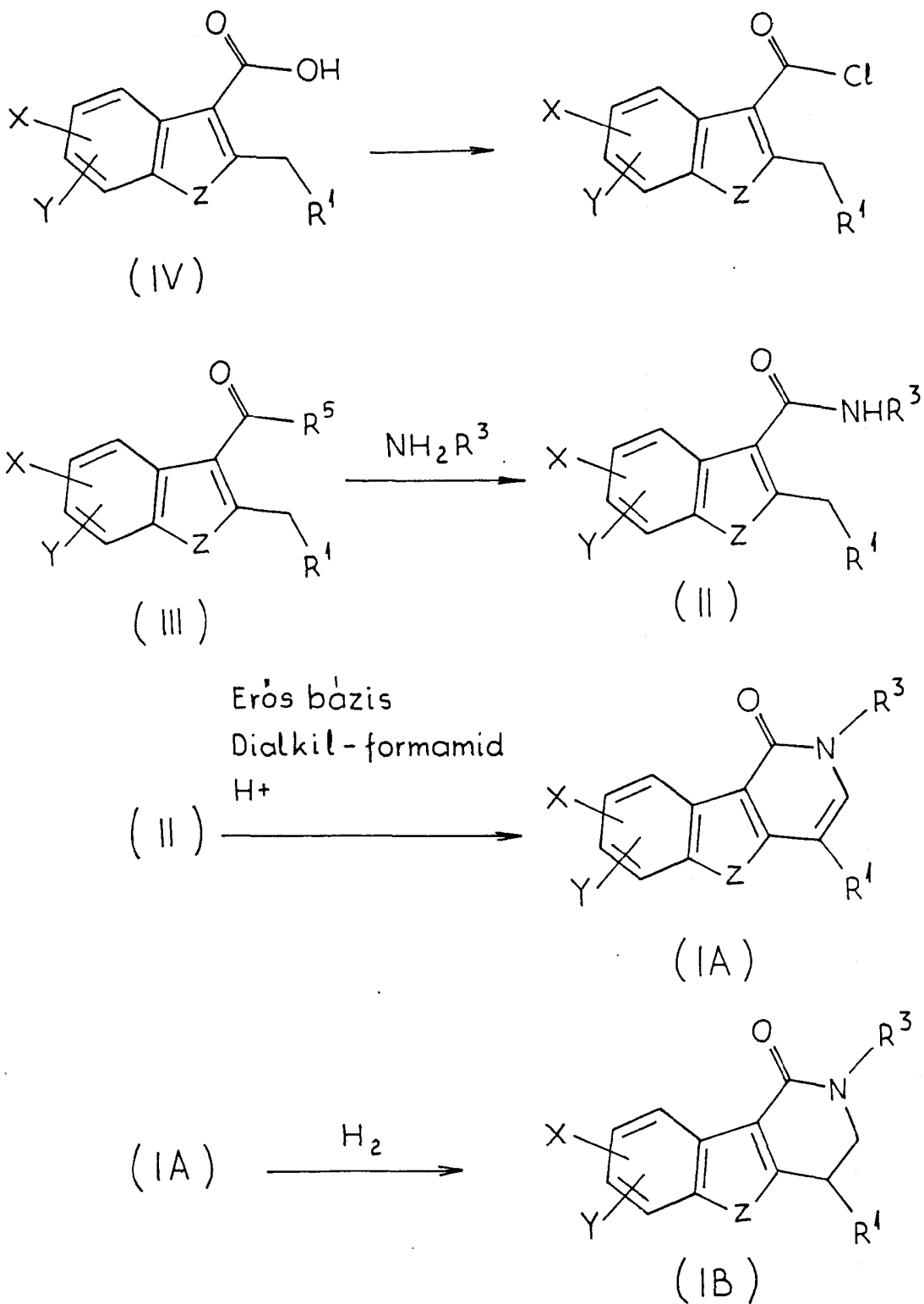
(c)



(d)

(a¹)(a²)(a³)(a⁴)(b¹)(b²)(c¹)(c²)

6/5

I. ábra

II. ábra

