



H U 0 0 0 2 1 7 9 6 7 8

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 01887
(22) A bejelentés napja: 1992. 06. 05.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/713,249 1991. 06. 07. US

(40) A közzététel napja: 1994. 07. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 05. 29.

(11) Lajstromszám:

217 967 B

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 211/22
A 61 K 31/445
C 07 D 211/32

(72) Feltalálók:

jr. Kosley, Raymond W., Bridgewater, New Jer-
sey (US)
Spahl, Bettina, Far Hills, New Jersey (US)

(73) Szabadalmas:

Hoechst Marion Roussel Incorporated,
Somerville, New Jersey (US)

(74) Képviselő:

dr. Kiss Ildikó, DANUBIA Szabadalmi és Véd-
jegy Iroda Kft., Budapest

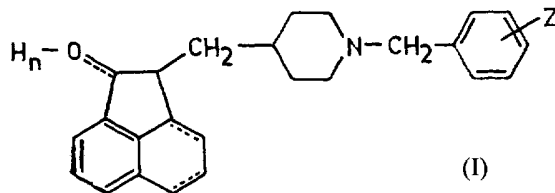
(54) **[(Aralkil-piperidin-4-il)-metil]-2a,3,4,5-tetrahidro-1-(2H)-acenaftilén-1-on-
származékok, hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények,
és eljárás ezek előállítására**

KIVONAT

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek –
a képletben

Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és
n értéke 0 vagy 1 –

és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik gyógyá-
szati készítmények hatóanyagként kolinerghiánnyal jel-
lemezhető memóriazavarok, például Alzheimer-kór eny-
hítésére alkalmazhatók.



HU 217 967 B

A találmány az (I) általános képletű vegyületekre – a képletben

Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és

n értéke 0 vagy 1 –

és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóikra vonatkozik, amelyek különféle memóriazavarok, például Alzheimer-kór enyhítésére alkalmazhatók. A találmány továbbá a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint a vegyületek és készítmények előállítására is vonatkozik.

Az (A) általános képletű vegyületeket, valamint ezek acetilkolin-észterázt gátló hatását Y. Imura és munkatársai ismertették [Abstracts of the American Chemical Society National Meeting, Los Angeles, California, USA (1988. szeptember 25–30), Abstract No. MED1 101].

A (B) képletű vegyületet és acetilkolin-észterázt gátló hatását Y. Yananishi és munkatársai ismertették [Abstracts of the 18th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Toronto, Canada (1988. november 13–18), Abstract Nos. 27.20 és 27.21].

A (C) általános képletű vegyületeket – a képletben NR_1 jelentése nitrogénatomot tartalmazó csoport és R_2 jelentése hidrogénatom vagy metoxicsoport – és ezek analgetikus hatását Glenn és munkatársai ismertették [US 5 589 934 számú szabadalmi leírás (1950)].

Az (D) általános képletű vegyületeket – a képletben R_2 jelentése $-CN$ vagy $-CO(=O)OYNR^3R^4$ –, amelyek központi idegrendszeri depresszáns aktivitással rendelkeznek, és görcsoldóként és nyugtatóként alkalmazhatók, Campaigne és munkatársai ismertették [US 3 391 178 számú szabadalmi leírás (1968)].

Az (E) általános képletű vegyületeket – a képletben J jelentése indanil-, indanonil-, indenil-, indenonil-, indándionil-, tetralonil-, benzoszuberonil-, indanolil- vagy indanonilidénecsoport – és ezek acetilkolin-észteráz gátló hatását Sugimoto és munkatársai ismertették (US 5 100 901 számú szabadalmi leírás, amely az EP 0 296 560 számú szabadalmi leírás megfelelője).

Az EP 0 378 207 számú szabadalmi leírás ismertette az (F) általános képletű vegyületeket, amelyek agyi ödéma és gutaütés akut tünetei kezelésére alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek jellegzetes alapváza azonban – amelyre jellemző, hogy egy acenaftilénygyűrű metilénecsoponton keresztül egy aralkilcsoporttal szubsztituált piperidingyűrűvel kapcsolódik – egyik fent említett ismert vegyületben sem található meg.

A leírásban és az igénypontokban a definíciók értelmezése az alábbi, hacsak azt másképp nem jelezzük.

Halogénatom alatt fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot értünk.

A leírásban és igénypontokban megadott szerkezeti képletek vagy vegyületnevek az összes sztereo- és tautomer izomereket magukban foglalják, amennyiben ilyen izomerek léteznek.

A leírásban és igénypontokban említett képletekben a pontozott vonalak adott esetben jelen lévő kötést jelentenek, és a hullámos vonalak geometriai izomereket jelölnek.

A találmány szerinti vegyületeket egy vagy több alább ismertetett szintetikus lépéssel állítjuk elő.

A szintetikus lépéseket ismertető reakcióvázlatok kiindulási anyagainak képleteiben a Z szimbólum jelentése a fent megadott.

A) lépés (1. reakcióvázlat)

Egy (II) általános képletű vegyületet polifoszorsav jelenlétében (III) általános képletű vegyületté ciklizálunk. A fenti reakciót általában feleslegben lévő polifoszorsav jelenlétében hajtjuk végre 70 °C és 125 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 85–100 °C-on.

B) lépés (2. reakcióvázlat)

Egy (III) általános képletű vegyületet 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzokinonnal (DDQ) reagáltatva állítjuk elő a (IV) általános képletű vegyületeket. A reakciót rendszerint megfelelő oldószerben játszadjuk le, amely lehetővé teszi a keletkezett víz azeotrópos eltávolítását, ilyen például a benzol, a reakció-hőmérséklet 60 °C és 90 °C között változhat, előnyösen 75–85 °C.

C) lépés (3. reakcióvázlat)

Az A) vagy B) lépésben előállított (V) általános képletű vegyületet $LiN[Si(CH_3)_3]_2$ -vel reagáltatjuk –90 °C és –40 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen –78––60 °C-on majd piridin-4-karbaldehidet adunk hozzá, és –20 °C–+50 °C-ra, előnyösen –10 °C–+25 °C-ra melegítjük. A reakció termékeként (VI) általános képletű vegyületet kapunk. A fenti reakciót rendszerint megfelelő oldószerben, például tetrahidrofuranban játszadjuk le.

D) lépés (4. reakcióvázlat)

Egy (VI) általános képletű vegyületet $6,897 \cdot 10^3$ – $3,45 \cdot 10^5$ Pa hidrogéngáz-nyomáson, előnyösen $3,45 \cdot 10^4$ – $1,725 \cdot 10^5$ Pa hidrogéngáz-nyomáson hidrogénezünk megfelelő katalizátor, például platina-oxid jelenlétében, a reakció termékeként (VII) általános képletű vegyületet kapunk. A fenti hidrogénezést rendszerint megfelelő közegben, például ecetsavban játszadjuk le 16 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 16–35 °C-on.

E) lépés (5. reakcióvázlat)

Egy (VII) általános képletű vegyületet egy (VIII) általános képletű vegyülettel reagáltatva (IX) általános képletű vegyületet kapunk. A reakciót rendszerint megfelelő bázis, például kálium-karbonát vagy kálium-hidroxid, előnyösen őrlött kálium-karbonát jelenlétében játszadjuk le megfelelő oldószerben, például 2-butanonban, 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 10–40 °C-on.

F) lépés (6. reakcióvázlat)

Egy kapott (IX) általános képletű vegyületet megfelelő oxidálószerrel, például oxalil-klorid és dimetil-szulfid kombinációjával reagáltatva (X) általános képletű vegyületet kapunk. A fenti reakciót rendszerint megfelelő oldószerben, például diklór-metánban vagy diklór-metán és dimetil-szulfid elegyében játszadjuk le –80 °C és –20 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen –70––40 °C-on.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek különféle memória-rendellenességek, például Alzheimer-kór kezelésére alkalmazhatók. A fenti vegyületek

aktivitása a memória-rendellenességek enyhítésében azon a képességükön alapul, hogy gátolják az acetil-kolin-észteráz enzimet és ezáltal megnövekedik az acetil-kolin szintje az agyban.

Kolin-észteráz gátlásának vizsgálata

Az egész testben megtalálhatók a kolin-észterázok, az agyban és a szérumban is. Azonban csak az agyban lévő acetil-kolin-észteráz (AChE) eloszlása van kapcsolatban a centrális kolinerg ideghálózattal. Ez az az ideghálózat, amely az Alzheimer-kóros betegekben valószínűleg legyengül. Az acetil-kolin-észteráz-aktivitás gátlását *in vitro* határoztuk meg patkány striátumban.

Acetil-kolin-észteráz-aktivitás gátlása in vitro patkány striátumban

Az acetil-kolin-észteráz (AChE) – amelyet valódi vagy specifikus kolin-észteráznak is neveznek – az idegsejtekben, a vázizmokban, simaizmokban, különféle mirigyekben és a vörösvérsejtekben található. AChE-t az egyéb kolin-észterázoktól szubsztrát- és inhibitor-specifikitásuk, valamint a szervezetben való eloszlásuk alapján lehet megkülönböztetni. Eloszlásuk az agyban általánosságban összefügg a kolinerg ideghálózattal és finom eloszlásuk az idegvégződéseken mutatja a legmagasabb szintet.

Általánosan elfogadott tény, hogy az AChE fiziológiai szerepe az acetil-kolin gyors hidrolízise és inaktiválása. Az AChE-inhibitorok erőteljes kolinomimetikus hatásokat mutatnak a kolinerg ideghálózatú effektor szervekben és terápiásan a glaukoma, myasthenia gravis és paralitikus ileus kezelésére alkalmazzák ezeket. A legújabb vizsgálatok szerint az AChE inhibitorok az Alzheimer-kór kezelésére is alkalmazhatók.

A kolin-észteráz aktivitást az alábbiakban ismertetett módszerrel vizsgáltuk. Ez a módszer Ellman és munkatársai [Biochem. Pharmacol. 7, 88 (1961)] eljárásának módosított változata.

Eljárás

A) reagens

1. 0,05 mol/l koncentrációjú foszfátpuffer, pH 7,2
 - a) 6,85 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /100 ml desztillált H_2O
 - b) 13,40 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ /100 ml desztillált H_2O
 - c) az a)-t b)-hez adva, a pH-t 7,2-re beállítjuk
 - d) 1:10 arányban hígítjuk
2. Szubsztrátpufferben
 - a) 198 mg acetil-tio-kolin-klorid (10 mmol/l)
 - b) q.s. 100 ml-re 0,05 mol/l koncentrációjú foszfátpufferrel (pH 7,2) (1. reagens)
3. DTNB-pufferben
 - a) 19,8 mg 5,5-ditio-bisz(nitro-benzoésav) (DTNB) (0,5 mmol/l)
 - b) q.s. 100 ml-re 0,05 mol/l koncentrációjú foszfátpufferrel (pH 7,2) (2. reagens)
4. 2 mmol/liter koncentrációjú törzsoldatot készítünk a vizsgált vegyületből megfelelő oldószerben és q.s. 0,5 mmol/liter koncentrációjú DTNB-oldattal térfogatra töltjük (3. reagens). A hatóanyagokat

1:10 arányban sorozatosan hígítjuk, oly módon, hogy a végkoncentráció (a küvettában) 10^{-4} mol/l, és megvizsgáljuk az aktivitást. Amennyiben aktivnak találtuk, az IC_{50} értékeket az egymást követő koncentrációkban mért gátló aktivitásokból meghatározzuk.

B) Szövetpreparátum

- Hím Wistar-patkányok fejét levágjuk, az agyat gyorsan eltávolítjuk, a corpora striatát kimetsszük, lemérjük és 19 térfogat 0,05 mol/l koncentrációjú foszfátpufferben (pH 7,2) homogenizáljuk (mintegy 7 mg protein/ml) Potter–Elvehjem-homogenizátorban. A homogenizátumból 25 μl -t adunk 1 ml hordozóanyaghoz, vagy a vizsgálandó hatóanyagot különféle koncentrációban tartalmazó oldatokhoz, és 10 percen keresztül 37°C -on előinkubáljuk.

C) Vizsgálat

- Az enzimaktivitást Beckman DU–50 spektrofotométerrel mérjük. Ez a módszer alkalmazható az IC_{50} -meghatározásokra és a kinetikus állandó mérésére is.

Műszer beállítása

- Kinetics Soft-Pac Module #598273 (10)
 Program #6 Kindata:
 Fényforrás – látható
 Hullámhossz – 412 nm
 Sipper – nincs
 Küvetták – 2 ml-es küvetták auto 6 mintaadagolót alkalmazva
 Vakpróba – 1 minden egyes szubsztrátkoncentrációnál
 Időintervallum – 15 másodperc (15 vagy 30 másodperc kinetikára)
 Összidő – 5 perc (5 vagy 10 perc kinetikára)
 Plot – igen
 Span – autoscale
 Slope – növekedő
 Eredmények – igen (megadja a görbét)
 Faktor – 1.

A reagenset az alábbiak szerint adagoljuk a vakpróba-hoz és a mintát tartalmazó küvettákba.

- 40 Vakpróba: 0,8 ml foszfátpuffer/DTNB
 0,8 ml puffer/szubsztrát
 Kontroll: 0,8 ml foszfátpuffer/DTNB/enzim
 0,8 ml foszfátpuffer/szubsztrát
 Hatóanyag: 0,8 ml foszfátpuffer/DTNB/hatóanyag/enzim
 45 0,8 ml foszfátpuffer/szubsztrát.

A vakértékeket minden egyes méréssorozatban meghatározzuk a szubsztrát nem enzimatis hidrolízisének ellenőrzésére, és ezeket az értékeket a kinetics soft-pac modulban rendelkezésre álló kindata program automatikusan levonja. Ez a program az abszorpcióváltozás sebességét is kiszámítja minden egyes küvettában.

IC_{50} meghatározása

- A szubsztrátkoncentráció 10 mmol/l, amelyet a vizsgálatban 1:2 arányban hígítunk, így a végkoncentráció 5 mmol/liter. A DTNB koncentrációja 0,5 mmol/l, amiből a végkoncentráció 0,25 mmol/l.

$$\% \text{-os gátlás} = \frac{\text{meredekség kontrollminta esetén} - \text{meredekség hatóanyag esetén}}{\text{meredekség kontrollminta esetén}} \times 100$$

Az IC₅₀-értékeket log-probit analízisből számítjuk ki.

A találmány szerinti vegyületekkel, illetve referenciavegyületként fizostigminnel kapott eredményeket az alábbi 1. táblázatban közöljük.

1. táblázat
Agyi AChE-aktivitás gátlása

Vegyület	Inhibitor-koncentráció (μmol/l)
2-[(N-benzil-piperidin-4-il)-metil]-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on-hidrogén-klorid	1,02
2-[[N-(3-fluor-benzil)-piperidin-4-il]-metil]-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on-hidrogén-klorid	4,10
Fizostigmin (referenciavegyület)	0,01

A találmány szerinti vegyületek gyógyászati alkalmazhatóságának további bizonyítéka az, hogy képesek a kolinerg hiányos memória regenerálására, amit az úgynevezett Sötétségelkerülési (Dark Avoidance) vizsgálattal mutatunk ki.

Dark Avoidance vizsgálat

Ebben a vizsgálatban az egereket olyan szempontból vizsgáljuk, hogy mennyire képesek 24 óra múlva visszaemlékezni egy kellemetlen behatásra. A vizsgálatban az egeret egy kamrába helyezzük, amely egy sötét rekeszt tartalmaz; az állatot erős, vakító fénnel a sötét rekeszbe kergetjük, ahol a padlón lévő fémlemezen keresztül elektromos sokkot kap. Az állatot a vizsgálókészülékből kivesszük, és 24 óra elteltével újra megvizsgáljuk, hogy mennyire képes emlékezni az elektromos sokkra.

Ha az állatnak a vizsgálati kamrába való legelső behelyezése előtt szkopolamin adunk – amely antikolinerg hatású vegyület és ismert módon memóriakárosodást okoz –, az állat 24 órás periódus eltelte után a vizsgálati kamrába helyezve hamarosan újra belép a sötét rekeszbe. A szkopolaminnak ezt a hatását blokkolja a hatásos vizsgálati vegyület, ami abban nyilvánul meg, hogy hosszabb idő telik el addig, amíg az állat újra belép a sötét rekeszbe.

A hatóanyag hatékonyságát az állatcsoport azon százalékában fejezzük ki, amelynél a szkopolamin hatása blokkolt, és ami az állatnak a vizsgálókamrába való behelyezése és a sötét rekeszbe való újra belépése között eltelt időtartam megnövekedésében nyilvánul meg.

A találmány szerinti vegyületekkel kapott eredményeket és a referenciavegyületként alkalmazott takrinnal és pilokarpinnal kapott eredményeket a 2. táblázatban közöljük.

2. táblázat
Szkopolaminnal indukált memóriahiányra kifejtett hatás

Vegyület	Dózis (mg/kg, sc.)	Állatok %-a, amelyeknél visszafordítható a szkopolaminnal indukált memória-zavar
2-[[N-(3-fluor-benzil)-piperidin-4-il]-metil]-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on-hidrogén-klorid	0,1	20
Pilokarpin	5	23

A találmány szerinti vegyületek hatásos mennyiségeit különféle módokon adagolhatjuk a betegeknek, például orálisan kapszula vagy tableta formájában, parenterálisan steril oldatok vagy szuszpenziók formájában, és bizonyos esetekben intravénásan steril oldatok formájában. A szabad bázis formájában lévő végtermékeket – amennyiben maguk hatékonyak – gyógyszerként elfogadható savaddíciós sóik formájában is formálhatjuk és adagolhatjuk, stabilitásuk fokozására, kristályosításuk megkönnyítésére vagy oldhatóságuk fokozására, vagy egyéb hasonló célból.

A találmány szerinti vegyületek gyógyszerként elfogadható savaddíciós sóinak előállítására szerves savakat, például hidrogén-kloridot, hidrogén-bromidot, kénsavat, salétomsavat, foszforsavat vagy perklorosavat; valamint szerves savakat, például borkősavat, citromsavat, ecetsavat, borostyánkőssavat, maleinsavat, fumsavat, 2-naftalinszulfonsavat vagy oxálsavat használhatunk.

A találmány szerinti hatóanyagokat orálisan például inert hígítóanyaggal vagy emészthető hordozóanyaggal összekeverve adagolhatjuk, vagy zselatinkapszulába zárhatjuk, vagy tablettává préselhetjük. Orális terápiás adagolásra a találmány szerinti hatóanyagokat segédanyagokkal elegyíthetjük, és tableta, pirula, kapszula, elixír, szuszpenzió, szirup, ostenya, rádogumi és egyéb hasonló készítmények formájában adagolhatjuk. A fenti készítmények legalább 0,5 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak, de a hatóanyag mennyisége az adott formától függően célszerűen 4 tömeg% és 70 tömeg% között változhat. A hatóanyag mennyisége a fenti készítményekben olyan, hogy azokkal megfelelő dózist kapjunk. A találmány szerinti gyógyászati készítményeket úgy állítjuk elő, hogy az orális dózisegységforma előnyösen 1,0–300 mg hatóanyagot tartalmaz.

A tabletták, pirulák, kapszulák, pasztillák és egyéb hasonló készítmények a hatóanyagon kívül az alábbi komponenseket tartalmazhatják: kötőanyagot, például mikrokristályos cellulózt, tragantgyantát vagy zselatint; segédanyagot, például keményítőt vagy laktózt; dezintegrálószer, például algininsavat, primogélt, kukoricakeményítőt vagy egyéb hasonlót; csúsztatóanyagot, például

dául magnézium-sztearátot vagy szterotexet; síkosítóanyagot, például kolloid szilícium-dioxidot; és édesítőszer, például szacharózt vagy szacharint vagy ízesítőanyagot, például mentacukrot, metil-szalicilátot vagy narancs aromát is adhatunk a készítményhez. Ha a dózisegységforma kapszula, ez a fenti anyagokon kívül cseppfolyós hordozóanyagot, például egy olajat is tartalmazhat. Az egyéb dózisegységformák egyéb különféle anyagokat is tartalmazhatnak, amelyek az egység fizikai formáját módosítják, ilyenek például a bevonatok. Ennek megfelelően a tablettákat vagy pirulákat cukorral, sellakkal vagy egyében enterális bevonószerral vonhatjuk be. A szirupok a hatóanyagokon kívül édesítőszerként szacharózt és bizonyos konzerválószerket, festékeket, színezőanyagokat és ízanyagokat tartalmazhatnak. A különféle készítmények előállítására alkalmazott anyagoknak gyógyászati szempontból tisztának és nem toxikusnak kell lenniük az alkalmazott mennyiségekben.

Parenterális gyógyászati adagolásra a találmány szerinti hatóanyagokat oldatokká vagy szuszpenziókká alakíthatjuk. Ezekben a gyógyászati készítményekben a hatóanyag mennyisége legalább 0,1 tömeg%, de 0,5 és 30 tömeg% között változtatható. A hatóanyag mennyisége a fenti készítményekben olyan, hogy azokkal megfelelő dózist biztosíthatunk. Az előnyös találmány szerinti készítményeket úgy állítjuk elő, hogy egy parenterális dózisegység 0,5–100 mg hatóanyagot tartalmaz.

Az oldatok vagy szuszpenziók az alábbi komponenseket tartalmazhatják: steril hígítóanyag, például injekció készítésére alkalmas víz, sóoldat, fixált olaj, polietilénlikolok, glicerín, propilénlikol vagy egyéb szintetikus oldószerek; antibakteriális szerek, például benzil-alkohol vagy metil-parabenek; antioxidánsok, például aszkorbinsav vagy nátrium-hidrogén-szulfít; kelátképző szerek, például etiléndiamin-tetraecetsav; pufferek, például acetátok, citrátok vagy foszfátok; és a tonicitás beállítására alkalmas szerek, például nátrium-klorid vagy dextróz. A parenterális készítményeket eldobható fecskendőbe vagy üvegből vagy műanyagból készült, több dózist tartalmazó üvegekbe csomagolhatjuk.

A találmány szerinti vegyületekre példaként említhetjük az alábbiakat:

2-[(N-benzil-piperidin-4-il)-metil]-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-1-ol;

2-[[N-(4-fluor-benzil)-piperidin-4-il]-metil]-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-1-ol;

2-[(N-benzil-piperidin-4-il)-metil]-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on;

2-[[N-(3-fluor-benzil)-piperidin-4-il]-metil]-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-1-ol; és

2-[[N-(3-fluor-benzil)-piperidin-4-il]-metil]-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on.

A találmányt közelebbről a korlátozás szándéka nélkül az alábbi példákkal illusztráljuk.

1. referenciapélda

7,8-Dimetoxi-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on előállítása

135 g polifoszforsav kevert oldatához 90 °C-on 18,9 g 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalin-ecet-

savat adunk. Az elegyet 85–90 °C-on 4-5 percen keresztül keverjük, a hőforrást a beadagolást követő első néhány percben eltávolítjuk. A kevert elegyhez ezután 80 °C-on további 100 g polifoszforsavat adunk. Az elegyet 75–85 °C-on további 5 percen keresztül keverjük, majd 50 °C-ra hagyjuk hűlni, és 350 g jeges vízzel kezeljük. Az elegyet 20 percen keresztül keverjük, 20–25 °C-ra hűtjük, dietil-éterrel kétszer extraháljuk, egymást követően vízzel, 5%-os nátrium-hidroxid-oldattal kétszer, vízzel, 3%-os ecetsavoldattal, nátrium-hidrogén-karbonáttal és ismét vízzel mossuk. A kapott oldatot szárítjuk, szűrjük és koncentrálnak. A kapott olaj állás közben kristályosodik. Az anyagot kevés etil-acetátban oldjuk és szilikagélén gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 15% etil-acetát/hexánnal végezzük. 12,6 g 7,8-dimetoxi-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-ont kapunk, olvadáspontja 80–84 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{14}H_{16}O_3$ összegképlet alapján:

számított: C=72,39%, H=6,94%;

talált: C=72,57%, H=6,93%.

2. referenciapélda

7,8-Dimetoxi-1(2H)-acenaftilén-1-on előállítása

3,0 g 7,8-dimetoxi-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on, 3 g 2,3-diklór-5,6-diciano-1,4-benzonkinon (DDQ) és 24 ml azeotróposan szárított benzol elegyet 75–85 °C-on 45 percen keresztül keverjük, és szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni. Az elegyhez újabb 3 g DDQ-t adunk. Az elegyet 75–85 °C-on 1,25 órán keresztül keverjük, szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, benzollal hígítjuk, és a szilárd maradékot benzollal mossuk. A szűrletet szilikagélén gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást diklór-metánnal végezzük. 1,36 g 7,8-dimetoxi-1(2H)-acenaftilén-1-ont kapunk. Az anyagot szilikagélén, gyorskromatográfiás eljárással tovább tisztítjuk, az eluálást 25% etil-acetát/hexánnal végezzük. 1,17 g analitikailag tiszta, szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja 81–83 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{14}H_{12}O_3$ összegképlet alapján:

számított: C=73,67%, H=5,30%;

talált: C=73,64%, H=5,33%.

3. referenciapélda

transz-7,8-Dimetoxi-2-[(piridin-4-il)-metilidén]-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on előállítása

12,1 g lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid 200 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatához –65–70 °C-on cseppenként hozzáadjuk 16,8 g 7,8-dimetoxi-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on 325 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az oldatot –70–75 °C-on 1 órán keresztül keverjük. Az oldathoz cseppenként hozzáadjuk 6,9 ml (7,73 g) piridin-4-karbaldehid 300 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az elegyet –70–75 °C-on 1,5 órán keresztül, majd 0 °C-on 4 órán keresztül keverjük. Az oldatot jeges vízbe öntjük, etil-acetáttal kétszer extraháljuk,

és a szerves extraktumot egymást követően vízzel és nátrium-klorid-oldattal mossuk, ezután vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és koncentráljuk. A kapott olajat szilikagélén, gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 60%, 70% és 100% etil-acetát/hexán eleggyel végezzük. Az oldószer elpárologtatása után 1,8 g tiszta transz-7,8-dimetoxi-2-[(piridin-4-il)-metilén]-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-ont kapunk, és 4,95 g olyan transz-izomert, amely kis mennyiségű cisz-izomer vegyülettel szennyezett. Az

összhozam 6,75 g.
Elemanalízis-eredmények a $C_{20}H_{19}NO_3$ összegképlet alapján:

számított: C=74,75%, H=5,96%, N=4,36%;
talált: C=74,76%, H=5,90%, N=4,34%.

4. példa

2-[(N-Benzil-piperidin-4-il)-metil]-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-1-ol előállítása

4,08 g 2-[(piridin-4-il)-metilidén]-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on 64 ml ecetsavval készült oldata és 0,81 g ecetsavval megnevesített PtO_2 elegyét $6,897 \cdot 10^4$ – $1,379 \cdot 10^5$ Pa hidrogéngáznyomás alatt szobahőmérsékleten 24 órán keresztül rázzuk. Az elegyet celiten átszűrjük, és a szűrletet nagyvákuumban koncentráljuk. Az olajat ezután 120 ml 2-butanonban oldjuk. Az oldathoz 12,0 g őrölt kálium-hidroxidot, majd 1,4 ml benzil-bromidot adunk. A reakcióelegyet 0,5 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük és koncentráljuk. Az anyagot gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 20% aceton/hexánnal végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és koncentráljuk. A maradékot ciklohexánból átkristályosítjuk és 110 °C-on 3 órán keresztül szárítjuk. 1,6 g 2-[(N-benzil-piperidin-4-il)-metil]-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-1-olt kapunk, olvadáspontja 145–147 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{25}H_{32}NO$ összegképlet alapján:

számított: C=83,06%, H=8,64%, N=3,87%;
talált: C=82,96%, H=8,63%, N=3,92%.

5. példa

2-[(N-(4-Fluor-benzil)-piperidin-4-il)-metil]-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-1-ol-hidrogén-klorid-monohidrát előállítása

1,25 g platina(IV)-oxid, 6,27 g 2-[(piridin-4-il)-metilidén]-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on és 100 ml ecetsav elegyét $1,035 \cdot 10^5$ Pa hidrogéngáznyomáson 24 órán keresztül rázatjuk. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet nagyvákuumban koncentráljuk. A maradék olajat 187 ml 2-butanonban oldjuk. Az oldathoz 17 g őrölt kálium-karbonátot majd 2,37 ml 4-fluor-benzil-bromidot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten nitrogéngáz-atmoszférában 24 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, a csapadékot 2-butanonnal mossuk, és a szűrletet koncentráljuk. A maradék olajat HPLC-eljárással tisztítjuk, az eluálást 20% aceton/hexánnal végezzük. A tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és koncentráljuk. A maradékot me-

tanolban oldjuk, és éteres hidrogén-kloridot adunk hozzá, amíg az oldat savas lesz. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, majd nagyvákuumban először szobahőmérsékleten, majd 110 °C-on 24 órán keresztül szárítjuk. 2,1 g 2-[(N-(4-fluor-benzil)-piperidin-4-il)-metil]-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-1-ol-hidrogén-klorid-monohidrátot kapunk, olvadáspontja 138–148 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{25}H_{33}ClFNO_2$ összegképlet alapján:

számított: C=69,18%, H=7,60%, N=3,23%;
talált: C=69,20%, H=7,28%, N=3,23%.

6. példa

2-[(N-Benzil-piperidin-4-il)-metil]-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on-hidrogén-klorid előállítása

0,76 ml oxalil-klorid 20 ml diklór-metánnal (DCM) készült kevert oldatához –60–70 °C-on, cseppenként hozzáadjuk 1,30 ml dimetil-szulfoxid (DMSO) 10 ml DCM-mel készült oldatát. A kapott oldatot –60–70 °C-on 4 percen keresztül keverjük. Az oldathoz hozzáadjuk 2,78 g 2-[(N-benzil-piperidin-4-il)-metil]-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-1-ol 10 ml DCM-mel készült oldata és 8 ml DMSO elegyét. A kapott elegyet 15 percen keresztül –70–60 °C-on keverjük. Az oldathoz ez után 5,6 ml trietil-amint adunk, majd az elegyet –70–60 °C-on 5 percen keresztül keverjük, szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni, DCM-mel hígítjuk, és egymás után hideg nátrium-karbonát-oldattal, vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és koncentráljuk. A kapott olajat dietil-éterben oldjuk, vízzel mossuk, és a vizes oldatot dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített éteres extraktumokat kétszer mossuk vízzel és sóoldattal, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és koncentráljuk. A kapott olajat gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk szilikagélén, az eluálást 40% etil-acetát/hexánnal, majd 50% etil-acetát/hexánnal végezzük. A tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és koncentráljuk. A kapott olajat dietil-éterben oldjuk, és éteres hidrogén-klorid-oldat hozzáadásával kicsapjuk. A szűrletet 113 °C-on, $2,58 \cdot 10^2$ Pa nyomáson szárítjuk, 1,72 g analitikailag tiszta 2-[(N-benzil-piperidin-4-il)-metil]-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on-hidrogén-kloridot kapunk. Etanolból végzett átkristályosítás után a terméket szintelen, lemezes kristályok formájában kapjuk, olvadáspontja 245–251 °C (bomlás közben).

Elemanalízis-eredmények a $C_{25}H_{30}ClNO$ összegképlet alapján:

számított: C=75,83% H=7,64%, N=3,54%;
talált: C=76,01%, H=7,54%, N=3,51%.

7. példa

2-[(N-(3-Fluor-benzil)-piperidin-4-il)-metil]-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-1-ol-hidrogén-klorid előállítása

5,03 g 2-[(piridin-4-il)-metilidén]-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on, 80 ml ecetsav és 1,0 g plati-

na(IV)-oxid szuszpenzióját $1,379 \cdot 10^5$ Pa hidrogéngáznyomáson 30 percen keresztül, $1,379 \cdot 10^5$ – $6,897 \cdot 10^4$ Pa nyomáson 1 órán keresztül és $6,897 \cdot 10^4$ Pa nyomáson 12 órán keresztül rázzuk. A szuszpenziót szűrjük és a szűrletet koncentrájuk. A kapott olajat toluollal azeotroposan desztillálva tovább szárítjuk. A maradékot 150 ml 2-butanonban oldjuk, és az oldathoz 15 g őrölt káliumkarbonátot, majd 1,9 ml 95%-os m-fluor-benzil-bromidot adunk. A szuszpenziót szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük, szűrjük, és 2-butanonnal mossuk. A szűrletet szilikagélen, gyorskromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 40% etil-acetát/hexánnal, majd 50% etil-acetát/hexánnal végezzük. A tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és koncentrájuk. 3,22 g fehér, szilárd anyagot kapunk. Az anyagot ciklohexánból átkristályosítjuk, szárítjuk, dietil-éterben oldjuk, és éteres hidrogén-klorid-oldattal szilárd anyag formájában kicsapjuk. A csapadékot szűréssel elválasztjuk és 110 °C-on 1,5 órán keresztül szárítjuk. Analitikailag tiszta 2- $\{[N-(3\text{-fluor-benzil})\text{-piperidin-4-il}]\text{-metil}\}$ -1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-1-ol-hidrogén-kloridot kapunk, olvadáspontja 118–168 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{25}H_{31}ClFNO$ összegképlet alapján:

számított: C=72,19%, H=7,51%, N=3,37%;
talált: C=71,98%, H=7,54%, N=3,33%.

8. példa

2- $\{[N-(3\text{-Fluor-benzil})\text{-piperidin-4-il}]\text{-metil}\}$ -2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on-hidrogén-klorid előállítása

0,96 ml oxalil-klorid 20 ml metilén-kloriddal készült kevert oldatához –50—–60 °C-on cseppenként hozzáadjuk 1,63 ml DMSO és 0,96 ml metilén-klorid-oldatát. A kapott oldatot 4 percen keresztül keverjük, majd cseppenként hozzáadjuk 3,70 g 2- $\{[N-(3\text{-fluor-benzil})\text{-piperidin-4-il}]\text{-metil}\}$ -1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-1-ol 13 ml metilén-kloriddal és 10 ml DMSO-val készült oldatát. A reakcióelegyet 15 percen keresztül tovább keverjük, majd hozzáadunk 7,10 ml trietil-amint. A reakcióelegyet 5 percen keresztül keverjük. Az elegyet ez után metilén-klorid és nátrium-karbonát elegyébe öntjük, metilén-kloriddal extraháljuk, vízzel, majd sóoldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és koncentrájuk. A maradékot HPLC-eljárással tisztítjuk, az eluálást 30% etil-acetát/hexánnal végezzük. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és koncentrájuk. A maradékot metanolban oldjuk, és az oldatot éteres hidrogén-kloriddal megsavanyítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, és nagyvákuumban szobahőmérsékleten, majd 110 °C-on 2 órán keresztül szárítjuk. 2,2 g 2- $\{[N-(3\text{-fluor-benzil})\text{-piperidin-4-il}]\text{-metil}\}$ -2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on-hidrogén-kloridot kapunk, olvadáspontja 220–222 °C.

Elemanalízis-eredmények a $C_{25}H_{29}ClFNO$ összegképlet alapján:

számított: C=72,54%, H=7,06%, N=3,38%;
talált: C=72,39%, H=7,09%, N=3,36%.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

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

5 Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és n értéke 0 vagy 1 – és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében Z jelentése a tárgyi körben megadott és n értéke 1, egy (VII) általános képletű vegyületet egy (VIII) általános képletű vegyülettel – a képletben Z jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk, és

15 b) kívánt esetben olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében Z jelentése a tárgyi körben megadott és n értéke 0, egy, az a) lépésben kapott (I) általános képletű vegyületet oxidálunk.

20 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében Z jelentése hidrogénatom vagy fluoratom, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2- $\{[N-(\text{benzil-piperidin-4-il})\text{-metil}]\text{-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-1-ol}$ vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2- $\{[N-(4\text{-fluor-benzil})\text{-piperidin-4-il}]\text{-metil}\}$ -1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-1-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

35 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2- $\{[N-(\text{benzil-piperidin-4-il})\text{-metil}]\text{-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on}$ vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

40 6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2- $\{[N-(3\text{-fluor-benzil})\text{-piperidin-4-il}]\text{-metil}\}$ -1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-1-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

45 7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2- $\{[N-(3\text{-fluor-benzil})\text{-piperidin-4-il}]\text{-metil}\}$ -2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használjuk.

50 8. Eljárás memóriazavart enyhítő aktivitással rendelkező gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – a képletben Z és n jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy annak valamely gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyaggal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

9. (I) általános képletű vegyületek – a képletben
Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és
n értéke 0 vagy 1 –
és gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik.

10. A 9. igénypont szerinti (I) általános képletű ve-
gyületek, amelyek képletében

Z jelentése hidrogénatom vagy fluoratom.

11. A 9. igénypont szerinti 2-[(N-benzil-piperidin-
4-il)-metil]-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-1-ol
vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói.

12. A 9. igénypont szerinti 2-{{N-(4-fluor-benzil)-pi-
peredin-4-il}-metil}-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-
1-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói.

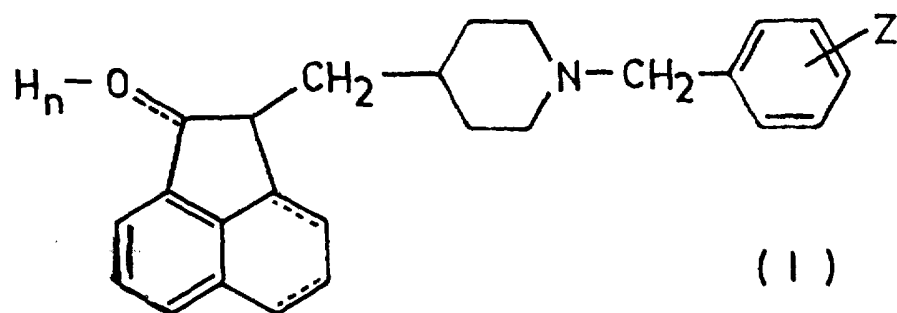
13. A 9. igénypont szerinti 2-[(N-benzil-piperidin-
4-il)-metil]-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenaftilén-1-on 15
vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói.

14. A 9. igénypont szerinti 2-{{N-(3-fluor-benzil)-pi-
peredin-4-il}-metil}-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-acenaftilén-
1-ol vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói.

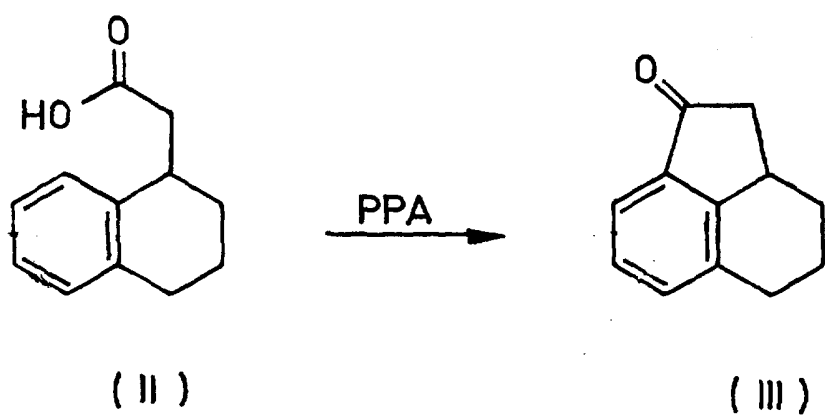
15. A 9. igénypont szerinti 2-{{N-(3-fluor-benzil)-
piperedin-4-il}-metil}-2a,3,4,5-tetrahidro-1(2H)-acenafti-
lén-1-on vagy gyógyászatilag elfogadható savaddí-
ciós sói.

16. Memórizavart enyhítő aktivitással rendelkező
gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként egy

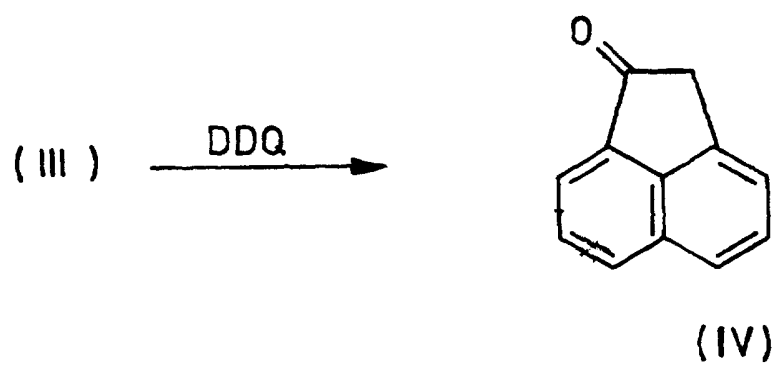
9. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet
vagy annak egy gyógyászatilag elfogadható savaddí-
ciós sóját és legalább egy szokásos hordozó- és/vagy
egyéb segédanyagot tartalmaznak.



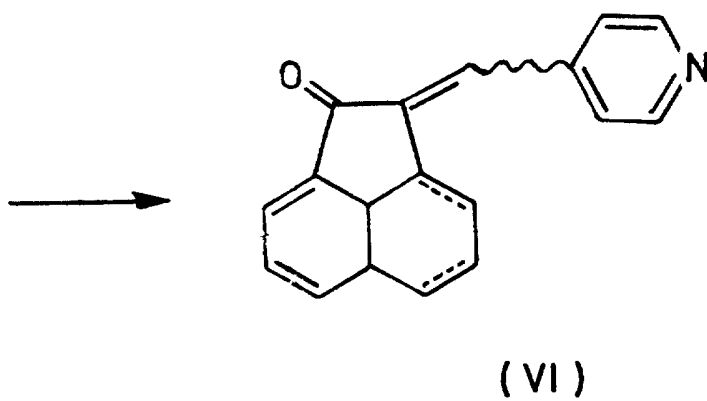
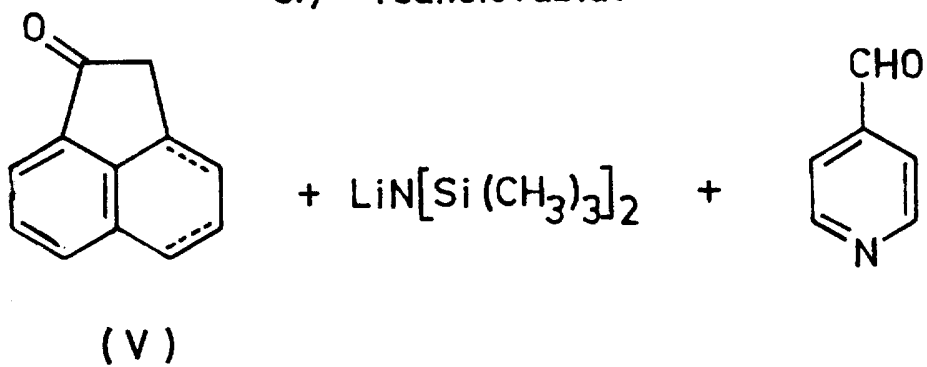
1.) reakcióvázlat



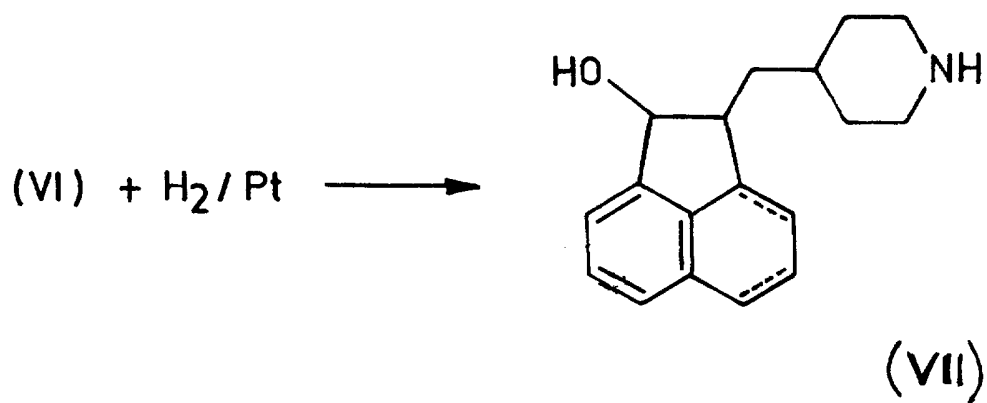
2.) reakcióvázlat



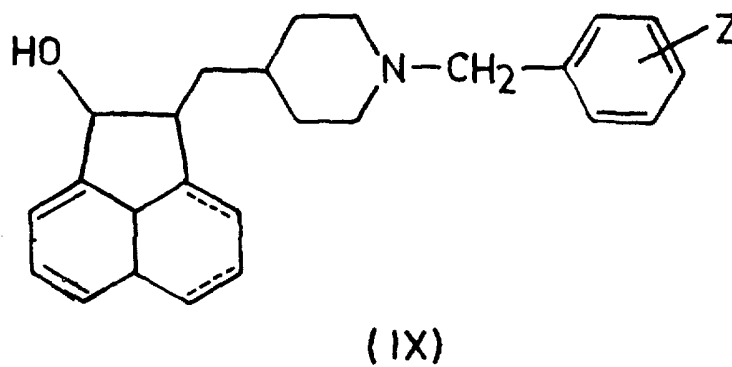
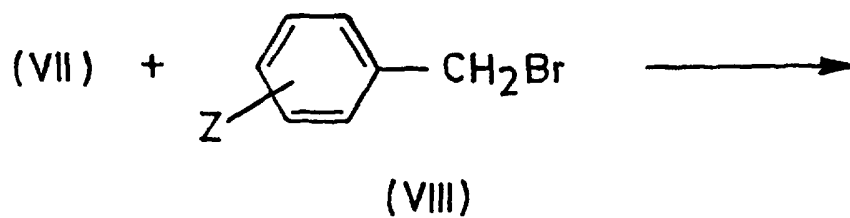
3.) reakcióvázlat



4.) reakcióvázlat



5.) reakcióvázlat



6.) reakcióvázlat

