



H U 0 0 0 2 1 8 6 5 4 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

218 654 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 7660/90
 (22) A bejelentés napja: 1990. 11. 27.
 (23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
 (30) Elsőbbségi adatok:
 07/442,082 1989. 11. 28. US

(51) Int. Cl.⁷**C 07 D 471/08**

C 07 D 487/08
 A 61 K 31/473
 A 61 K 31/55
 A 61 P 1/00
 A 61 P 9/00
 A 61 P 29/00

(40) A közzététel napja: 1991. 08. 28.
 (45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
 Közlönyben: 2000. 10. 30.

(72) Feltalálók:

Berger, Jacob, Los Altos Hills, Kalifornia (US)
 Clark, Robin D., Palo Alto, Kalifornia (US)
 Eglén, Richard M., Mountain View,
 Kalifornia (US)
 Smith, William L., Sunnyvale, Kalifornia (US)
 Weinhardt, Klaus K., San Francisco,
 Kalifornia (US)

(73) Szabadalmaz:

SYNTEX (U. S. A.) Inc., Palo Alto,
 Kalifornia (US)

(74) Képviselő:

Karácsonyi Béla, ADVOPATENT Szabadalmi
 Iroda, Budapest

(54)

**Triciklusos vegyületek, ezeket hatóanyagként tartalmazó
gyógyászati készítmények és eljárás előállításukra**

KIVONAT

A találmány tárgya az (I) általános képletű új vegyületek, valamint azok gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxid-származékai és eljárás azok előállítására a tiszta izomerek vagy izomerek elegyeinek az alakjában. Az (I) általános képletben a szaggatott vonal adott esetben jelen lévő kémiai kötést jelent:

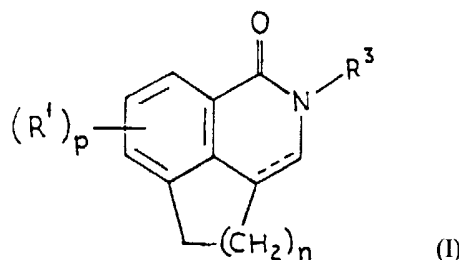
az R¹ szubsztituens jelentése hidroxilcsoport, fenil- (1–4 szénatomos alkil)-oxi-csoport vagy 1–6 szénatomos alkoxycsoport;

p értéke 0 vagy 1;

n értéke 1, 2 vagy 3;

R³ jelentése áthidalt, N-tartalmú heterociklusos csoport.

A találmány szerinti vegyületek az 5-HT₃ szerotonin receptoron antagonistá hatást fejtenek ki, hányásgátló (antiemetikus) hatással rendelkeznek, továbbá gyomor-bél rendszeri betegségek, a központi idegrendszer zavarai, keringési betegségek és fájdalom kezelésére alkalmazhatók.



A találmány tárgya eljárás új, szubsztituensként áthidalt biciklusos aminocsoportot tartalmazó triciklusos vegyületek, valamint azok gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik előállítására. E vegyületek 5-HT₃ szerotonin-receptor-antagonista hatással rendelkeznek. A találmány az e vegyületek és ezen vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására is vonatkozik.

Olyan vegyületek, amelyek szelektíven hatnak az 5-HT (5-hidroxi-tripamin, azaz szerotonin) receptor egyes altípusaira, világosan körülírható lehetőséget nyújtanak a terápiás alkalmazásra, és egyszersmind olyan hatóanyagok, amelyek segítségével a kutatók az 5-HT egyes betegségekben játszott szerepét jobban megérthetik. Az 5-HT receptor több, különböző altípusát azonosították: egyeseket ezek közül 5-HT₁, 5-HT₂ és 5-HT₃ elnevezéssel jelölik. Egyes vegyületek, amelyek az 5-HT₃ receptor vonatkozásában közvetítő (mediáló) hatással rendelkeznek, hányás, központi idegrendszeri zavarok, a felismerési (kognitív) funkciók zavarainak, gyógyszerdependencia-betegségeknek, fájdalomnak (például migrénnek), kardiovaszkuláris (szív- és érrendszeri) és gyomor-bél rendszeri megbetegedéseknek a kezelésére alkalmazhatók. Erre vonatkozó összefoglaló közlemény például: „Az 5-hidroxi-triptamin receptorokon ható anyagok (gyógyszeranyagok)” (angolul, The Lancet, 1989. szeptember 23.).

Új triciklusos vegyületeket állítottunk elő, amelyek – többek között – több olyan kóros állapot kezelésére alkalmazhatók, amelyek kialakulásában az 5-HT₃ receptor részt vesz. Ezek az új vegyületek igen kis koncentrációban hatásosak és különösen hányás ellen, azonban más betegségek kezelésére is alkalmazhatók, amint ezt az alábbiakban megmutatjuk.

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű vegyületek, valamint azok gyógyászati szempontból elfogadható sóinak és N-oxid-származékainak az előállítására a tiszta (egyedi) izomerek vagy izomerek elegyeinek az alakjában. Az I képletben a szaggatott vonal kémiai kötést vagy 2 hidrogénatomot jelent;

az R¹ szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidroxilcsoport, fenil-(1–4 szénatomos alkil)-oxi-csoport vagy 1–6 szénatomos alkoxycsoport;

p értéke 0 vagy 1;

n értéke 1, 2 vagy 3;

R³ jelentése a, b vagy c általános képletű csoport, és ezekben

u, x és y értéke egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3;

R⁴ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport.

A találmány azoknak a gyógyászati készítményeknek az előállítására is vonatkozik, amelyek az I általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját vagy N-oxid-származékát egy vagy több megfelelő vivőanyaggal összekeverve tartalmazzák.

A jelen találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmasak hányás, gyomor-bél rendszeri betegségek, központi idegrendszeri zavarok (így a felismerési funkciókban fellépő zavarok), gyógyszerdependencia (gyógyszerfüggőség), kardio-

vaszkuláris betegségek vagy fájdalom kezelésére; ez a módszer abban áll, hogy egy ilyen kóros állapotban szenvedő egyénnek a számára egy I általános képletű vegyület terápiás szempontból hatásos mennyiségét adjuk.

Az alábbiakban találmányunkat, különösen az I általános képletű vegyületek előállítását részletesen ismertetjük.

Ha külön megjegyzést nem teszünk, akkor a leíró részben és az igénypontokban az alábbi meghatározásokat használjuk.

„Alkilcsoporton” egyenes vagy elágazó szénláncú, telített, a megadott számú szénatomot tartalmazó hidrokarboncsoportot (szénhidrogéncsoportot) értünk: így például 1–6 szénatomos alkilcsoport legalább egy és legfeljebb 6 szénatomot tartalmaz, ilyen például a metil-, etil-, izopropil-, n-propil-, n-butil-, pentil-, hexilcsoport.

A „halogénatomon” fluor-, klór-, bróm- vagy jód-atomot értünk. Előnyös halogénatom a klór- és bróm-atom.

„Gyógyászati szempontból elfogadható” azt jelenti, hogy gyógyászati készítmény előállítása során alkalmazható, általában biztonságos, nem toxikus, és mind állatgyógyászati, mind embergyógyászati célra elfogadható (alkalmazható).

„Gyógyászati szempontból elfogadható sókon” olyan sókat értünk, amelyek a kívánt farmakológiai hatással rendelkeznek és sem biológiai, sem egyéb szempontból nem tekinthetők nemkívánatosnak. Ilyen sók például a szerves savakkal – így sósavval, bróm-hidrogénsavval, kénsavval, salétromsavval vagy foszforsavval – alkotott savaddíciós sók vagy szerves savakkal – így ecetsavval, propionsavval, hexánsavval, heptánsavval, ciklopentánpropionsavval, glikolsavval, piroszőlősavval, tejsavval, malonsavval, borostyánkőssavval, almasavval, maleinsavval, fumársavval, borkőssavval, citromsavval, benzoésavval, o-(4-hidroxi-benzoil)-benzoésavval, fahéjsavval, mandulasavval, metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, 1,2-etándiszulfonsavval, 2-hidroxi-etánszulfonsavval, benzolszulfonsavval, 4-klór-benzolszulfonsavval, 2-naftalinszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval, kámforszulfonsavval, 4-metil-diciklo[2.2.2]okt-2-én-1-karbonsavval, glükohoheptonsavval, 4,4'-metilén-bisz(3-hidroxi-2-naftoesav)-val, 3-fenil-propionsavval, trimetil-ecetsavval, terc-butil-ecetsavval, laurin-kénsavval, glükon-savval, glutaminsavval, hidroxi-naftoesavval, szalicilsavval, sztearinsavval és mukonsavval – képzett savaddíciós sók. Gyógyászati szempontból elfogadható, előnyös sók a sósavval alkotott savaddíciós sók.

Azok az I általános képletű vegyületek, ahol R¹ jelentése hidroxilcsoport, szerves vagy szervesetlen bázisosok sókat képezhetnek. Gyógyászati szempontból elfogadható bázisok például: a nátrium-hidroxid, nátrium-karbonát, kálium-hidroxid, alumínium-hidroxid vagy kalcium-hidroxid; e célra szerves bázisként például a dietanol-amin, trometamin, N-metil-glükamin, etanol-amin, trietanol-amin alkalmazható.

Egy vegyület „N-oxid-származékán” egy I általános képletű vegyület olyan alakját értjük, amelyben az

I általános képletű vegyület R^3 szerkezeti egysége oxidált állapotban van; erre példát mutat az e képletű csoport.

A jelen találmány tárgykörének meghatározásában felhívjuk a figyelmet az $(R^1)_p$ szubsztituens szerkezetére. Megjegyezzük, hogy R^1 jelentései között nem szerepel a hidrogénatom, de p értéke 0 is lehet. Nyilvánvaló, hogy abban az esetben, ha p értéke 0, akkor az adott gyűrű szubsztituálatlan, tehát gyűrűatomokhoz csak hidrogénatomok kapcsolódnak.

A leírásunkban „állaton” értjük az embert, továbbá az embertől különböző emlősöket (így a kutyát, macskát, nyulat, szarvasmarhát, lovat, birkát, kecskét, sertést és a szarvast), valamint a nem emlős állatokat, például a madarakat is.

„Betegsége” konkrétan egy állat vagy az állat egy testrészének kóros állapotát értjük, amelyet előidézhethet az állaton alkalmazott orvosi vagy állatorvosi terápia, azaz egy ilyen terápia „mellékhatása” lehet. A „betegség” kifejezés magában foglalja az olyan hányingert és hányást is, amely hányásokozó mellékhatású hatóanyagokkal végzett terápia, különösen rákkemoterápia, például citotoxikus hatóanyagokkal vagy besugárzással végzett terápia következménye.

„Kezelés” egy állat valamilyen betegségének a kezelését jelenti, ilyen például:

- (1) a betegség megelőzése, még mielőtt az adott állaton megmutatkoznék, amely az adott betegségekre hajlamos, azonban a betegség tünetei az adott állaton még nem léptek fel;
- (2) a betegség gátlása, azaz a betegség kialakulásának gátlása; vagy
- (3) a betegség megszüntetése, azaz a betegség regressziójának (visszafejlődésének) kiváltása.

Egy betegség szempontjából a „hatásos mennyiség” azt a mennyiséget jelenti, amelyet egy ilyen kezelésre szoruló állatnak adagolva a fentebb meghatározottak szerint a betegség kielégítő kezelése érhető el.

Egyes I általános képletű vegyületek optikai izomerek alakjában lehetnek. A találmány mind az egyes (tisztá) izomerekre, mind az izomerek keverékeire is vonatkozik, és az igénypontok mind az egyes izomerekre, mind azok keverékeire kiterjednek, ha erre vonatkozóan külön korlátozást nem teszünk. A találmány az I általános képletű vegyületek összes optikai izomerjeire, valamint azok keverékeire vonatkozik, ha azokban aszimmetriacentrum van jelen.

„Izoméria” olyan vegyületek esetében lehetséges, amelyek azonos számú, azonos atomtömegű atomot tartalmaznak, azonban egy vagy több fizikai vagy kémiai sajátosságuk különböző. Különböző típusú izomerek például az alábbiak:

„Sztereoizomerek” azok a kémiai vegyületek, amelyek molekulatömege, kémiai összetétele és szerkezeti felépítése azonos, azonban különböző térbeli elrendezésű atomokat tartalmaznak. Ez annyit jelent, hogy egyes azonos kémiai szerkezeti egységeik térbeli elhelyezkedése különböző, s ennek következtében tiszta állapotban a polarizált fény síkját elforgatni képesek. Egyes tiszta sztereoizomerek optikai forgatóképessége azon-

ban olyan csekély, hogy a jelenlegi műszerekkel nem érzékelhető.

Az „optikai izomerek” a sztereoizomerek egyik típusát alkotják, amelyek akár tisztán, akár oldatban a polarizált fény síkját elforgatják. Ez számos esetben annak a következménye, hogy a molekulának legalább egyetlen szénatomjához négy különböző atom vagy atomcsoport kötődik.

Azokat a sztereoizomereket vagy optikai izomereket, amelyek egymás tükörképei, „enantiomereknek” nevezzük. Azokat a királis csoportokat, amelyek egymás tükörképei, enantiomer csoportoknak nevezzük.

Az olyan enantiomerek, amelyek abszolút konfigurációja ismeretlen, jobbra forgató és balra forgató (+ előjellel, illetve – előjellel jelölve) jellegük szerint különböztethetjük meg attól függően, hogy a polarizált fény síkját meghatározott kísérleti körülmények között milyen irányban fordítják el.

Ha enantiomer molekulák azonos mennyiségben keverednek egymással, akkor az így kapott terméket racémnak nevezzük, függetlenül attól, hogy kristályos, cseppfolyós vagy gáz alakú. Az enantiomer molekulák ekvimoláris mennyiségéből álló homogén, szilárd fázist racém vegyületnek nevezzük. Ha az enantiomer molekulák ekvimoláris mennyiségének keveréke az enantiomereket különálló szilárd fázisokként tartalmazza, akkor a neve racém keverék. Racémátnak nevezünk bármely homogén fázist, amely enantiomer molekulák ekvimoláris mennyiségét tartalmazza.

„Diasztereoizomerek” az olyan sztereoizomerek, amelyek közül egyesek vagy valamennyi disszimmetrikus, azonban egymásnak nem tükörképei. Egy adott szerkezeti képletnek megfelelő diasztereoizomerekben legalább két aszimmetrikus atomnak kell lennie. Két aszimmetrikus atomot tartalmazó vegyület általában négy diasztereoizomer alakban létezhet, ezek: a (–)-eritro, (+)-eritro, (–)-treo és (+)-treo formák.

A leírásban előforduló optikailag aktív vegyületek több konvenció szerint jelölhetők: így alkalmazható a Cahn és Prelog szabályok szerint az R- és S-szekvenciálás (jelölés); alkalmazható az eritro- és treo-izomerek elnevezése; vagy a D- és L-izomerek megjelölése; d- és l-izomerek elnevezése; valamint a (+)- és (–)-izomerek is jelölhetők, mely utóbbi jelzi a polarizált fény síkjának kémiai szerkezet által előidéztet előfordulását akár tiszta állapotban, akár oldatban. Ezek a konvenciók a területen jártas szakember számára jól ismertek, részletes leírásuk megtalálható például a következő helyen: E. L. Eliel: Szénvegyületek sztereo-kémiája (angolul), kiadó a McGraw Hill Book Company, Inc. New York, 1962; valamint az e helyen idézett irodalomban. Ennek alapján ezek az izomerek leírhatók, mint d-, l-izomerek vagy d,l-izomerpár vagy D-, L-izomerek, illetve D,L-izomerpár vagy mint R-, S-izomerek vagy R,S-izomerpár az alkalmazott nevezéktani rendszertől függően. E bejelentésünkben általában az (R), (S) és (RS) megjelölést alkalmazzuk.

„Tetszőleges” vagy „adott esetben” kifejezés azt jelenti, hogy az utána leírt történés (folyamat) vagy körülmények bekövetkezhetnek vagy nem következnek be,

és a leírás magában foglal olyan példákat, ahol a fenti történés vagy körülmények bekövetkeznek, valamint olyan példákat is, ahol ez nem történik meg. Így például az „adott esetben szubsztituált fenilcsoport” kifejezés annyit jelent, hogy a fenilcsoport szubsztituált vagy szubsztituálatlan lehet, és a leírás mind a szubsztituálatlan, mind a szubsztituált fenilcsoportok esetére vonatkozik; „majd adott esetben a szabad bázist savaddíciós sójává alakítjuk” azt jelenti, hogy ezt az átalakítást elvégezhetjük vagy nem végezzük el abból a célból, hogy a leírt eljárás a találmány oltalmi körébe essék, és a találmány vonatkozik mind azokra az eljárásokra, ahol a szabad bázist savaddíciós sójává alakítjuk, mind azokra az eljárásokra, ahol ezt nem hajtjuk végre.

Egyes R^3 szubsztituensek a találmány szerinti vegyületek szempontjából különösen figyelemreméltók, ezért azokat konkrétan definiáljuk. Egyes esetekben az R^3 szubsztituens királis centrumot tartalmaz azon az atomon, amely az amid-nitrogénhez kapcsolódik. Nyilvánvaló, hogy a királis szénatom és az amid-nitrogén közötti egyenes vonal, amely kovalens kötést jelent, mind az R, mind az S konfigurációt vagy ezek keverékét (nem szükségszerűen racém keverékét) jelentheti. Különösen érdekes R^3 szubsztituensek az alábbiak:

- (1) a b általános képletű csoportok körébe tartozó f képletű csoport, amelyben y értéke 2, kémiai elnevezése: 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport;
- (2) a b általános képletű csoportok körébe tartozó g képletű csoport, amelyben y értéke 2, kémiai elnevezése: 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-csoport;
- (3) az a általános képletű csoportok körébe tartozó h képletű csoport, amelyben x értéke 3, és R^4 metilcsoportot jelent, kémiai elnevezése: endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-csoport;
- (4) az a általános képletű csoportok körébe tartozó i képletű csoport, amelyben x értéke 2, és R^4 metilcsoportot jelent, kémiai elnevezése: endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-csoport;
- (5) az a általános képletű csoportok körébe tartozó j képletű csoport, amelyben x értéke 2, és R^4 metilcsoportot jelent, kémiai elnevezése: exo-8-metil-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-csoport; és
- (6) a c általános képletű csoportok körébe tartozó k képletű csoport, amelyben u értéke 2, kémiai elnevezése: endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoport.

Az I általános képletű vegyületeket az általánoasn elfogadott, a Chemical Abstracts által meghonosított nevezéktani szabályok szerint neveztük el. Az elnevezés elsősorban attól függ, hogy n értéke 1, 2 vagy 3. Így például az I általános képletű vegyületek csoportjába tartozó 1 képletű vegyület – ahol n értéke 1, és R^3 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-csoport – neve: 2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il)-1,2,4,5-tetrahidrociklopent[de]izokinolin-1-on.

Az I általános képletű vegyületek körébe tartozó 2 képletű vegyület – ahol n értéke 2, és R^3 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-csoportot jelent – neve: 2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on.

Az I általános képletű vegyületek körébe tartozó 3 képletű vegyület – ahol n értéke 3, és R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-csoport – neve: 2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidrociklohept[de]izokinolin-1-on.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazása

A találmány szerinti I általános képletű vegyületek gyógyászati hatással rendelkeznek; különösen 5-HT₃ szerotonin-receptor-antagonista hatásukkal tűnnek ki. Ennek alapján e vegyületek állatok, különösen emberek számos olyan kóros állapotának kezelésére alkalmazhatók, amelyek előidézésében az 5-HT₃ receptor szerepet játszik. Az I általános képletű vegyületek például hányás, gyomor-bél rendszeri zavarok, központi idegrendszeri (CNS) betegségek, így a kognitív (felismerési) funkciók betegségeinek, valamint gyógyszerdependencia, kardiovaszkuláris megbetegedések és fájdalom kezelésére alkalmazhatók.

E találmány céljainak szempontjából és különösen az igénypontok szempontjából lényeges, hogy a „hányás” jelentése szélesebb körű, mint annak közönséges, szó szerinti definíciója, és nemcsak magát a hányást, hanem a hányingert és az öklendezést is magában foglalja. Ezt a hányást előidézheti kemoterápiás vagy citotoxikus hatóanyagok adagolása vagy besugárzás a rák kezelése során, vagy lehet sebészeti beavatkozások, altatás következménye vagy utazási betegség kísérője (amit járművön, repülőgépen vagy hajón történő utazás válthat ki). A találmány szerinti vegyületek antiemetikus (hányásgátló) hatással rendelkeznek, és különösen értékesen használhatók rákos betegek citotoxikus gyógyszerhatóanyagokkal vagy besugárzással végzett kezelése következtében fellépő hányás kezelésére (és különösen megelőzésére). Ilyen citotoxikus hatóanyagok például: a platinatartalmú rákellenes szerek, például a ciszplatin (cisz-diamin-diklór-platina), valamint a platinát nem tartalmazó rákellenes hatóanyagok, így a ciklofoszfamid (citoxin), vinkrisztin (leukrisztin), prokarbazin (N-(1-metil-etil)-4-[(2-metil-hidrazino)-metil]-benzamid), metotrexát, fluorouracil, mekloretamin-hidroklorid [kémiailag 2-klór-N-(2-klór-etil)-N-metil-etán-amin-hidroklorid], doxorubicin, adriamicin, daktinomicin (aktinomicin-D), citarabin, karmusztin, dakkarbazin, valamint más, a J. of Clinical Oncology, 7, 1143 (1989) irodalmi helyen felsorolt anyagok.

A találmány szerinti vegyületek továbbá operációt követő hányinger és hányás, valamint utazási betegségek és minden, a fentiekben felsorolt kóros állapot kezelésére alkalmasak lehetnek.

Az I általános képletű vegyületek gyomor-bél rendszeri (például a gyomor-nyelőcső, valamint a vékony- és vastagbél) betegségek kezelésére is felhasználhatók. A találmány szerinti vegyületek konkrétan például diszpepszia (beleértve a nem fekélyes diszpepsziát), gyomor pangás, peptikus fekély, nyelőcső- visszafolyás, puffadás, epevisszafolyással járó gyomorgyulladás, ál-elzáródásos tünetcsoport, ingerlékeny vastagbél tünetcsoportja (amely krónikus székrekedést vagy hasmenést idézhet elő), diverticulumbetegség, az epehólyag mozgáshiánya (amely az Oddi-záróizom működési hiá-

nyát és „iszapot” vagy mikroszkopikus méretű kristályok kiválását okozhatja az epehólyagban), gyomor-petyhüdség (például diabetikus, operáció utáni vagy idiopátiás gyomorparézis), bélingerlékenységi tünetcsoport és késlekedő gyomorürülés kezelésére alkalmazhatók. A találmány szerinti vegyületek továbbá felhasználhatók rövid időtartamú prokinetikumokként a diagnosztikai céllal végzett radiológiai vizsgálatok és bélintubáció megkönnyítésére. E vegyületek a hasmenés, különösen kolera vagy karcinoid tünetcsoport által előidézett hasmenés kezelésére is alkalmazhatók.

Az I általános képletű vegyületek hasznosnak bizonyulnak a központi idegrendszer betegségeinek kezelésére. A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető CNS betegségek például a kognitív betegségek (a felismerés, helyzetfelismerés kóros zavarái), pszichózisok, szorongás/depresszió, valamint a megszállottsággal járó kényszeres viselkedési formák. A kognitív funkciók betegségeihez tartozik a figyelem és emlékezet hiánya (kiesése), az elmeengesség (beleértve az agykori, Alzheimer-típusú elmeengességet is), az agyi vérrellátás (keringés) elégtelensége és a Parkinson-betegség. A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető pszichózisok közé tartozik például a paranoia és a skizofrénia; a kezelhető szorongásos-depressziós állapotok, például az előzetesen (így sebészeti beavatkozás előtt vagy fogorvosi munka előtt) fellépő szorongás, depresszió, mániá; megszokást előidéző anyagok, például nikotin, alkohol, közönséges narkotikumok, kokain és más, abuzust előidéző hatóanyagok megvonása következtében fellépő görcsök és szorongás. Végül a megszállottsággal járó és kényszercelexkvési formák – például amelyek elhízást eredményeznek – is kezelhetők a találmány szerinti vegyületekkel.

Az I általános képletű vegyületekkel kezelhetők olyan keringési (kardiovaszkuláris) betegségek, amelyek kialakulásában a szerotonin szerepet játszik. Ilyen betegségek például a ritmuszavarok és a magas vérnyomás.

Nézetünk szerint a találmány szerinti vegyületek egyes káros idegtranszmissziós (idegingerület-átviteli) folyamatokat és/vagy értágulatot meggátolnak, s így a fájdalomérzés erősségét csökkentik. A találmány szerinti vegyületekkel kezelhető fájdalomérzések közé tartoznak például: a nyálábszerűen jelentkező fejfájás, a migrénes fejfájás, a háromszortatú ideg fájdalom és a zsigeri fájdalom, például az üreges zsigeri szervek abnormális tágulata által előidézett fájdalom.

A találmány szerinti vegyületek 5-HT₃ receptor-antagonista hatásának meghatározására felhasználható a patkány agykérgén végzett kötési vizsgálat, azaz egy olyan in vitro jóslási lehetőséget kínáló vizsgálat, amelynek útján egy vegyület 5-HT₃ receptorral szemben mutatott kötési affinitása igazolható. E módszert G. J. Kilpatrick és munkatársai írták le [Nature, 330, 24 (1987)]. E vizsgálat találmány szerinti vegyületek tesztelésére végzett módosítását és eredményeinket a 11. példában részletezzük. Az I általános képletű vegyületek e vizsgálat során az 5-HT₃ receptor iránt affinitást mutattak.

Az 5-HT₃ antagonistá hatás in vivo meghatározására elfogadott vizsgálati módszer a von Bezold–Jarisch-

próba, amelynek során altatott patkányokon a von Bezold–Jarisch-reflexet mérjük. E módszer Butler és munkatársai általi leírása megtalálható például a következő helyeken: Brit. J. Pharmacol., 94, 397 (1988); J. Pharmacol. Exp. Ther., 248, 197 (1989); valamint Arch. Pharmacol., 326, 36 (1984). A találmány szerinti vegyületek a von Bezold–Jarisch vizsgálati módszer alkalmazása során hatásosnak bizonyultak. E módszer részletes leírását (azaz a találmány szerinti vegyületek vizsgálata céljából tett módosításokat) és eredményeinket a 14. példában részletezzük. Az I általános képletű vegyületek menyéten vizsgálva csökkentik a ciszplatin-előidézte hányást.

A ciszplatin előidézte hányás vizsgálata menyéteken elfogadott vizsgálati módszer az in vivo antiemetikus (hányásgátló) hatás meghatározására. A módszer leírása megtalálható például a következő helyeken: Costall és munkatársai: Neuropharmacology, 25, 959 (1986); valamint Miner és munkatársai: Brit. J. Pharmacol., 88, 487 (1986). Általános leírását és a kapott eredményeket a 13. példában részletezzük. Az I általános képletű vegyületek menyéten a ciszplatin által előidézett hányást csökkentik.

A találmány szerinti vegyületek antiemetikus sajátosságait platinatartalmú rákellenes hatóanyagok adagolásával kiváltott hányás gátlásában vizsgáltuk továbbá a Smith és munkatársai által leírt módszer módosításával is. E módszer leírása megtalálható például a következő helyeken: J. Pharm. Pharmacol., 41, 101 (1989); valamint Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 23, 61 (1979). E módszer alkalmazása során ciszplatin 3 mg/kg dózisban intravénásan adagoltunk vegyesnemű, nem éheztetett kutyáknak. A ciszplatin adagolása után 60 perccel intravénásan adagoltuk a vizsgálandó hatóanyagot konyhasóoldatban, 0,1 ml/kg térfogatban. Kutyákból álló kontrollcsoportban a ciszplatin után 60 perccel vizsgálandó hatóanyagot nem tartalmazó konyhasóoldatot adagoltunk. A kutyákat folyamatosan 5 órán át figyeltük, közben számoltuk a hányási epizódok számát és összevetettük a kontrollcsoportban megfigyelt hányási epizódok számára.

A találmány szerinti vegyületek gyomor-bél rendszeri betegségek kezelésére való alkalmasságát a gyomormozgásra kifejtett farmakológiai hatás vizsgálatával határoztuk meg; ehhez Droppelman és munkatársai módszerét alkalmaztuk [J. Pharmacol. Methods, 4, 227 (1980)], aminek során egy próbaétel ürülési sebességét patkányokon hasonlítottuk össze kontrollállatok ürülési sebességével. E módszer elfogadott vizsgálat a gyomor-bél rendszeri hatás in vivo meghatározására. E módszer alkalmazása során a találmány szerinti vegyületek hatásosnak bizonyultak, amint ezt a 12. példában kifejtjük.

A találmány szerinti vegyületek CNS-betegségek – például szorongás – kezelésére való alkalmazását Crealey és Goodwin elfogadott, kétrekeszes vizsgálati modelljén határoztuk meg. E módszert Kilfoil és munkatársai írták le a Neuropharmacology, 28, 901 (1989) irodalmi helyen. Röviden összefoglalva e módszer annak vizsgálatában áll, hogy egy adott vegyület csökkenti-e

egerek természetes szorongását fényesen megvilágított területeken. Ebben az elismert vizsgálati tesztben a találmány szerinti vegyületek hatásosak. Erre példát adunk meg a 15. példában.

A kogníciós (felismerési) készséget erősítő hatás az egereken megfigyelhető szoktatási/felismerést erősítő hatás vizsgálatával határozható meg. E módszert részletesen leírták Barnes és munkatársai [Br. J. Pharmacol., 98, 693P (1989)]. E vizsgálati eljárás során a fenti modellt alkalmaztuk idős egerek károsodott felismerési készsége (teljesítménye) javulásának a vizsgálatára. E vizsgálatunkat a 18. példában részletesen leírjuk. Az I általános képletű vegyületek e vizsgálat során növelték a kognitív készséget (felismerési teljesítményt).

Az abúzust előidéző hatóanyagok elvonása következtében fellépő szorongás oldását, azaz az anxiolitikus (szorongásoldó) hatást az egereken végzett „világos/sötét” szorongási próbában vizsgáltuk. Ennek az eljárásnak a során a fenti modellt alkalmaztuk alkohol, kokain vagy nikotin adagolása, majd hirtelen megvonása után fellépő szorongásra kifejtett anxiolitikus hatás vizsgálatára. Ennek részletes leírását a 17. példában közöljük. E vizsgálati módszer alkalmazása során az I általános képletű vegyületek a fenti hatóanyagok megvonása által előidézett szorongást képesek voltak hatásosan megfordítani.

Valamennyi fentebb említett, a találmány szerinti vegyületek hatásosságának meghatározására alkalmazott in vitro és in vivo módszert és más fentebb idézett dokumentumokat leírásunkba hivatkozásként beépítjük.

Összefoglalva tehát a találmány révén lehetővé válik módszer kialakítása olyan állapot kezelésére, amely 5-HT₃ receptorral összefüggő kóros állapotban szenved: ilyen kóros állapot például a hányás, gyomor-bél rendszeri zavarok, a központi idegrendszer betegségei, kardiovaszkuláris megbetegedések és fájdalom. E kezelési módszer abban áll, hogy egy ilyen állatnak egy I általános képletű vegyület terápiás szempontból hatásos mennyiségét adagoljuk. Az I általános képletű vegyületek emberkezelése szempontjából különösen értékesek.

Egy vegyület terápiás szempontból hatásos mennyisége az a mennyiség, amely egy kóros állapot, azaz a betegség kezelése szempontjából hatékony. Az adag pontos mennyisége széles tartományban változhat a konkrét, kezelésre szoruló állapot súlyosságától, az egyén korától, az egyén viszonylagos egészségi állapotától és egyéb tényezőktől függően. A terápiás szempontból hatásos mennyiség naponta körülbelül 0,000 001 mg/testtömegkg-tól (1 nanogramm/kg-tól, röviden 1 ng/kg-tól) körülbelül napi 10,0 mg/kg-ig változhat. A hatásos mennyiség előnyösen körülbelül napi 10 ng/kg-tól körülbelül napi 1,0 mg/kg-ig változik, különösen akkor, ha a vegyületet hányás ellen alkalmazzuk. Ennek alapján egy 70 kg testtömegű egyén esetében a terápiás szempontból hatásos mennyiség körülbelül napi 70 ng és 700 mg között, előnyösen körülbelül napi 700 ng és 70 mg között lehet.

Adagolás és gyógyászati készítmények

A találmány szerinti vegyületek bármely szokásos és elfogadható, ismert úton akár önmagukban, akár egy

másik találmány szerinti vegyülettel vagy más gyógyászati hatású szerrel kombinálva adagolhatók. A találmány szerinti vegyületeket általában gyógyászati készítmények alakjában, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal összekeverve orálisan vagy szisztémásan [például bőrön át, ornyálkahártyán át vagy végbélkúpban vagy parenterálisan (például intramuszkulárisan, intravénásan vagy szubkután úton)] adagoljuk. Így tehát a találmány szerinti vegyületek félszilárd, por alakú, aeroszol, oldat, szuszpenzió vagy más megfelelő készítmény formájában alkalmazhatók, amint ezt az alábbiakban részletesen kifejtjük.

Egy gyógyászati készítmény egy I általános képletű vegyületet – ahol minden egyes szubsztituens a fentiekben meghatározott – előnyösen gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyaggal kombinálva tartalmaz. E célra nem toxikus vivőanyagot alkalmazhatunk, amely elősegíti a találmány szerinti vegyület alkalmazását. E vivőanyag bármely szilárd, folyékony, félszilárd, gáz alakú (aeroszol esetében) vivőanyag lehet, amely általában a tapasztalt szakember rendelkezésére áll, s amely a hatóanyag hatását károsan nem befolyásolja.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítmények általában valamely találmány szerinti vegyület gyógyászati szempontból hatásos mennyiségét legalább egy vivőanyaggal keverve tartalmazzák. A formálás (gyógyszerforma) típusától, az adagolási egység méretétől, a vivőanyagok fajtájától és más tényezőktől függően – amelyek a tapasztalt szakember számára ismeretesek – a találmány szerinti vegyület mennyisége a készítményben széles határok között változhat. A végleg kialakított készítmény általában körülbelül 0,001 tömeg%-tól körülbelül 99,5 tömeg%-ig terjedő mennyiségben tartalmazza a találmány szerinti vegyületet, fennmaradó része vivőanyag vagy vivőanyagok. A hatóanyag koncentrációja előnyösen körülbelül 0,01 tömeg% és körülbelül 10,0 tömeg%, legelőnyösebben körülbelül 0,1 tömeg% és körülbelül 1,0 tömeg% között van, a készítmény fennmaradó része alkalmas vivőanyag (vagy vivőanyagok).

A gyógyászati készítmények előállítása céljából szilárd, félszilárd, folyékony vagy gáz alakú, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagot alkalmazhatunk. A gyógyászati készítmények tabletták, pilulák, kapszulák, porok, késleltetett felszabadulást biztosító gyógyszerformák, oldatok, szuszpenziók, elixírek és aeroszolak lehetnek. Szilárd, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagként például keményítő, cellulóz, talkum, glükóz, laktóz, szacharóz, zselatin, maláta, rizs, liszt, szilikagél, magnézium-sztearát, nátrium-sztearát, glicerín-monosztearát, nátrium-klorid, sovány tejpor alkalmazhatók. Folyékony és félszilárd vivőanyagokként például víz, etanol, glicerín, propilén-glikol, különböző olajok – például petróleumból származó olajok, növényi, állati vagy szintetikus eredetű olajok, például mogyoróolaj, szójaolaj, ásványolaj, szezámolaj – használhatók. Folyékony vivőanyagként előnyösen alkalmazhatunk vizet, konyhasóoldatot, vizes dextrózoldatot és glikolokat, különösen befecskendezhető oldatok céljára. Gyakran használhatunk komprimált gázokat a ható-

anyag aeroszol alakjában történő kibocsátására. Inert gázként erre a célra például nitrogén, szén-dioxid, dinitrogén-oxid alkalmazható. További, célszerűen alkalmazható, gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagok és formálásuk megtalálható a „Remington's Pharmaceutical Sciences” című kézikönyvben (szerkesztő: E. W. Martin).

A gyógyászati készítményt előnyösen az adagolási egység alakjában alkalmazzuk folyamatos kezelés során, vagy az adagolási egység alakjában tetszőleges időpontban, ha ezt konkrétan a tünetek enyhítése igényli.

A jelenleg előnyösnek tartott vegyületek

Jóllehet a találmány legszélesebb körű definícióját az I általános képletű vegyületek jelentik, ahol minden egyes n, p, valamint R¹, R³, R⁴, u, x és y a legszélesebb körben definiált, egyes I általános képletű vegyületek előnyösek. Így például előnyösek azok az I általános képletű vegyületek, amelyekben: p értéke 0 vagy 1, n értéke 1 vagy 2, R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkoxi csoport, és ha R³ magában foglal valamely R⁴ csoportot, akkor ez rövid szénláncú alkilcsoport, vagy R³ jelentése valamely fentebb konkrétan definiált, további szubsztituenseket nem tartalmazó, biciklusos szubsztituens. Az I általános képletű vegyületek ezen alcsoportjából kiemelkedően figyelemreméltók azok a vegyületek, amelyekben p értéke 0, a szaggatott vonal kémiai kötést jelent, és ha R³ szubsztituens R⁴ csoportot tartalmaz, akkor ez metilcsoport; különösen előnyös vegyületek ezek közül azok az anyagok, amelyekben R³ jelentése: 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-, 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-, endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-, endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-, Exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il- vagy endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoport. E csoportok alkalmazását a 4. és 5. példákban mutatjuk be.

Az I általános képletű vegyületek egy másik, különösen érdekes alcsoportját képviselik olyan anyagok, amelyekben: n értéke 1 vagy 2, p értéke 0, a szaggatott vonal 2 hidrogénatomot jelent, és ha az R³ szubsztituensként R⁴ csoportot tartalmaz, akkor ez metilcsoport, vagy R³ jelentése a fentiekben konkrétan meghatározott, további szubsztituenseket nem tartalmazó biciklusos szubsztituens. Ezek közül különösen előnyösek azok a vegyületek, ahol R³ jelentése:

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

E vegyületeket a 7. példában részletesen leírt eljárással állíthatjuk elő.

Az I általános képletű vegyületeknek egy további, különös figyelmet érdemlő alcsoportját alkotják azok a vegyületek, amelyekben: p értéke 0, 1 vagy 2 (különösen, ahol p értéke 0), n értéke 3, R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkoxics csoport, és ha az R³-csoportban R⁴ csoport szerepel, akkor ez rövid szénlán-

cú alkilcsoport (különösen metilcsoport), vagy R³ a fentiekben konkrétan meghatározott, további szubsztituenseket nem tartalmazó, biciklusos szubsztituens. E vegyületek közül különös figyelmet érdemelnek azok az anyagok, amelyekben a szaggatott vonal kettős kötést jelent, különösen azok, ahol R³ jelentése:

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

Ezen alcsoportra jellemző vegyületek leírása a 6. példában részletesen megtalálható.

Nyilvánvaló, hogy a fentebb említett, különösen figyelemreméltó alcsoportok tagjai különösen kedvezően alkalmazhatók a találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítményekben és a kezelési módszerek megvalósításában.

Eljárások a találmány szerinti vegyületek előállítására

Az I általános képletű vegyületek különböző módszerekkel állíthatók elő. A különböző szintézisek irányait az Ia általános képletbe rajzolt számozott, szaggatott vonalak mutatják, amelyek szkatematikusan jelzik a reakciók helyeit. Az alábbi táblázat rövid áttekintést ad a különböző módszerekről, amelyeket az alábbiakban részletesebben kifejtünk. A táblázat utolsó oszlopában a zárójelben látható betűszimbólumok az eljárási igénypontokban feltüntetett, megfelelő lépésekre vonatkoznak.

A szintézis iránya	Módszer	Lépés
1.	Hidrogénezés	(b)
2.	Formilezés	(a)
3.	N-oxidáció	(c)
4.	Az R ¹ szubsztituens kialakítása	(d)
5.*	Sóképzés	(iv)
6.*	Szabad bázis felszabadítása	(i)
7.*	Optikailag aktív reaktánsokkal végzett reakciólépések	(iii)
8.*	Diasztereomerek elkülönítése	(ii)

* Ezeket az Ia képlet nem tünteti fel.

Ennek megfelelően az I általános képletű vegyületek előállítása egy vagy több alábbi lépésből áll:

- 50 (a) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, ahol a szaggatott vonal kémiai (vegyérték-) kötést jelent, egy II általános képletű vegyületet – ahol n, p, R¹ és R³ jelentése a fentiekben meghatározott – erős bázis jelenlétében formilezőszerrel reagáltunk; vagy
- 55 (b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására, ahol a szaggatott vonal két hidrogénatomot jelent, egy olyan I általános képletű vegyületben, ahol a szaggatott vonal kémiai (vegyérték-) kötést jelent, a kettős kötést redukáljuk; vagy
- 60

- (c) egy I általános képletű vegyületet oxidálva előállítjuk a megfelelő, az R³-csoportot N-oxid alakjában tartalmazó I általános képletű vegyületet; vagy
- (d) az R¹ helyén hidroxilcsoportot tartalmazó I általános képletű vegyület előállítására valamely R¹ helyén alkoxicsoportot tartalmazó vegyületet dezalkilezünk, illetőleg R¹ helyén benzil-oxi-csoportot tartalmazó I általános képletű vegyületet debenzilezünk;

és kívánt esetben

- (i) egy kapott I általános képletű vegyület sóját a megfelelő szabad bázissá alakítjuk; vagy
- (ii) egy kapott I általános képletű vegyület izomerjeiből vagy diasztereomerjeiből álló elegyből az egyes izomereket, illetőleg diasztereomereket elkülönítjük; vagy
- (iii) a fenti (a)–(d) lépések bármelyikét optikailag aktív reaktánsokkal hajtjuk végre; és/vagy
- (iv) egy kapott I általános képletű bázist savaddíciós sóvá alakítunk.

A formilezési lépéssel az I általános képletű vegyületeket az A) reakcióvázlatban bemutatott módon állítjuk elő. Az A) reakcióvázlatban

X jelentése hidroxilcsoport, –OR általános képletű csoport, amelyben R alkilcsoportot jelent, vagy halogénatom; és

n, p, R¹ és R³ jelentése ugyanaz, mint az I általános képletben.

A) reakcióvázlat, 1. lépés

A találmány szerinti eljárás 1. lépésében a III általános képletű kondenzált gyűrűs biciklusos savat, észtert vagy halogenidet megfelelő aminnal reagáltatva jutunk a II általános képletű megfelelő amidhoz. A III általános képletű vegyületek és az R³NH₂ általános képletű aminok általában ismertek, kereskedelmi forgalomból beszerezhetők vagy a jártas szakember számára rendelkezésre álló módszerekkel előállíthatók. Így például azokat a III általános képletű vegyületeket, ahol X hidroxilcsoportot jelent, p értéke 1, R¹ jelentése metoxi-csoport (különösen a savcsoporthoz képest meta-helyzetben), n értéke 1 vagy 2, Löwenthal és munkatársai közölték (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I., 1976, 944). A szubsztituátlan vegyületek (ahol p és q értéke 0, és n értéke 1, 2 vagy 3) könnyen megkaphatók, vagy ismert módszerekkel előállíthatók. Egyéb kiinduló anyagok, amelyek felhasználhatók a találmány szerinti vegyületek előállítására, a kereskedelmi forgalomból beszerezhető 1-ciano-4-alkoxi-naftalinok és 1-ciano-2-alkoxi-naftalinok, amelyek hidrolizálhatók, majd olyan, megfelelő III általános képletű kiinduló savakká redukálhatók, ahol X hidroxilcsoportot, R¹ 4-alkoxi- vagy 2-alkoxicsoportot jelent, és n értéke 2. A halogénnel szubsztituált tetralonok jól ismertek, és o-halogén-γ-fenil-vajsavakból előállíthatók. E tetralonok alkálifém-[tetrahidrido-borát]-okkal, például nátrium- vagy lítium-[tetrahidrido-borát] segítségével a megfelelő alkohollá redukálhatók [lásd a X általános képletet a B) reakcióvázlatban], savvá alakíthatók, lakton formában reagáltathatók az R³NH₂ aminnal, s így az alábbiakban ismertetett B) reakcióvázlatban bemutatott módon egy II általános képletű amidhoz jutunk. E lépésben alkalmaz-

ható R³NH₂ általános képletű aminok R³ csoportja ugyanazt jelenti, mint az I képletben. Különösen célszerű olyan aminok alkalmazása, ahol az R³ jelentése:

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

Az 1. lépést az amidképzés szempontjából standard reakciókörülmények között hajtjuk végre. Általában úgy járunk el, hogy az amin közömbös (inert) szerves oldószerral készült oldatát normál körülmények között [lásd: March: Advanced Organic Chemistry, 3. kiadás, 370–376. oldal (1985)] visszük reakcióba. Különösen jól alkalmazható az a módszer, amely szerint az amint dimetil-alumínium-amin (Me₂AlNHR³) alakjában reagáltatjuk egy III általános képletű alkil-észterrel, ahol X rövid szénláncú alkoxicsoportot, például etoxicsoportot jelent. Közömbös szerves oldószerként például toluolt vagy diklór-etánt alkalmazhatunk; a reakciót enyhe körülmények között, például környezeti nyomáson és a környezetinél alacsonyabb hőmérsékleten, előnyösen körülbelül –10 °C és körülbelül 20 °C közötti hőmérséklet-tartományban valósítjuk meg. A reakció általában néhány óra alatt teljessé válik.

A) reakcióvázlat, 2. lépés

E lépésben az új, II általános képletű közbenső amidtermékeket erős bázis jelenlétében formilezőszerrel reagáltatjuk. E reakciót inert, éter típusú oldószemben, például dietil-éterben, dimetoxi-etánban vagy tetrahydrofuranban (THF) végezzük; legkedvezőbben alkalmazható a THF. Formilezőszerként e reakcióban bármely olyan vegyületet alkalmazhatunk, amelynek segítségével egy II általános képletű amidba a –CH=O formilcsoportot bevezethetjük: e célra különösen alkalmasak a dialkil-formamidok, például a DMF vagy a dietil-formamid, vagy valamilyen N-aril-N-alkil-formamid, például az N-fenil-N-metil-formamid. A formilezőszoert a II általános képletű amidhoz képest általában moláris feleslegben, például körülbelül 1,1-től körülbelül 5,0-ig terjedő arányban előnyösen 1,5–2,5 arányban alkalmazzuk. E reakcióban erős bázisként alkalmazhatunk olyan anyagokat, amelyek elősegítik a reakció előrehaladását, ilyenek például a megfelelő alkil-lítium-vegyületek vagy valamilyen Grignard-reagens. Különösen alkalmas az n-butillítium, mert könnyen beszerezhető. E reakciót általában közömbös gáz (például argon) alatt végezzük, hogy az alkil-lítium oxidációját megakadályozzuk. Általában körülbelül –70 °C és környezeti hőmérséklet közötti hőmérsékleten, előnyösen körülbelül –20 °C és körülbelül 0 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk, mert nézetünk szerint az e lépésben kialakuló intermedier anionok ezen az alacsony hőmérsékleten stabilisak.

A) reakcióvázlat, 3. lépés

E lépésben a kettős kötést [amelyet az I képletben a szaggatott vonal ábrázol és konkrétan az A) reakcióvázlatban bemutatott IA általános képlet szemléltet], hidrogénezéssel redukáljuk. E reakció a standard hidro-

génező körülmények között, a standard hidrogénező katalizátor alkalmazásával körülbelül atmoszferyomástól körülbelül 13 800 kPa-ig terjedő nyomásokon, a környezeti hőmérséklet és körülbelül 100 °C közötti hőmérséklet-tartományban megy végbe. A hidrogénező reakciót megfelelő poláris, szerves oldószerben, például etanolban, DMF-ban, ecetsavban, etil-acetátban, tetrahydrofuranban, toluolban hajtjuk végre.

Jóllehet standard katalizátort (például alumínium-oxidra lecsapott ródiomot) használhatunk, különösen jól alkalmazható katalizátor a 20%-os csontszenes palládium-hidroxid, 10%-os csontszenes palládium, az Aldrich cég Pearlman-katalizátora (50% vizet és 20% palládiumot tartalmazó katalizátor) vagy a bárium-szulfátra lecsapott palládium. A redukció néhány órától két vagy több napig terjedő idő alatt végbemegy; ez az időtartam az alkalmazott katalizátortól, nyomástól, oldószertől és hőmérséklettől függ. Ha például 70%-os perklórsavat tartalmazó ecetsavat és 20%-os csontszenes palládium-hidroxidot alkalmazunk, akkor a redukció körülbelül 24 óra alatt, körülbelül 345 kPa nyomáson, körülbelül 85 °C hőmérsékleten, körülbelül 24 óra alatt teljessé válik.

A redukálható vegyületet szabad bázis vagy a fentebb említett valamilyen savaddíciós só – különösen hidroklorid, hidrobromid, kámforsulfonát vagy acetát – alakjában alkalmazhatjuk. Ha optikailag aktív savat alkalmazunk, akkor gyakran elérhetjük főként az egyik izomer képződését.

Izomerek előállítása

Az I általános képletből nyilvánvaló, hogy egyes találmány szerinti vegyületek legalább egy vagy két aszimmetrikus szénatomot (királis centrumot) tartalmazhatnak. Ha a 3-as és 3a-helyzetű szénatomok közötti szaggatott vonal kémiai kötést jelent, akkor az I általános képletű vegyületek az R³ szubsztituensben aszimmetrikus szénatomot tartalmazhatnak a 3'- vagy 4'-helyzetben (amelyek a 2-es helyzetű gyűrűs nitrogénatomhoz kapcsolódnak).

Egyes R³ szubsztituensek, például az 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-, endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-, exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il- és az endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il szubsztituensek aszimmetrikus szénatomot (királis centrumot) nem tartalmaznak. Ezért azok az I általános képletű vegyületek, amelyek akirális R³ szubsztituens tartalmaznak és 3-, valamint 3a-helyzetű szénatomjaik között kettős kötés van, akirális vegyületek.

Ha a 3- és 3a-helyzetű szénatomok közötti szaggatott vonal két hidrogénatomot jelent, akkor az I általános képletű vegyületek legalább egy aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak: ez a 3a számmal jelölt szénatom. Ha R³ királis szubsztituens, akkor ez esetben az I általános képletű vegyületek két aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak.

Azok az I általános képletű vegyületek, amelyekben egy aszimmetrikus szénatom van jelen, két enantiomer formában létezhetnek, amelyeket a Cahn és munkatársai által felállított szabályok szerint (R) és (S) formának nevezünk.

Az enantiomerek rezolválására számos alkalmas módszer áll rendelkezésre, a módszerek előnyös volta az enantiomerekből származó diasztereomer vegyületek előállításától függ. Jóllehet a rezolválás elvégezhető az I általános képletű vegyületekből és diasztereomer komplexekből származó kovalens diasztereomer vegyületekkel, az előnyös diasztereomer vegyületek disszociációra képesek. A kovalens diasztereomereket általában kromatográfiával különítjük el, előnyösen azonban olyan elkülönítési/rezolválási módszerek alkalmazhatók, amelyek oldhatósági különbségeken alapulnak.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös megvalósítási módja szerint az egy aszimmetrikus szénatomot tartalmazó I általános képletű vegyületek optikai izomerjeit úgy különítjük el, hogy a racém (R,S) szubsztrátumból optikailag aktív savval kristályos diasztereomer sókat alakítunk ki. Az I általános képletű vegyületek enantiomerjeivel disszociáló sókat alkotó rezolválószerrel például: a borkősav, o-nitro-tartranilsav, mandulasav, almasav, 2-fenoxi-propionsav, hidratopiasav, 2-aril-propionsavak és a kámforsulfonsav. Alkalmazhatunk szelektív kristályosítást, közvetlen kristályosítást vagy kromatográfiás módszert. Az I általános képletű enantiomerek előállítására alkalmazható rezolválási módszerek leírása megtalálható a következő helyen: J. J. A. Collet és munkatársai: „Enantiomerek, racemátok és rezolválási módszerek” (angolul), John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Azok az I általános képletű vegyületek, amelyek két aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, összesen négy diasztereomer vegyület alakjában lehetnek, mivel az első aszimmetrikus szénatom, és ugyanígy a második is R vagy S konfigurációjú lehet. Így például a (3aR,3'R) molekula a (3aS,3'S) vegyület tükörképe, azaz ezek enantiomerek. A (3aS,3'R) vegyület a (3aR,3'S) vegyület enantiomerje. Az enantiomerek két párja egymással diasztereomer kapcsolatban áll, azaz nem enantiomer párok. Mivel enantiomerek, a (3aR,3'R) vegyület és a (3aS,3'S) vegyület fizikai sajátságai azonosak, kivéve, hogy azonos mennyiségek a polarizált fény síkját ellentétes irányban ugyanúgy forgatják el. Továbbá más optikailag aktív vegyületekkel különböző sebességgel reagálnak.

Egy diasztereomer pár enantiomerjeinek sajátságai azonban nem azonosak a másik diasztereomer pár tulajdonságaival. Más szavakkal kifejezve a (3aS,3'S) vegyület fizikai sajátságai különböznek a (3aR,3'S) és a (3aS,3'R) vegyület sajátságaitól. Olvadáspontjuk, forráspontjuk, oldékonyságuk, reakcióképességük és más tulajdonságaik eltérők.

Mivel a nem enantiomer pároknak – amelyek diasztereomerekből állnak – olvadáspontja, forráspontja és oldékonysága különböző, e párok a szokásos módszerekkel könnyen elkülöníthetők (elválaszthatók). Ilyen módszer például a sóképzés, amely lehetővé teszi, hogy az oldhatóság különbségére alapozott kristályosítási eljárást alkalmazzunk. Azok a szabad bázisok és sók, amelyek diasztereomerek alakjában vannak, kromatográfiás eljárással is szétválaszthatók. Mivel a diasztereomerek fizikai sajátságai különbözők, ehhez nem szüksé-

ges optikailag aktív reagensek – például rezolválószerek – alkalmazása. Sóképzés céljára valamennyi, fentebb felsorolt sóképző sav felhasználható, amennyiben kristályos sókat képez. A kromatográfiás rezolválás különös előnye, hogy általában mindkét diasztereomer terméket igen nagy tisztasággal eredményezi. A diasztereomerek elkülönítésére a preparatív kromatográfia bármilyen típusa alkalmazható (a gravitáción alapuló oszlopkromatográfia, vékonyréteg-kromatográfia, száraz oszloppal végzett kromatográfia, valamint a nagy nyomású és közepes nyomású folyadékkromatográfia). E módszerek részletes, konkrét leírása található a következő helyen: J. J. A. Collet és munkatársai: „Enantiomerek, racémátok és rezolválási módszerek” (angolul), John Wiley & Sons, Inc., 5. fejezet (1981).

A két enantiomer pár elkülönítése után az egyes párok az enantiomerek elválasztására általánosan alkalmazott módszerekkel rezolválhatók az enantiomerekre, például közvetlen kristályosítással végzett rezolválással, amely az enantiomerek túltelített oldatban különböző sebességgel végbemenő, közvetlen kristályosodásán alapszik, a racémához képest. Eljárhatunk azonban úgy is, hogy rezolválószert és frakcionált kristályosítást alkalmazunk, ahogyan ezt a fentiekben az egy aszimmetrikus szénatomot tartalmazó I általános képletű vegyületek esetére leírtuk.

A találmány szerinti eljárás egy másik megvalósítási módja értelmében optikailag aktív reakciópartnereket is alkalmazhatunk. Így például az R^3NH_2 általános képletű (R) vagy (S) konfigurációjú aminok alkalmazásával (ahol R^3 jelentése a fentiekben meghatározott), előállíthatjuk a II általános képletű vegyületek egyedi izomerjeit, amelyek átalakíthatók az IA vagy IB általános képletű egyedi izomerekké. Ezt az alábbiakban az IA. (2) és 2A. példákban mutatjuk be a II általános képletű amidok esetére és a 4A. (2), valamint 5A., C., D. példákban az I általános képletű vegyületek esetére, valamint a 7. példában az IB általános képletű vegyületek esetére.

Az I általános képletű vegyületek királis centrumainak térbeli konfigurációja cirkuláris dikroizmussal, előnyösen egykristályon végzett röntgenanalízissel asszignálható.

További előállítási módszerek

A területen jártas szakember számára könnyen átlátható, hogy az I általános képletű vegyületek savaddíciós sók vagy a megfelelő szabad bázisok alakjában állíthatók elő. Ha savaddíciós sót állítunk elő, akkor ez megfelelő bázissal – például ammónium-hidroxid-oldattal, nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal – kezelve a szabad bázissá alakítható. Ha egy szabad bázist valamilyen savaddíciós sójává kívánunk átalakítani, akkor a szabad bázist a korábban már leírt, megfelelő szerves vagy szervetlen savval reagáltatjuk. Világos továbbá, hogy a találmány szerinti I általános képletű vegyületek N-oxidjait (azaz az R^3 csoport gyűrűs aminrészének N-oxidjait) ismert módon állíthatjuk elő úgy, hogy egy I általános képletű vegyületet oxidálószerrel – például trifluor-perecetsavval, permaleinsavval, perbenzoesavval, perecetsavval vagy 3-klór-peroxi-benzoesavval – reagál-

tatunk. 3-klór-peroxi-benzoesav alkalmazása során az oxidációt hűtés közben inert, szerves oldószerben – például valamilyen halogénezett szénhidrogénben, így diklór-metánban – végezzük. Az oxidáció kedvező végrehajtása céljából az I általános képletű vegyületet előnyösen szabad bázis alakjában használjuk.

Olyan I általános képletű vegyületek, ahol R^1 hidroxilcsoportot jelent, ismert módon más R^1 szubsztituenseket tartalmazó I általános képletű vegyületekké alakíthatók.

Olyan I általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 hidroxilcsoportot jelent, előállíthatók olyan I általános képletű vegyületekből, amelyekben R^1 jelentése alkoxi-, illetve benzil-oxi-csoport: ez esetben dezalkilizést vagy debenzilezést végzünk.

A dezalkilizést előnyösen az alkil-aril-éter hasításával végezzük, amit célszerűen hidrogén-jodiddal vagy hidrogén-bromiddal érhetünk el. E hasítási reakcióra célszerűen alkalmazhatók Lewis-savak, így bór-trifluorid, bór-triklorid, bór-tribromid vagy alumínium-klorid vagy vízmentes szulfonsavak és Grignard-reagensek is. Amennyiben hidrogén-bromidot vagy -jodidot alkalmazunk, akkor a reakciót általában az alkil-aril-éter-származék savaddíciós sójával hajtjuk végre, és a hasításra használt szert feleslegben, oldószer nélkül, magasabb hőmérsékleten, például $40^\circ C$ és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten alkalmazzuk. E reakció előnyösen $60-95^\circ C$ hőmérséklet-tartományban játszhatjuk le.

A debenzilezést hidrogénezéssel végezzük, szobahőmérsékleten, palládium-, platina- vagy ródiumpatalizátor jelenlétében, a benzil-aril-éter inert oldószeres oldatában. A katalizátort legtöbbször szűrővel távolítjuk el és regenerálás után ismételtelen használjuk.

A fentebb elmondottak értelmében a találmány szerinti, gyógyászati szempontból hatásos vegyületeket konkrétan úgy állítjuk elő, hogy

(1) egy II általános képletű amidot erős bázis jelenlétében formilezőszerrel reagáltatva egy IA általános képletű vegyülethez jutunk;

(2) egy IA általános képletű vegyület hidrogénezésével egy IB általános képletű vegyületet kapunk;

(3) egy I általános képletű vegyület valamilyen savaddíciós sóját a megfelelő szabad bázissá alakítjuk;

(4) egy I általános képletű vegyület szabad bázisformáját a megfelelő, gyógyászati szempontból elfogadható sóvá alakítjuk;

(5) egy I általános képletű vegyületet oxidálva a megfelelő, az R^3 komponenst N-oxid alakjában tartalmazó I általános képletű vegyülethez jutunk; vagy

(6) egy I általános képletű vegyület izomerjeinek keverékéből az egyik izomert elkülönítjük.

A fenti eljárásokban említett I, IA, IB és II általános képletű vegyületekben n, p, R^1 , R^3 , R^4 , u, x és y jelentése a fentiekben meghatározott, legszélesebb körű.

A találmányt az alábbi nem korlátozó jellegű példákban részletesen ismertetjük.

Közbenső termékek előállítása

A. Ez az előállítási mód általánosan alkalmazható II általános képletű vegyületek előállítására (különösen azokra, amelyekben p jelentése 0), amely vegyületek a

találmány szerinti I általános képletű vegyületek előállításának hasznos közbelső termékei. Amint a B) reakcióvázlatból látható, ez az eljárás három lépésből áll.

Jóllehet ez a háromlépéses szintézis felhasználható olyan II általános képletű vegyületek előállítására (s így I általános képletű vegyületek előállítására), amelyekben p, n, R¹ és R³ definíciója a legszélesebb értelmű, mégis különösen alkalmas olyan II általános képletű vegyületek kialakítására, ahol n értéke 3, és p értéke 0.

Ezen eljárás 1. lépésében egy X általános képletű alkoholt erős bázissal – például valamilyen alkil-lítiummal, így n-butil-lítiummal – magasabb hőmérsékleten reagáltatva aniont képezünk. E reakciót megfelelő inert szerves oldószerben – például valamilyen alkánban, így hexánban – általában a reakcióelegy forráspontján a közbelső anion kialakításához elegendő időtartammal hajtjuk végre. Ezt követően a reakcióelegyen át szén-dioxidot buborékoltatunk a reakció teljes végmeneteléig (ez körülbelül 5 órát vesz igénybe), s így a XI általános képletű laktont kapjuk.

Az eljárás 2. lépésében a fenti laktont a fentiekben részletezett körülmények között [tehát ugyanúgy, mint ahogyan az A) reakcióvázlat értelmében egy III általános képletű észterből amidot képezünk], R³NH₂ általános képletű aminnal reagáltatjuk.

Az eljárás 3. lépésében az így kapott hidroxia-midot standard redukciós (hidrogénező) körülmények között a szokásos katalizátor, például 20%-os csontszén-paládium-hidroxid jelenlétében redukáljuk (hidrogénezük) a megfelelő II általános képletű vegyületté.

B. 2,6,7,8,9a-Hexahidrociklohept[cd]izobenzofurán-2-on (XI általános képletű vegyület, amelyben n értéke 3, és p értéke 0) előállítása

(1) 4,03 g (31,9 mmol) 5,6,7,8-tetrahidro-9H-benzocikloheptán-9-ol 100 ml hexánnal készült, visszafolytató hűtő alatt forralt oldatához 5 perc alatt 32 ml 2,5 molos hexános n-butil-lítium-oldatot (80,0 mmol) csepegtetünk, utána a reakcióelegyet 20 órán át visszafolytató hűtő alatt forraljuk keverés közben, majd 10 °C-ra hűtjük és 5 órán át száraz szén-dioxidot buborékoltatunk át az elegyen, miközben fehér csapadék különül el. A reakcióelegyet 100 ml vízzel hígítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A vizes oldat pH-értékét tömény sósav hozzáadásával keverés és jeges vízzel való hűtés közben 2,0-ra állítjuk. A kapott csapadékot szűrjük és hexánból átkristályosítjuk. Így a B. lépés cím szerinti vegyületét 2,63 g hozammal kapjuk, olvadáspontja 84–85 °C.

(2)–(3). E lépések részletes leírását lásd a 3. példában.

1. példa

II általános képletű vegyületek előállítása, ahol n értéke 1

A. N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-4-indán-karboxamid (II általános képletű vegyület, amelyben n értéke 1, p értéke 0, és R³ jelentése 1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il-csoport) előállítása

4-Indánkarbonsav-etil-észterből [III általános képletű vegyület, ahol X jelentése etoxicsoport; lásd az A) reakcióvázlat 1. lépését]:

(1) 1,51 g (12 mmol) (RS)-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán és 20 ml toluol oldatát keverés közben 12 mmol trimetil-alumínium 6 ml toluollal készült oldatához csepegtetjük olyan ütemben, hogy a hőmérséklet 10 °C fölé ne emelkedjék, majd a reakcióelegyet 30 percig keverjük és utána 2,16 g (11,3 mmol) 4-indánkarbonsav-etil-észter és 20 ml toluol oldatát adagoljuk hozzá. Ezután a reakcióelegyet visszafolytató hűtő alatt 16 órán át forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük és 20 ml 10%-os vizes sósavoldathoz adjuk 0 °C hőmérsékleten. Elválás után a vizes réteget 10 N vizes nátronlúggal lúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes kálium-karbonáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 2,42 g (79%) fehér, szilárd anyagot kapunk, amelynek egy részét etil-acetáttól átkristályosítva tiszta (RS)-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-4-indán-karboxamidot kapunk, olvadáspontja: 158–158,5 °C.

Elemzés a C₁₇H₂₂N₂O összegképlet alapján:

számított: C 75,52, H 8,20, N 10,36;

talált: C 75,95, H 8,22, N 10,50%.

(2) A fenti A. (1)-ben leírt eljárást követve, azonban az (RS) keverék helyett (S)- vagy (R)-3-amino-1-azabicyklo[2.2.2]oktánt alkalmazva (S)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-4-indánkarboxamidot – hozama 60%, olvadáspontja: 159–160 °C, [α]_D²⁰ = –47,5° (c=0,4, kloroformban), illetve (R)-N-(1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-il)-4-indánkarboxamidot kapunk.

B. További II általános képletű 4-indánkarboxamid származékok előállítása, ahol n értéke 1, és R³ valamilyen más szubsztituens

E példa A. (1) eljárását követve, azonban az (RS)-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán helyett sorrendben 4-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktánt, endo-3-amino-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]nonánt, endo-3-amino-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]oktánt, exo-3-amino-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]oktánt vagy endo-4-amino-1-aza-biciklo[3.3.1]nonánt alkalmazva az alábbi II általános képletű vegyületekhez jutunk (a fenti sorrendnek megfelelően):

40 N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il)-4-indánkarboxamid, N-(endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il)-4-indánkarboxamid, N-(endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-4-indánkarboxamid, 45 N-(exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-4-indánkarboxamid, illetve N-(endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il)-4-indánkarboxamid.

50 C. 5-Metoxi-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-4-indánkarboxamid előállítása

Az e példa A. (1)-ben vagy A. (2)-ben leírt eljárást követve, azonban 4-indánkarbonsav-etil-észter helyett 5-metoxi-4-indánkarbonsav-etil-észtert alkalmazva (RS)-5-metoxi-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-4-indánkarboxamidhoz, illetve ennek (S)- vagy (R)-izomerjéhez jutunk.

2. példa

II általános képletű vegyületek előállítása, ahol n értéke 2

A. (S)-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamid [II általános képletű vegyület, amelyben n értéke 2, p és q értéke 0, és R³ jelentése (S)-1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport] előállítása

5,6,7,8-Tetrahydro-1-naftalinkarbonsavból [III általános képletű vegyület, ahol X hidroxilcsoportot jelent, lásd az A) reakcióvázlat 1. lépését]:

2,06 g (11,7 mmol) 5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarbonsav [J. Org. Chem., 51, 5452 (1986)], 1 ml (11,7 mmol) oxalil-klorid, 0,1 ml dimetil-formamid (DMF) és 20 ml diklór-metán elegyét szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot 20 ml diklór-metánban oldjuk, és az így kapott oldatot 0 °C hőmérsékleten 20 ml diklór-metánban oldott 1,48 g (11,7 mmol) (S)-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktánhoz csepegtetjük. Az oldatot szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk, a maradékot vízben oldjuk, etil-acetáttal mossuk. A vizes fázist ammónium-hidroxiddal lúgosítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes kálium-karbonáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 2,75 g fehér, kristályos terméket kapunk, amelynek egy mintáját etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítva jutunk az A. lépés cím szerinti tiszta vegyülethez, olvadáspontja: 159–160 °C, $[\alpha]_D^{25} = -42,1^\circ$ (c=0,65, kloroformban).

B. További 5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamidok, amelyek II általános képletében n értéke 2, és R³ valamilyen más szubsztituenszt jelent

A 2. példa A. lépésében leírt eljárást követve, azonban (S)-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán helyett sorrendben

4-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktánt, endo-3-amino-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]nonánt, endo-3-amino-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]oktánt, exo-3-amino-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]oktánt, illetve endo-4-amino-1-aza-biciklo[3.3.1]nonánt alkalmazva az alábbi II általános képletű vegyületekhez jutunk (a fenti sorrendnek megfelelően):

N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamid,

N-(endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamid,

N-(endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamid,

N-(exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamid, illetve

N-(endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamid.

C. 2-Metoxi-, 4-metoxi- és 4-(benzil-oxi)-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamid előállítása

A 2. példa A. pontjában leírt eljárást követve, azonban 5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarbonsav helyett 2-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarbonsavat alkalmazva (S)-2-metoxi-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamidot (olvadáspontja: 270–271 °C), illetve ennek 4-metoxi-izomerjét, il-

letve (S)-4-(benzil-oxi)-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamidot nyerünk.

D. 4-Klór-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamid előállítása

5 A 2. példa A pontjában leírt eljárást követve, azonban 5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarbonsav helyett 4-klór-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarbonsavat alkalmazva (S)-4-klór-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamidhoz jutunk.

10 E. N-(endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamid (II általános képletű vegyület, amelyben n értéke 2, p értéke 0, és R³ jelentése endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-csoport) előállítása

15 571 mg (3,24 mmol) 5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarbonsav, 0,44 ml (5,0 mmol) oxalil-klorid, 0,05 ml DMF és 20 ml diklór-metán elegyét szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd vákuumban betöményítjük, és a maradékot 10 ml toluolban oldjuk. Ezt az oldatot keverés közben 500 mg (3,24 mmol) endo-3-amino-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]nonán, 700 mg (6,5 mmol) nátrium-karbonát, 5 ml víz és 25 ml toluol keverékéhez csepegtetjük keverés közben, majd 2 óra elmúltával az elegyet 100 ml etil-acetáttal hígítjuk. Az elegyeket elkülönítjük, a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban lepároljuk. Így 700 mg fehér, kristályos terméket kapunk, amelynek egy mintáját etil-acetáttól átkristályosítva tiszta N-(endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamidot kapunk, olvadáspontja: 166–167 °C.

3. példa

II általános képletű vegyületek előállítása, ahol n értéke 3

35 A. (RS)-N-1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-9H-benzocikloheptén-1-karboxamid [II általános képletű vegyület, amelyben n értéke 3, p értéke 0, és R³ jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport; lásd a B) reakcióvázlat 2. és 3. lépését] előállítása

1,00 g (8 mmol) (RS)-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán és 20 ml toluol oldatát keverés közben 10 °C alatti hőmérsékleten 8 mmol trimetil-alumínium

és 10 ml toluol oldatához csepegtetjük, az elegyet 30 percig keverjük, majd 1,25 g (6,6 mol) 2,6,7,8,9,9a-hexahidrociklohept[cd]izobenzofurán-2-on (lásd: Közbenső termékek előállítása, B. pont) 10 ml toluollal készült oldatát adagoljuk hozzá. Ezután a reakcióelegyet 30 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és addig adagolunk hozzá vizet, amíg szilárd csapadék válik ki, majd szűrjük. A szilárd terméket etil-acetáttal mossuk, és az egyesített szerves fázist bepároljuk. Így 1,42 g (68%) hozammal (RS)-N-(1-aza-

50 biciklo[2.2.2]okt-3-il)-9H-9-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydro-benzocikloheptén-1-karboxamidot kapunk. E terméket etanolos hidrogén-klorid-oldatból átkristályosítva a só-

55 vas sóját nyerjük, olvadáspontja: 239 °C.

1,42 g (4,5 mmol) (RS)-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-9H-9-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydro-benzociklohep-

tén-1-karboxamidot 20 ml etanos hidrogén-klorid-oldatban 0,5 g 20%-os csontszeszes palládium-hidroxid jelenlétében 345 kPa nyomáson 24 órán át hidrogénezeve redukálunk, utána a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Az így kapott terméket oszlopon kromatografáljuk (eluálószerként 10% metanolt és 1% ammónium-hidroxidot tartalmazó diklór-metánt alkalmazunk), s így 0,52 g (39%) hozammal jutunk az A. pont cím szerinti termékéhez.

B. További II általános képletű vegyületek előállítása, ahol n értéke 3, és R^3 valamilyen más szubsztituenst jelent

A 3. példa A. pontjában leírt eljárást követve, azonban (RS)-3-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktán helyett sorrendben

4-amino-1-aza-biciklo[2.2.2]oktánt,

endo-3-amino-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]nonánt,

endo-3-amino-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]oktánt,

exo-3-amino-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]oktánt, illetve

endo-4-amino-1-aza-biciklo[3.3.1]nonánt alkalmazva az alábbi II általános képletű vegyületekhez jutunk (a fenti sorrendnek megfelelően):

N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il)-5,6,7,8-tetrahydro-9H-benzocikloheptén-1-karboxamid,

N-(endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-9H-benzocikloheptén-1-karboxamid,

N-(endo-8-metil-9-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-9H-benzocikloheptén-1-karboxamid,

N-(exo-8-metil-9-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-9H-benzocikloheptén-1-karboxamid, illetve N-(endo-1-aza-biciklo[3.3.1]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-9H-benzocikloheptén-1-karboxamid.

4. példa

I általános képletű vegyületek előállítása, ahol n értéke 1, és a szaggatott vonal kémiai kötést jelent

A. 2-(1-Aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-1,2,4,5-tetrahydrociklopent[de]izokinolin-1-on [IA általános képletű vegyület, amelyben n értéke 1, p értéke 0, és R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport; lásd az A) reakcióvázlat 2. lépését – előállítása

(1) 2,07 g (7,7 mmol) (RS)-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-4-indánkarboxamid (lásd az 1. példát) 100 ml száraz tetrahydrofuránnal (THF) készült oldatát -70 °C hőmérsékleten 20 mmol *n*-butil-lítiummal kezeljük, utána a reakcióelegyet -10 °C-on 1 órán át keverjük, majd -70 °C-ra hűtjük és egyszerre 15 mmol DMF-ot adunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni 90 perc alatt, utána 0 °C-ra hűtjük és 10%-os vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. A rétegeket elkülönítjük, a vizes fázist etil-acetáttal mossuk, majd 10 N vizes nátronlúgoldattal lúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 1,75 g (81%) fehér, kristályos terméket kapunk. Egy mintát etil-acetáttól átkristályosítva tiszta (RS)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-1,2,4,5-tetrahydrociklopent[de]izokinolin-1-ont (A-vegyületet) kapunk, olvadáspontja: $146-147$ °C.

Elemzés a $C_{18}H_{20}N_2O$ összegképlet alapján:

számított: C 77,11, H 7,19, N 9,99;
talált: C 76,93, H 7,23, N 9,90%.

A fenti bázis hidrokloridjának 1 mol etanollal képezett szolvátját [A-vegyület (HCl)] etanos hidrogén-klorid-oldattal állítjuk elő, olvadáspontja: $188-190$ °C. Elemzés a $C_{18}H_{20}N_2O \cdot HCl \cdot C_2H_5OH$ összegképlet alapján:

számított: C 66,19, H 7,50, N 7,72;
talált: C 66,08, H 7,55, N 7,66%.

(2) A fenti eljárást követve, azonban kiinduló anyagként az (RS)-keverék helyett (S)-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-4-indánkarboxamidot alkalmazva 50% hozammal kapunk (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-1,2,4,5-tetrahydrociklopent[de]izokinolin-1-ont (B-vegyület), melynek olvadáspontja etil-acetáttól való átkristályosítás után $155-156$ °C, $[\alpha]_D^{25} = +47,1^\circ$ ($c = 0,41$, kloroformban).

Elemzés a $C_{18}H_{20}N_2O$ összegképlet alapján:

számított: C 77,11, H 7,19, N 9,99;
talált: C 77,45, H 7,12, N 9,84%.

A fenti bázis hidrokloridját [B-vegyület (HCl)] etanos hidrogén-klorid-oldattal állítjuk elő, olvadáspontja: 285 °C fölött, $[\alpha]_D^{25} = -12,8^\circ$.

Elemzés a $C_{18}H_{20}N_2O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$ összegképlet alapján:

számított: C 66,35, H 6,81, N 8,59;
talált: C 65,96, H 6,86, N 8,33%.

Ugyanígy állítjuk elő az (R)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-1,2,4,5-tetrahydrociklopent[de]izokinolin-1-on hidrokloridját is [W-vegyület (HCl)], olvadáspontja: 285 °C fölött, $[\alpha]_D^{25} = +17,1^\circ$ ($c = 0,6$, vízben).

B. További I általános képletű 1,2,4,5-tetrahydrociklopent[de]izokinolin-1-on-származékok előállítása, ahol n értéke 1, és R^3 valamilyen más szubsztituenst jelent

A 4. példa A. (1) lépésében leírt eljárást követve, azonban (RS)-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-4-indánkarboxamid helyett más, az 1B. és 1C. példában leírt vegyületeket alkalmazva a megfelelő (I) általános képletű vegyülethez jutunk.

5. példa

I általános képletű vegyületek előállítása, ahol n értéke 2, és a szaggatott vonal kémiai kötést jelent

A. (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahydro-1H-benz[de]izokinolin-1-on [IA általános képletű vegyület, amelyben n értéke 2, p értéke 0, és R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport; lásd az A) reakcióvázlat 2. lépését] előállítása

60 mmol hexános *n*-butil-lítium-oldatot -70 °C hőmérsékleten 7,70 g (21 mmol) (S)-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamid 400 ml THF-val készült oldatához csepegtetünk. A reakcióelegyet 1 órán át -10 °C-on keverjük, utána -70 °C-ra hűtjük és egyszerre 100 mmol DMF-ot adunk hozzá. A reakcióelegyet 90 perc alatt szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 0 °C-ra hűtjük és 10%-os vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. Elkülönülés után a vizes

réteget etil-acetáttal mossuk, 10 N vizes nátronlúgoldattal lúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és szűrés után bepároljuk. Így 7,58 g (95%) hozammal fehér, kristályos terméként kapjuk a cím szerinti terméket (C-vegyület), olvadáspontja: 117–118 °C, $[\alpha]_D^{25} = +43,2^\circ$, ($c=0,98$, kloroformban).

E terméket etanolos hidrogén-kloridból átkristályosítva 9,75 g hidroklorid-monoetanol-szolvátot kapunk (C-vegyület (HCl)) fehér, kristályos formában, olvadáspontja: 270 °C fölött, $[\alpha]_D^{25} = -8,4^\circ$ ($c=2,4$, vízben). Elemzés a $C_{19}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot C_2H_5OH$ összegképlet alapján:

számított: C 66,91, H 7,75, N 7,43;
talált: C 66,77, H 7,65, N 7,27%.

Ha a fenti bázist izopropanolos hidrogén-klorid-oldatból kristályosítjuk, akkor a hidrokloridot szolvátmentes formában kapjuk.

Hasonlóan állítottuk elő az (RS)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-ont, hidrokloridjának [D-vegyület (HCl)] olvadáspontja: 176–177 °C.

Ugyanígy állítottuk elő az (R)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-ont, olvadáspontja: 275 °C fölött, hidrokloridjának [E-vegyület (HCl)], $[\alpha]_D^{25}$ értéke $+6,8^\circ$ ($c=2$, vízben).

B. 2-(Endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on [IA általános képletű vegyület, amelyben n értéke 2, p értéke 0, R³ jelentése endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-csoport; lásd az A) reakcióvázlat 2. lépését] előállítás

(1) 5 mmol hexános n-butyl-lítium-oldatot –70 °C hőmérsékleten 0,7 g (2,24 mmol) 2-(endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalinkarboxamid (lásd a 2. példa B. pontját) és 25 ml THF oldatához csepegtetünk, a reakcióelegyet 1 órán át –10 °C-on keverjük, majd –70 °C-ra hűtjük, és egyszerre 13 mmol DMF-ot adunk hozzá. A reakcióelegyet 90 perc alatt szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 0 °C-ra hűtjük és 10%-os vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. Elkülönülés után a vizes réteget etil-acetáttal mossuk, tömény ammónium-hidroxiddal lúgosítjuk és 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos oldatot vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így a cím szerinti vegyülethez jutunk. E termék hidrokloridját [F-vegyület (HCl)] etanolos hidrogén-kloriddal állítjuk elő, olvadáspontja: 236 °C.

Elemzés a $C_{21}H_{27}ClN_2O \cdot H_2O$ összegképlet alapján:
számított: C 66,92, H 7,75, N 7,43;
talált: C 66,45, H 7,79, N 7,32%.

(2) Az előbbi eljárást követve, azonban 2-(endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalinkarboxamid helyett más, 2. példa B. szerinti 1-naftalinkarboxamid-származékokat alkalmazva állítottuk elő az alábbi vegyületeket:

2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on-hidroklorid [G-vegyület (HCl)], olvadáspontja: 335–337 °C;

2-(endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on-hidroklorid [H-vegyület (HCl)], olvadáspontja: 269–270 °C;

2-(exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on-hidroklorid [I-vegyület, (HCl)], olvadáspontja: 270 °C felett; és 2-(endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on-hidroklorid [J-vegyület (HCl)], olvadáspontja: 360 °C felett.

C. (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-9-metoxi-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on előállítása

Az 5. példa A.-ban leírt eljárást követve, azonban a 2. példa C. szerint előállított vegyület alkalmazásával kapjuk.

D. (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-7-klór-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on előállítása (referenciapélda)

Az 5. példa A.-ban leírt eljárást követve, azonban a 2. példa D. szerint előállított vegyület alkalmazásával állítjuk elő.

6. példa

I általános képletű vegyületek előállítása, ahol n értéke 3, és a szaggatott vonal kémiai kötést jelent

A. (RS)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidrociklohept[de]izokinolin-1-on [IA általános képletű vegyület, amelyben n értéke 3, p értéke 0, R³ jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport; lásd az A) reakcióvázlat 2. lépését] előállítás

2,7 mmol hexános n-butyl-lítium-oldatot –70 °C hőmérsékleten 0,37 g (1,2 mmol) (RS)-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9H-benzocikloheptén-1-karboxamid (lásd 3. példa A.) és 10 ml száraz THF csepegtetünk, a reakcióelegyet –10 °C-on 1 órán át keverjük, utána –70 °C-ra hűtjük és egyszerre 1,5 mmol DMF-ot adunk hozzá. Ekkor a reakcióelegyet 90 perc alatt szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd 0 °C-ra hűtjük, és 10%-os vizes sósavoldattal megsavanyítjuk. Elkülönülés után a vizes fázist etil-acetáttal mossuk, majd vizes ammónium-hidroxid-oldattal lúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert lepároljuk. Így 0,15 g (40%) hozammal habszerű terméként kapjuk a 7. példa A. cím szerinti vegyületét. Hidrokloridja [K-vegyület (HCl)] etanolos hidrogén-kloriddal állítható elő, olvadáspontja: 285 °C felett.

D. További I általános képletű vegyületek előállítása, ahol n értéke 2 vagy 3

A 6. példa A. szerint eljárva, azonban (RS)-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-9H-benzocikloheptén-1-karboxamid helyett

N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalinkarboxamidot,

N-(endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalinkarboxamidot,

N-(endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalinkarboxamidot,

N-(exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalincarboxamidot vagy

N-(endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalincarboxamidot alkalmazva

az alábbi I általános képletű vegyületekhez jutunk (a fenti sorrendnek megfelelően):

2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidrociklohept[de]izokinolin-1-on,

2-(endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidrociklohept[de]izokinolin-1-on,

2-(endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidrociklohept[de]izokinolin-1-on,

2-(exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidrociklohept[de]izokinolin-1-on, illetve

2-(endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidrociklohept[de]izokinolin-1-on.

7. példa

I általános képletű vegyületek előállítására, ahol *n* értéke 1, 2 vagy 3, és a szaggatott vonal két hidrogénatomot jelent

A. (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on előállítása [IB általános képletű vegyület, amelyben *n* értéke 2, *p* értéke 0, és R³ jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport; lásd az A) reakcióvázlát 3. lépését]

0,32 g (1,1 mmol) szabad bázis alakú (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahydrobenz[de]izokinolin-1-ont (az 5. példa A. szerinti C-vegyület) 5 ml ecetsavban és 3 csepp 70%-os perklórsavban oldva 0,1 g 20%-os csontszénés palládium-hidroxid jelenlétében 85 °C-on és 345 kPa nyomáson 24 órán át hidrogénezünk, majd a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 10 ml vízben oldjuk, ammónium-hidroxiddal lúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos oldatot vízmentes kálium-karbonáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-ont kapunk diasztereomer keverékként 0,18 g hozammal. Ez a termék félszilárd. E bázist etanolos hidrogén-klorid, izopropanol és éter elegyből átkristályosítva fehér, kristályos terméként 0,8 g hidrokloridot kapunk [L-vegyület (HCl)], olvadáspontja: 270 °C felett.

Elemzés a C₁₉H₁₄N₂O.HCl.0,25H₂O összegképlet alapján:

számított: C 67,64, H 7,62, N 8,30;
talált: C 67,38, H 7,70, N 8,10%.

B. További I általános képletű vegyületeket – ahol *n* értéke 1, 2 vagy 3, és a szaggatott vonal két hidrogénatomot jelent – állíthatunk elő úgy, hogy ha a 4., 5., illetve a 6. példák szerint előállított vegyületeket alkalmazzuk az (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahydrobenz[de]izokinolin-1-on helyett.

C. 19,7 g (59,5 mmol) (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahydro-1H-benz[de]izokinolin-1-on-hidrokloridot 250 ml ecetsavban 2 g 20%-os csontszénés palládium-hidroxid jelenlétében 80–85 °C hőmérsékleten 414 kPa nyomáson 20 órán át hidrogéne-

zünk, utána az elegyet szűrjük és bepároljuk. A maradékot vizes ammóniumoldat és diklór-metán között megoszlatjuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A nyers báziskeveréket 100 ml etanolban oldjuk, etanolos hidrogén-klorid-oldattal savanyítjuk és étert adunk hozzá. Ekkor a (3aS,3'S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-benz[de] izokinolin-1-on és a (3aR,3'S)-diasztereomer hidrokloridjának keveréke csapadék alakjában leválik. Etanolból kétszer átkristályosítva kapjuk a tiszta (3aS,3'S)-diasztereomer hidrokloridját [M-vegyület (HCl)], olvadáspontja: 296–297 °C, [α]_D = –98° (c=0,5, vízben). A hozam 6 g. A szabad bázis 87–88 °C-on olvad, [α]_D = –136° (c=0,25, kloroformban).

A fentiek szerint végzett kristályosítások anyalugjait egyesítjük és szilikagélén kromatografáljuk. Eluálószerként 10% metanolt és 1% ammóniát tartalmazó diklór-metánt alkalmazva (3aR,3'S)-diasztereomerben dús frakciót kapunk. A terméket etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítva a tiszta (3aR,3'S)-diasztereomer bázisformájához jutunk, amelyet etanol és éter elegyében alakítunk át a hidrokloridjává [N-vegyület (HCl)], olvadáspontja: 270–272 °C, [α]_D = +73° (c=0,2, vízben).

D. Hasonló módon, a C. szerinti hidrogénezéssel jutunk a (3aR,3'R)-diasztereomer hidrokloridjához [D-vegyület, (HCl)], olvadáspontja: 280 °C felett, [α]_D = +95° (c=0,2, vízben) és a (3aS,3'R)-diasztereomer hidrokloridját [P-vegyület, (HCl)], olvadáspontja: 275–276 °C, [α]_D = –68° (c=0,3, vízben).

E. Az 5. példa A. szerint előállított C-vegyületet 10%-os csontszénés palládium és Pearlman-katalizátor jelenlétében THF-ban hidrogénezve kapjuk az M-vegyületet (hidroklorid olvadáspontja: 295 °C felett) és az N-vegyületet (hidroklorid olvadáspontja: 272 °C) körülbelül 3:2 arányban. Ha a C-vegyületet (+) vagy (–)-kámforszulfonsavas só alakjában etil-acetátban 10%-os csontszénés palládium jelenlétében hidrogénezük, akkor az L- és M-vegyületeket mintegy 1:3 arányban kapjuk. Ha a hidrogénezést 10%-os csontszénés palládium jelenlétében etil-acetátban ecetsavas só alakjában végezzük, akkor az L- és M-vegyületet körülbelül 0,85:1 arányban nyerjük. Ha 61,9% vizet tartalmazó 10%-os csontszénés palládiumkatalizátort alkalmazunk (a Degussa cég gyártmánya), és a C-vegyületet szabad bázis alakjában toluolban hidrogénezük, akkor az L- és M-vegyület aránya 2,1:1. Végül, ha a C-vegyületet 5%-os bárium-szulfátra lecsapott palládium jelenlétében etil-acetátban hidrogénezük, akkor az L- és M-vegyületeket 2,7:1 arányban kapjuk.

8. példa

A. (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahydrobenz[de]izokinolin-1-on-hidroklorid előállítása (I általános képletű vegyület gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sója)

Az (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahydrobenz[de]izokinolin-1-ont n-propanolos hidrogén-klorid-oldatból átkristályosítva kapjuk a cím szerinti hidrokloridot.

B. Ugyanígy állítjuk elő az 1–7. példák szerint előállított szabad bázisok hidrokloridjait.

9. példa

A. (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrobenz[de]izokinolin-1-on előállítása (I általános képletű vegyület szabad bázis alakjában)

Az (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidrobenz[de]izokinolin-1-on hidrokloridját moláris feleslegben vett etanos kálium-hidroxiddal kezelve kapjuk a megfelelő szabad bázist (C-vegyület), olvadáspontja: 117–118 °C.

B. Ugyanígy állítjuk elő az 1–8. példák szerint előállított vegyületek megfelelő savaddíciós sóiból a szabad bázisokat.

10. példa

(S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on-N-oxid előállítása (I általános képletű vegyület N-oxid alakja)

1,16 g (3,9 mmol) (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on (5. példa A. szerinti vegyület) 50 ml diklór-metánnal készült oldatához 0 °C hőmérsékleten kis részletekben 0,82 g (4,7 mmol) 3-klór-peroxi-benzoésavat adagolunk, s utána a reakcióelegyet 30 percig 0 °C-on keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot oszlopon kromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként 10% metanolt és 1% ammónium-hidroxidot tartalmazó diklór-metánt alkalmazva 0,75 g (62%) hozammal amorf, szilárd terméként kapjuk a cím szerinti N-oxidot (Q-vegyület), olvadáspontja: 73–75 °C.

A fenti eljárással, kiinduló anyagként a 4–6. példák szerint előállított vegyületeket alkalmazva további találmány szerinti N-oxidokat állítottunk elő.

11. példa

A találmány szerinti vegyületek 5-HT₃ receptor-affinitásának vizsgálata

E példában leírjuk a találmány szerinti vegyületek 5-HT₃ receptoraffinitásának in vitro meghatározási módszerét. E módszer lényegében a Kilpatrick és munkatársai által közölt, fentebb idézett eljárás, amelynek segítségével valamely vegyületnek a patkányagykéregben jelen lévő 5-HT₃ receptorok iránti affinitását mérik. A találmány szerinti vegyületek patkányagykéregben lévő 5-HT₃ receptorok iránti affinitását [³H]-kvipazinnal radioaktívan jelzett receptoron mértük.

Membránkészítményt állítottunk elő patkány agykéregből, amelyet 50 mM Trisz-pufferben (7,4 pH-értéken, 4 °C hőmérsékleten) Polytron P10 szöveti homogenizálóval (10-es állásban 2 × 10 másodperces időtartammal) homogenizáltunk. A homogenizátumot 12 percig 48 000 × g sebességgel centrifugáltuk, a kapott pelletet mostuk, ismételtén szuszpendáltuk és háromszor centrifugáltuk a homogenizáló pufferoldatban. A szövetpelleteket ismét szuszpendáltuk a mérőpufferben és felhasználásukig folyékony nitrogén alatt tároltuk.

A kötési vizsgálatokat Trisz–Krebs-mérőpufferben végeztük, amelynek összetétele az alábbi volt (valamennyi érték mM-ban): 154 NaCl, 5,4 KCl, 1,2 KH₂PO₄, 2,5 CaCl₂·2H₂O, 1,0 MgCl₂, 11 glükóz, 10 Trisz. A méréseket 25 °C-on 7,4 pH-értéken, 0,25 végtérfogatban végeztük. A nonspecifikus kötés meghatározása céljából 1,0 μM zakopridet alkalmaztunk. A patkányagykéreg membránjaiban lévő 5-HT₃ receptorokat 0,3–0,7 nM [³H]-kvipazinnal jelöltük (fajlagos aktivitás 50–66 Ci/mmol; a New England Nuclear intézettől kaptuk) 0,1 μM paroxetin jelenlétében; az 5-HT felvételi helyeken a [³H]-kvipazinnal a vizsgálandó vegyületek 10 különböző koncentrációjának jelenlétében inkubáltuk. E koncentrációk 1 × 10⁻¹² és 1 × 10⁻⁴ mol/liter határértékek között váltakoztak. Az inkubálásokat 45 percig 25 °C hőmérsékleten végeztük, majd vákuumszűrést végeztünk Whatman GF/B üvegrostszűrőn Brandel 48 üreges sejtgyűjtő eszközzel. Szűrés után a szűrőket 8 másodpercig 0,1 molos konyhasóoldattal mostuk. A szűrőket használatuk előtt 18 órával 0,3% poli(etilén-imin)-nek kezeltük, hogy a radioligandum szűrőhöz kötődését megakadályozzuk. A szűrőkön visszamaradó radioaktivitást folyadékszintillációs számlálással határoztuk meg.

A radioligandum kötődését 50%-ban gátló koncentrációt az iteratív görbék alkalmazásával állapítottuk meg. Az affinitásokat az IC₅₀ érték negatív logaritmusával (pIC₅₀) fejeztük ki. A találmány szerinti vegyületet pIC₅₀ értékei például 6-nál nagyobbak adódtak, s ez 5-HT₃ receptorantagonista affinitásra utal.

12. példa

A találmány szerinti vegyületek gyomorürítést befolyásoló hatásának vizsgálata patkányokon próbaeleddel

E példában leírjuk a találmány szerinti vegyületek gyomor-bél rendszeri hatásának in vivo meghatározását; módszerünk lényegében Droppelman és munkatársai fentebb idézett módszerével azonos, amelynek útján patkányok által elfogyasztott próbaeleddel gyomorból való kiürítését mérjük.

A patkányoknak az alábbi összetételű próbaeleddel adagoltuk.

20 g cellulózmézgát (Hercules Inc., Wilmington, Delaware) lassan, keverés közben egy Waring-keverőberendezésben (fordulatszama megközelítőleg 20 000 rpm) 200 ml hideg desztillált vízhez lassú ütemben adagoltunk. A cellulózmézga keverését mindaddig folytattuk (megközelítőleg 5 percig), amíg teljesen nem diszpergálódott és hidratálódott. Ezután három marhaleveskockát oldottunk 100 ml forró vízben és hozzákevertük a cellulózoldathoz, majd 16 g tisztított kazeint (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), 8 g porított cukrot, 8 g kukoricakeményítőt és 1 g porított csontszénat adtunk hozzá. A komponenseket lassan, erőlyes keverés közben adagoltuk, s így körülbelül 325 ml sötétszürkefekete homogén pasztát kaptunk. Ezt az eledelt másnap hűtőszekrényben tartottuk, hogy a benne rejlő levegő eltávozzék. Mérési vizsgálat előtt az eledelt kivettük a hűtőszekrényből és szobahőmérsékletre hagyjuk fel-

melegedni. A szobahőmérséklet elérése után az eledelt 3 ml-enként 5 ml térfogatú szállítható fecskendőbe töltöttük – amelyek állatok számára orális adagolásra használhatók –, és minden egyes állatnak egy-egy fecskendő tartalmát adagoltuk. Öt próbaeledel-mintát analitikai mérlegem megmértünk, és ezek tömegét átlagoltuk, hogy a próbaeledel átlagtömegét megkapjuk, amelyet azután az üritett táplálékra vonatkozó számításokban felhasználtunk.

170–204 g testtömegű, érett hím Sprague–Dawley patkányokat 24 órán át éhezettünk, de vizet szabadon ihattak. A vizsgálat reggelén az összes állatokat mérjük, és randomizáltan (találomra) csoportonként 10 állatból álló kezelési csoportokba osztottuk. A 0. órában az összes, azaz kontroll- és vizsgálati állatoknak egyaránt, vizsgálandó vegyületet vagy összehasonlító anyagot (metoklopramidot) adagoltunk intraperitoneális befecskendezéssel. 30 perc múlva minden egyes állatnak orálisan 3 ml próbaeledelt adtunk orális úton. A kezdettől számítva 90 perc elmúltával az állatokat szén-dioxid belélegeztetésével leöltük, gyomrukot a has felmetszésével eltávolítottuk, gondosan elkötöttük, és kimetszettük a nyelőcsövet. A metszést közvetlenül a gyomorkapu záróizma alatt végeztük ügyelve, hogy a gyomortartalomról semmi ne menjen veszendőbe. Minden egyes gyomrot egy előzőleg mért és megfelelő címkével ellátott 7 ml térfogatú tömegmérő csónakba helyeztünk, és analitikai mérlegem a tömegét közvetlenül mértük. A tömegmérés után a gyomrot a kisebb göbület mentén felvagtuk, csapvízzel átöblítettük és a főlös víz eltávolítása céljából enyhén felitatva szárítottuk. Az üres gyomor tömegének megállapítása után a telt gyomor tömegének és az üres gyomor tömegének különbségéből a mérőcsónak tömegét levonva megkaptuk a gyomorban maradt próbaeledel mennyiségét, és ezt az értéket a 3 ml térfogatú próbaeledel átlagtömegéből levonva kaptuk a gyomorból a befecskendezés után eltelt 90 perces periódus alatt ürített próbaeledel mennyiségét. A vizsgálandó vegyülettel kezelt és összehasonlító anyaggal kezelt csoportokban ürített próbaeledel mennyiségének átlagos és standard deviációját egybevetettük a kontrollcsoportban ürített próbaeledel átlagos és standard deviációjával; e számítását Dunnett-féle „t”-próba alkalmazásával végeztük (Statistical Association Journal, 1955. december, 1096–1121. oldal). A kísérleti csoportok esetére a kontrollcsoporttól megfigyelt eltérés százalékos értékét is kiszámítottuk.

A találmány szerinti vegyületek intraperitoneális adagolás után patkányokon a gyomortartalom ürülését elősegítették (fokozták), amint ez az alábbi eredményekből látható:

A vegyület	Állatszám	Átlag±50 (g m) ^c	Δ% ^c
Kontroll [†]	25	1,77±0,20	–
N(HCl)	6	2,44±0,18*	22,5
M(HCl)	10	2,32±0,25	16,3
C(HCl)	10	2,03±0,36*	27,2

A vegyület	Állatszám	Átlag±50 (g m) ^c	Δ% ^c
Q	9	2,27±0,20*	32,7
Metoklopramid [†]	29	2,42±0,26*	37,3

* A kontrolltól való eltérés szignifikanciája; PL 0,05

[†] 3 különálló kísérletből származó eredmények átlagai

^c A kontrollal való összehasonlításban megfigyelt százalékos növekedést úgy számítottuk és a statisztikai elemzést úgy végeztük, hogy minden egyes kísérlethez külön-külön kontrollcsoportot alkalmaztunk.

13. példa

A találmány szerinti vegyületek hatása a menyéteken ciszplatinnal előidézett hányásra

E vizsgálatunkban kimutattuk az intravénásan (i. v.) adagolt I általános képletű vegyületek hatását a menyéteken ciszplatinnal előidézett hányással szemben.

Érett, kasztrált hím menyéteknek tetszőleges mennyiségű táplálék és víz fogyasztását engedélyeztük a vizsgálati periódus előtt és annak teljes időtartama alatt. Valamennyi állatot találomra választottuk ki, metofán-oxigén keverékkel altattuk, tömegét mértük és három kísérleti csoport egyikébe osztottuk. Altatás után a gyomor nyaki területén megközelítőleg 2–4 cm hosszúságú bemetszést végeztünk. A nyaki vénát kireparáltuk és sapkával lefedett, konyhasóval töltött PE–50 polietilén-csővel kanülöztük. A kanült a koponyaalapnál vezettük ki, és a bemetszést sebkapcsokkal zártuk. Ezután az állatokat ketrecekbe visszahelyeztük és hagytuk, hogy felébredjenek az altatásból, majd intravénásan vagy vivőanyagot (1,0 ml/kg mennyiségben), vagy vizsgálandó vegyületet (1,00 mg/kg mennyiségben) adagoltunk. A vizsgálandó vegyület adagolása után 2,0 perccel 10 mg/kg mennyiségben intravénásan ciszplatint adagoltunk az állatoknak, ezután 5 órán át megfigyeltük az állatokat, és a hányási válaszukat (a hányást és/vagy öklendezést) feljegyeztük. E példa és a 16. példa esetében a hányást úgy definiáljuk, mint a gyomortartalom sikeres kiürítését, míg egyszeri öklendezési epizódot úgy definiálunk, mint gyors, egymást követő hányási kísérletet (egyperces időtartam alatt). A megfigyelési időszak végén halálos adag barbituráttal az összes állatokat leöltük.

A hányási (emetikus) válaszokat az alábbi paraméterek szerint értékeltük: (1) a hányás fellépéséig eltelt idő; (2) az összes hányási epizódok száma; és (3) az összes öklendezési epizódok száma. A vizsgálati csoportokban megfigyelt átlagértékeket és standard deviációkat egybevetettük az összehasonlításra alkalmazott (referens) csoportokban megfigyelt értékekkel. Az egyszer kezelt csoport és a vivőanyaggal kezelt kontrollcsoport összehasonlítása során a szignifikanciát a Student-féle „t”-próbaival határoztuk meg; az egynél többször kezelt csoportok és a vivőanyaggal kezelt csoport összehasonlítását a Dunnett-féle összehasonlító analízissel végeztük.

Alábbi eredményeink mutatják, hogy e vizsgálat során az intravénásan adagolt I általános képletű vegyületek hányásgátló (antiemetikus) hatást mutattak.

A fenti módon eljárva, azonban a vizsgálati vegyületeket orális úton adagolva, azt figyeltük meg, hogy az I

általános képletű vegyületek orális adagolás után is antiemetikus hatást fejtettek ki.

Kezelés	Adag, po. mg/kg	Állatszám	A hányásig eltelt idő	Öklendezési epizódok száma	Hányási epizódok száma
Vivőanyag	1,0 ml/kg	5	33,6±6,9	11,0±2,9	14,2±5,5
N(HCl)	0,1	6	79,7±16,6	3,5±2,3	3,3±2,7
Vivőanyag	1,0 ml/kg	5	33,6±6,9	11,0±2,9	14,2±5,5
M(HCl)	0,1	5	90,0±21,2	0,8±1,3	0,8±1,3
Vivőanyag	1,0 ml/kg	5	54,0±10,9	11,4±4,3	13,2±7,3
C(HCl)	0,1	6	86,5±2,1	1,0±1,5	0,7±1,0
Vivőanyag	1,0 ml/kg	6	50,0±4,0	11,7±2,3	16,5±5,8
M(HCl)	0,1	6	76,5±43,6	3,5±3,7	5,3±7,2
Vivőanyag	1,0 ml/kg	6		11,8±4,6	12,5±4,5
V(HBr)	0,1	5		7,4±3,3	6,8±3,4
Vivőanyag	1,0 ml/kg	6	37,2±5,0	16,5±2,6	19,5±3,2
M(HCl)	0,1	6	N/A	0,5±1,2	0±0

14. példa

A találmány szerinti vegyületek 5-HT₃ receptorantagonista hatása patkányokon (a von Bezold-Jarisch-reflex alapján)

E példában mérési módszert közlünk a találmány szerinti vegyületek 5-HT₃ receptorantagonista hatásának in vivo meghatározására. E módszer Butler és munkatársai, Cohen és munkatársai, valamint Fozard és munkatársai fentebb idézett módszereinek módosított változata. E vizsgálati módszerek során az 5-HT₃ antagonistát patkányokon mértük, és 5-HT helyett 2-metil-5-hidroxi-triptamint alkalmaztunk.

250–380 g testtömegű hím Sprague–Dawley patkányokat 1,4 g/kg ip. adott uretánnal elaltattunk és légcsövüket, bal oldali combvénájukat és a duodenumot vagy a nyaki vénát kanülöztük. A pulzusszámot Gould ECG/Biotech erősítővel észleltük. Legalább 30 percig tartó egyensúlyozási időszak után minden egyes patkányt intravénásan 2-metil-5-hidroxi-triptaminnal (2-m-5HT) titrálunk (kezeltünk), és kiválasztottuk azt a legkisebb dózist, amely kielégítő és egyenletesen megmaradó bradikardiát idézett elő.

Az intravénásan adott dózisok hatástartományának vizsgálata céljából a patkányt a fentiek szerint megválasztott 2-m-5HT adaggal kezeltük 12 percenként. A vizsgálandó vegyületet intravénásan, növekvő dózisokban, minden egyes 2-m-5HT befecskendezés előtt 5 perccel addig adagoltuk, amíg a 2-m-5HT-ra adott válasz gátlását el nem értük. A patkányoknak egy külön csoportját, amelyet vivőanyaggal kezeltünk, ugyanígy vizsgáltuk.

A hatás időtartamának vizsgálata céljából a vizsgálandó vegyületet vagy vivőanyagot egy ízben intravénásan vagy intraduodenálisan adagoltuk a patkányoknak, majd a patkányokat az adagolás után 5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 és egyes esetekben 360, 420 és 480 perccel 2-m-5HT-vel kezeltük.

Mind a hatás, mind a hatás időtartamának vizsgálata során a pulzusszámot (a szívverések percenkénti számát) a vizsgálat teljes időtartama alatt folyamatosan jegyeztük. Számítógép alkalmazásával monitoroztuk a 2-m-5HT által a pulzusszámban kiváltott csökkenés csúcsértékét. A 2-m-5HT kezelésre adott válaszokban megfigyelt változást kiszámítottuk a vivőanyag vagy a vizsgálandó vegyület adagolása előtti és utáni időszakra. Ezt az értéket az adagolás előtti értékre vonatkoztatott százalékos gátlási értékben fejeztük ki. Az adatokat egyutas, ismételt ANOVA mérőmódszer alkalmazásával elemeztük, és a Fisher-féle LSD-stratégiát alkalmazva páronkénti összehasonlítást végeztünk a vivőanyaggal kezelt kontrollokkal végzett összehasonlítás útján. Az így megszerkesztett dózis-válasz görbéből kaptuk az ID₅₀-értéket, azaz azt a dózist, amely a 2-m-5HT által előidézett bradikardiás hatást 50%-ban gátolta.

E mérőmódszer alkalmazása során a találmány szerinti vegyületek hatékonynak bizonyultak. Közelebbről a C(HCl), M, M(HCl), N(HCl) és R(HCl) vegyületek az odanszetronnal azonosan hatékonyak vagy annál hatásosabbak (ID₅₀-értékük körülbelül 3,2 mg/kg).

15. példa

A találmány szerinti vegyületek anxiolitikus (szorongásoldó) hatásának vizsgálata modellkísérletben E példában leírjuk a találmány szerinti vegyületek központi idegrendszeri hatásának, közelebbről anxiolitikus (szorongásoldó) hatásának in vivo meghatározási módszerét.

18–20 g testtömegű szűz hím C5BI/6J egereket 10 állatból álló csoportokban olyan térségben helyeztünk el, ahol a hanghatást, hőmérsékletet és nedveségtartalmat ellenőriztük. Az állatok táplálékot és vizet szabadon fogyaszthattak. Az egereket 12 órás világos és 12 órás sötét ciklusban tartottuk; a megvilágítást reggel 6 órakor kezdtük és este 6 órakor fejeztük le.

tük be. Valamennyi kísérletünk kezdete előtt legalább 7 napig hagyjuk az állatokat a környezethez hozzászokni.

Az állatok felderítő (keresgélő) viselkedésében beálló változások észlelésére az Omni-Tech Electronics cégtől (Columbus, Ohio) beszerzett automatizált berendezést alkalmaztunk, amely hasonló volt Crawley és Goodwin (1980) műszeréhez, amelyet Kilfoil és munkatársai (lásd a fentebb idézett közleményt) írtak le. Ez a berendezés (egyszerűsítve) egy kamra, amely 44×21×21 cm méretű, fekete plexiüveg osztófallal ellátott, két rekeszből álló plexiüveg doboz. A két rekeszt elosztó falon 12×5 cm méretű nyílás van, amelyen az állatok könnyen átjuthatnak. A sötét kamrának – melynek mérete 42×21×30 cm – oldalfalai átlátszók és padlózata fehér. A kamrák fölé 40 wattos fluoreszkáló fénycsővet helyeztünk, az egyedüli világítás céljára. Az állatok tevékenységének monitorozására a Digiscan RXYZ CM16 rendszert alkalmaztuk (ezt is az Omni-Tech Electronics cégtől szereztük be), amelynek segítségével a vizsgálati kamrákban elhelyezett állatok megfigyelését észleltük.

Mielőtt vivőanyagot (DDH₂O) vagy a vizsgálandó hatóanyagot az állatoknak 1,0–10 mg/kg dózisban ada-

goltuk, az összes állatokat 60 percig akklimatizáltuk a laboratóriumi környezetben. Az összes állatokat intraperitoneális befecskendezés útján kezeltük a hatóanyaggal vagy a vivőanyaggal, majd 15 perces előkezelési időszakokra a ketrecükbe helyeztük vissza. A ketrecből minden egyes állatot külön-külön helyeztünk át az egyik vizsgálóberendezés megvilágított területének középpontjába és 10 percig monitoroztuk. Ennek során mértük az egyes rekeszekben eltöltött időt, az általános helyváltoztató tevékenységet, kapaszkodás és a latenciaidőt (azt az időt, amelynek eltelte után az egér a sötét kamrába lépett át, miután előzőleg a megvilágított terület középpontjába helyeztük).

Crawley és Goodwin kétrekeszes vizsgálati modelljén mérve az I általános képletű vegyületek szorongásoldó hatását az mutatta, hogy megnövelték azt az időtartamot, amelynek során az állatok a megvilágított területen tartózkodtak; fokozták az állatok futkosó tevékenységét a megvilágított területen, és vagy nem befolyásolták, vagy fokozták az állatok helyváltoztató tevékenységét a megvilágított területen.

Az alábbi táblázat eredményei mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek e vizsgálati módszer alkalmazása során hatásosnak bizonyultak.

A vegyület	Futkosó-tevékenység átlag±SD	Δ%	Helyváltoztató tevékenység a világos területen átlag±SD	Δ%	A sötét területen töltött idő mp átlag±SD	Δ%	Latenciaidő mp átlag±SD	Δ%	Tevékenység a sötét területen ^{2*} átlag±SD	Δ%
Odan-szetron	121,0±12,4*	7,5	1528±77,8*	52,6	499,4±14,8*	-12,8	6,7±1,5	4,7	78,8±2,4*	-13,1
E(HCl)	266,5±43,4*	95,8	1677±66,9*	34,6	504,8±13,2*	-9,4	2,6±0,2	4,0	78,1±2,3	-7,5
C(HCl)	159,8±22,8	40,2	1534±7,29*	41,1	452,4±17,9*	-20,1	7,6±0,9	80,0	77,4±2,7*	-12,3
M(HCl)	59,8±8,2	31,9	1844±54,4*	57,6	454,5±17,4*	-18,2	8,1±1,2	86,9	71,3±2,8	-18,1
P(HCl)	148,4±14,8*	92,7	1696±112*	33,4	479,0±12,5*	-12,5	7,6±1,1	65,2	74,4±1,9	-14,6

A táblázatban alkalmazott jelölések:

* A kontrolltól való eltérés szignifikanciája; $p < 0,05$. A kontrolltól való eltérés százalékos értékét (Δ%) minden egyes kísérletben külön-külön alkalmazott kontrollcsoporthoz viszonyítva számítottuk, és ennek alapján végeztük a statisztikai elemzést.

^{2*} Az állatok helyváltoztató tevékenységének százalékos értékének változatlansága vagy csökkenése a sötét területen arra utal, hogy a fokozott felderítő (keresgélő) tevékenység nem a helyváltoztató tevékenység összes növekedésének az eredménye, hanem a szorongásoldó hatás jele.

16. példa

A találmány szerinti vegyületek ciszplatint előidézte hányásra kifejtett antiemetikus hatásának a vizsgálati kutyákon

Az alábbiakban leírjuk az I általános képletű, intravénás úton adagolt vegyületek ciszplatinnal előidézett hányásra kifejtett hatásának meghatározását kutyákon.

6–15 kg testtömegű vegyesnemű kutyákat 1 csésze száraz kutyaeledellel etettünk, majd az etetés után 1 órával intravénásan 3 mg/kg mennyiségben ciszplatint adagoltunk az állatoknak. A ciszplatint adagolása után 60 perccel intravénásan 0,1 ml/kg, illetve 1,0 mg/kg ciszplatint vagy vivőanyagot adagoltunk. Ezután a kutyákat 5 órán át folyamatosan figyeltük, és hányási vá-

laszaikat (azaz a hányást és/vagy öklendezést) feljegyeztük.

A hányási (emetikus) válaszokat az alábbi paraméterek szerint értékeltük: (1) a hányás fellépéséig eltelt idő; (2) az összes hányási epizódok száma; és (3) az összes öklendezési epizódok száma. A vizsgálati csoportokban megfigyelt átlagértékeket és standard deviációkat egybevetettük az összehasonlításra alkalmazott (referens) csoportokban megfigyelt értékekkel. Az egyszeri kezelt csoport és a vivőanyaggal kezelt kontrollcsoport összehasonlítása során a szignifikanciát a Student-féle „t”-próbával határoztuk meg; az egynél többször kezelt csoportok és a vivőanyaggal kezelt csoport összehasonlítását a Dunnett-féle összehasonlító analízissel végeztük.

E vizsgálati módszer alkalmazása során az I általános képletű vegyületek antiemetikus hatást mutattak.

17. példa

A találmány szerinti vegyületek hatása a hatóanyag-megvonás által előidézett szorongásra fény/sötétség módszerrel vizsgálva

Az alábbiakban eljárást írunk le az I általános képletű vegyületek olyan aggodalomra kifejtett hatásának vizsgálatára, amely megszokást előidéző hatóanyagok krónikus adagolása utáni hirtelen megvonásával jár.

25–30 g testtömegű szűz hím BKW egereket tizes csoportokban olyan ketrecekbe helyeztünk, amelyek hanghatásait, hőmérsékletét és nedvességtartalmát ellenőriztük. Az állatok tetszőleges mennyiségű táplálékot és vizet fogyaszthattak. Az állatokat 12 órán át világosban, 12 órán át sötétben tartottuk úgy, hogy a megvilágítást reggel 6 órakor kezdtük és este 6 órakor fejeztük be. Valamennyi kísérletünket legalább 7 nappal az állatoknak a ketrecükbe való elhelyezése után kezdtük.

A szorongásoldó hatást Crawley és Goodwin kétrészes felderítési modelljével határoztuk meg (lásd a 15. példát). Mértük a világos rekeszben eltöltött időt, a helyváltoztatási tevékenységet (a rácsozat keresztezése-

inek számát 5 perc alatt), a kapaszkodást és a latenciaidőt (azt az időt, amelynek eltelte után az egér a sötét kamrába lépett át, miután előzőleg a megvilágított terület középpontjába helyeztük).

5 A világos területen fokozott felderítő tevékenységet váltottunk ki úgy, hogy az egereket 14 napon át kezeltük alkohollal (8,0 tömeg/térfogat% az ivóvízben) vagy nikotinnal (0,1 mg/kg naponta kétszer intraperitoneálisan) vagy kokainnal (1,0 mg/kg naponta kétszer intraperitoneálisan). A hatóanyag adagolásának kezdetétől számítva 1, 3, 7 és 14 nap elmúltával értékeltük a szorongásoldó hatást. Ezután a kezelést hirtelen megszüntettük, és 8, 24, illetve 48 óra múlva meghatároztuk az állatok felderítő tevékenységét a világos területen. A megvonási fázisban intraperitoneális befecskendezéssel vívóanyagot vagy vizsgálandó vegyületeket adagoltunk az állatoknak. Ezen anyagok hatását úgy mértük, mint a szorongásmentes viselkedés csökkenésének a gátlását az alkohollal, kokainnal vagy nikotinnal végzett kezelés hirtelen megszakítása után.

Az alábbi táblázatban bemutatott eredmények igazolják, hogy az I általános képletű vegyületek e vizsgálati modellen csökkentik a hatóanyagok megvonása következtében fellépő szorongást.

	Sötétben eltöltött idő%	Latenciaidő, mp	Kapaszkodások száma 5 perc alatt világosban	Keresztezések száma 5 perc alatt világosban
Kontroll	58,3±5,9	8,0±0,7	22,4±2,4	24,4±2,7
Diaz. W/D	70,0±8,0*	1,8±0,1*	8,4±0,9*	7,8±0,9*
W/D+C(HCl) ^o	29,4±3,2*†	27,8±2,9*†	97,8±10,7*†	113,2±13,1*†
Kontroll	59,0±6,0	9,6±1,5	26,0±2,8	33,0±3,6
Nik. W/D	69,7±7,0*	2,0±0,01*	9,6±1,1*	10,4±1,4*
W/D+C(HCl) ^o	29,0±3,0*†	19,7±3,5*†	90,1±10,0*†	100,0±11,0*†
Kontroll	58,4±6,0	7,3±0,9	28,6±3,2	37,0±4,0
Alk. W/D	80,0±8,2*	2,0±0,3*	12,3±1,8*	14,3±1,7*
W/D+C(HCl) ^o	63,7±6,6†	9,6±1,4†	73,5±7,6*†	88,0±9,1*†
Kontroll	58,0±5,9	9,8±1,5	30,2±3,3	34,2±3,6
Kok. W/D	74,5±7,5*	1,8±0,2*	8,6±1,0*	8,0±0,9*
W/D+C(HCl) ^o	25,8±2,7*†	20,0±2,9*†	91,0±10,2*†	117,0±13,0*†

Jeölések és rövidítések:

W/D: megvonás

Diaz.: diazepam; Nik.: nikotin; Alk.: alkohol; Kok.: kokain

* a kontrolltól való eltérés szignifikanciája, p 0,01

† a W/D-től való eltérés szignifikanciája, p 0,01

^o 1 µg/kg C(HCl) anyagot adagoltunk intraperitoneálisan

18. példa

A találmány szerinti vegyületek vizsgálata az egerek szoktatásán megfigyelt felismerési készség fokozása útján

Az alábbiakban modellt ismertetünk az I általános képletű vegyületek felismerési készséget fokozó hatásának meghatározására.

Fiatal, érett és idős BKW egereket tizes csoportokban olyan ketrecekbe helyeztünk, amelyek hanghatá-

sait, hőmérsékletét és nedvességtartalmát ellenőriztük. Az állatok táplálékot és vizet tetszőlegesen fogyaszthattak. Az egereket 12 órán át világosban, majd 1 órán át sötétben tartottuk úgy, hogy a megvilágítást reggel 6 órakor kezdtük és este 6 órakor fejeztük be. Valamennyi kísérletünket legalább 7 nappal az állatok elhelyezése után kezdtük meg.

55 A szorongásoldó hatást Crawley és Goodwin kétrészes mérési modelljével határoztuk meg (lásd a 15.

példát). Mértük a sötét területen eltöltött időt, a helyváltoztatási tevékenységet (a rácsozat keresztezéseinek számát 5 perc alatt), a kapaszkodást és a latenciaidőt (azt az időt, amelynek eltelte után az egér a sötét kamrába lépett át, miután előzőleg a megvilágított terület középpontjába helyeztük).

Az egereket 4 napon át tartottuk a kétrekeszes vizsgálati területen. A fiatal egerek 3 nap alatt megszokták a kísérleti területet és kevesebb időt töltöttek a világos terület felderítésével, ezzel szemben idős egerek felderítő tevékenysége a 4. napig változatlan maradt. Az idős egereknek a vivőanyagot vagy a vizsgálandó vegyületet intraperitoneális befecskendezéssel adagoltuk. A hatásosságot a felderítő tevékenység csökkenéseként a 2., 3. és 4. napokon mértük.

Az alábbi táblázat eredményei mutatják, hogy az I általános képletű vegyületek e vizsgálati modellen fokozták a felismerési készséget; a táblázatban a C(HCl) vegyülettel kapott eredményeinket mutatjuk be.

	Sötétben eltöltött idő ¹ %	3. nap Latencia-idő ² , mp	Kapaszkodás ³	Helyváltoztató tevékenység ⁴
Fiatal kontroll egerek	83,7±7,8	2,7±0,6	14,6±1,4	26,2±1,9
Idős kontroll egerek	32,6±3,1	18,0±2,3	49,2±4,6	58,1±5,7
Idős kezelt egerek	75,2±6,2	4,7±0,6	13,8±1,5	21,0±1,9

Jelölések:

¹ A sötét kamrában 1 percnél több idő százalékban.

² Az az idő, amelynek eltelte után az egér a sötét kamrába lép át.

³ A kapaszkodások száma 5 perc alatt a megvilágított kamrában.

⁴ A rácsozat keresztezéseinek száma 5 perc alatt a megvilágított kamrában.

19. példa

Az I hónapos intravénás toxicitás vizsgálata patkányon

A. Az alábbiakban leírjuk azt az eljárást, amelynek segítségével az I általános képletű vegyületek krónikus intravénás adagolásának hatásait patkányon vizsgáltuk.

Vegyes nemű patkányoknak egy I általános képletű vegyületet naponta egyszer, 1 hónapon át 0,1, 1,0, illetve 10,0 mg/kg mennyiségben intravénásan bólusz-befecskendezéssel adagoltunk. Ezzel egy időben a patkányok egy másik kontrollként alkalmazott csoportját ugyanígy kezeltük vivőanyaggal.

A kezelés során hetente mértük az állatok testtömegét, táplálékfogyasztását, és klinikai tüneteket megfigyeltük. A kezelés utolsó hetében szemészeti vizsgálatokat végeztünk, és az állatok vizeletét elemeztük.

Az 1 hónapos kezelés elvégzése után valamennyi állatot felboncoltuk, és a vérmintákat klinikai, kémiai és hematológiai kiértékelésnek vetettük alá.

B. A fenti A.-ban leírt eljárást a C(HCl) anyaggal, azaz az 5. példa A. szerint előállított vegyülettel végeztük az alábbi eredményeket kaptuk.

Klinikai megfigyelések

Valamennyi patkány az összes megfigyelések során klinikailag normálisnak bizonyult.

Mortalitás

5 Vizsgálatunk során az állatok váratlan pusztulása nem fordult elő.

A naponta 0,1 mg/kg C(HCl) vegyülettel kezelt hím patkányok csoportjának átlagos testtömege hasonló volt a vivőanyaggal kezelt kontrollállatok testtömegéhez.

10 A naponta 1–10 mg/kg hatóanyaggal kezelt hím patkányok tömegszaporulata kissé (5–8%-kal) kevesebb volt, mint a hím kontrollállatoké. Ezzel szemben a C(HCl) vegyülettel kezelt nőstények testtömege valamennyi kezelt csoportban 17–23%-kal nagyobb volt, mint a kontroll nőstényállatoké. Bármely nemű állatok esetében megfigyelt tömegszaporulati különbségek – ha egyáltalán voltak ilyenek – a dózisoktól függetlenek voltak.

Táplálékfelvétel

20 Az állatok táplálékfelvétele az összes csoportban hasonló volt.

Szemészeti vizsgálatok

Nem tapasztaltunk a kezeléssel kapcsolatos szemészeti változásokat.

Klinikai-patológiai megfigyelések

25 A 0,1 vagy 1 mg/kg napi C(HCl) vegyülettel kezelt állatokon vagy napi 10 mg/kg hatóanyaggal kezelt hímeken a kezeléssel kapcsolatos hematológiai vagy klinikai-kémiai eltéréseket nem tapasztaltunk. A naponta 10 mg/kg hatóanyaggal kezelt nőstény patkányok vörösvérsejtszáma, valamint hemoglobín- és hematokritértéke kissé alacsonyabb volt a kontrollállatok megfelelő értékeinél; továbbá e csoportban a nőstények nátriumszintje némileg magasabb volt a kontrollállatokénál.

30 A vizeletelemzés adatai nem mutattak a kezeléssel összefüggő eltéréseket.

Patológiai megfigyelések

40 A naponta 0,1, 1 vagy 10 mg/kg C(HCl) vegyülettel kezelt hím vagy nőstény patkányokon durva vagy mikroszkóppal megfigyelhető, hatóanyaggal kapcsolatos patológiai elváltozásokat nem észleltünk. A máj tömege és a máj tömegének testtömeghez viszonyított aránya a naponta 10 mg/kg hatóanyaggal kezelt nőstény állatok esetében nagyobb volt, mint a vivőanyaggal kezelt kontrollnőstényeké.

45 C. Más I általános képletű vegyületek esetében sem figyeltük meg a krónikus toxicitás nem kívánt tüneteit.

20. példa

Savaddíciós sók előállítás

50 Körülbelül 0,3 kg 5. példa A. szerint előállított C-vegyület izopropanolos oldatához hidrogén-klorid-gáz izopropanolos oldatát adagoljuk, miközben a hőmérsékletet 25 °C alatt tartjuk. A sav adagolását addig folytatjuk, amíg szilárd csapadék már nem válik ki. A szilárd terméket elkülönítjük és izopropanollal mossuk. A szilárd anyagot izopropanolban oldjuk ionmentes víz hozzáadásával, amelyet azután zeotropos desztillációval eltávolítunk. Az oldatot hűtjük és legalább 2 órán át hidegben tartjuk. A terméket elkülönítjük, izopropanollal mossuk és 50–75 °C hőmérsékleten vákuumban szárít-

juk. A termék minősége javítható izopropanolból végzett átkristályosítással, aminek során az oldás elősegítésére ionmentes vizet adunk hozzá. Az anyalúgot betöményítjük, és a maradékot izopropanolból átkristályosítjuk; ennek során az oldást szintén ionmentes víz hozzáadásával segítjük elő. Így a $C(HCl)$ vegyületet 60–95% hozammal kapjuk, olvadáspontja ugyanaz, mint amelyet az 5. példa A.-ban megadtunk.

21. példa

I általános képletű vegyületek előállítása, ahol n értéke 2, a szaggatott vonal kémiai kötést, és R^1 hidrogénatomtól eltérő szubsztituenszt jelent

A. 830 g (2,6 mmol) (S)-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamid 75 ml THF-val készült oldatát -50 °C-ra hűtjük és 6,6 mmol n-butillítiumot adunk hozzá hexános oldatban. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet mintegy 30 perc alatt -20 °C-ra hagyjuk felmelegedni. Eközben mélyvörös oldat képződik. Az oldatot -40 °C-ra hűtjük, egyszerre hozzáadunk 0,5 ml DMF-ot, majd szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni és 10%-os vizes sósavoldattal elbontjuk. A rétegek elválása után a vizes fázist 10 N vizes nátronlúgoldattal meglúgosítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, az etil-acetátos oldatot konyhasóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot „flash” kromatográfiának vetjük alá, eluálószerként 5% metanolt és 1% ammóniát tartalmazó diklór-metánt alkalmazunk. Így 80 mg (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-9-metoxi-2,4,5,6-tetrahydro-1H-benz[de]izokinolin-1-ont (T -vegyület) kapunk, amelyet etanolos hidrogén-klorid-oldat és éter alkalmazásával hidrokloridjává [$T(HCl)$ vegyület] alakítunk, olvadáspontja: $270-271$ °C, $[\alpha]_D^{25} = -21,1^\circ$ ($c=0,27$, vízben).

Elemzés:

számított: C 65,74; H 7,03; N 7,67%;
talált: C 65,48; H 7,04; N 7,56%.

B. E példa A. eljárását követve, kiinduló anyagként a 2. példa C. szerint előállított 1,81 g 4-metoxi-karboxamid alkalmazásával 1,6 g (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-7-metoxi-2,4,5,6-tetrahydro-1H-benz[de]izokinolin-1-ont kapunk hidrokloridja ($X(HCl)$ vegyület) formájában, olvadáspontja: $296-297$ °C (bomlás közben).

C. E példa A. eljáráshoz hasonlóan 1,02 mmol (S)-N-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-4-(benzil-oxi)-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftalinkarboxamid és 2,6 mmol n-butillítium felhasználásával, -70 °C kezdeti hőmérsékleten, majd -60 °C-ra hűtve a DMF hozzáadása előtt, 110 mg 7-(benzil-oxi)-analógot kapunk hidrokloridja alakjában [$S(HCl)$ vegyület], olvadáspontja: $244-245$ °C.

D. 100 mg (0,31 mmol) e példa B. szerint előállított $X(HCl)$ vegyületet 5 ml 48%-os bróm-hidrogénsavval 16 órán át $80-90$ °C hőmérsékleten melegítünk, és a reakció befejeződését vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal figyeljük. Ezután a reakcióelegyet vákuumban betöményítjük, a maradékhoz 5 ml dioxánt teszünk és ismét bepároljuk. Az így kapott maradékot 3 ml forró izopropanolban oldjuk, az oldatot forrón szűrjük,

1,5 ml-re betöményítjük és szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Így vákuumban végzett szárítás után barna kristályok alakjában 40 mg (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-7-hidroxi-2,4,5,6-tetrahydro-1H-benz[de]izokinolin-1-on-hidrokloridot kapunk [$V(HCl)$] vegyület, olvadáspontja: $319-321$ °C.

E. E példa D. eljárását követve 500 mg $X(HCl)$ vegyületből 180 mg $V(HBr)$ vegyületet kapunk, $[\alpha]_D^{25} = +41^\circ$ ($c=0,02$, vízben).

F. E példa C. szerint előállított 50 mg $S(HCl)$ vegyületet 7 ml etanolban 15 mg 10%-os csontszén-paládiumkatalizátor jelenlétében hidrogéngáz alatt 15 órán át szobahőmérsékleten keverünk, miközben a reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követjük, amely mutatja, hogy a V -vegyület keletkezik, amely azonos az e példában D. szerint kapott vegyülettel. A katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot etanolból átkristályosítva 17,4 mg $V(HCl)$ vegyületet kapunk.

22. példa

Tabletta előállítása

Tablettákat állítunk elő az alábbi komponensekből: 5 tömeg% C vegyület, 69 tömeg% permetezéssel szárított laktóz, 25 tömeg% mikrokristályos cellulóz és 1 tömeg% magnézium-sztearát.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű triciklusos vegyületek – a képletben a szaggatott vonal kémiai kötést vagy két hidrogénatomot képvisel;

35 az R^1 szubsztituens jelentése hidroxilcsoport, fenil- (1–4 szénatomos alkil)-oxi-csoport vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoport;

p értéke 0 vagy 1;

n értéke 1, 2 vagy 3;

40 R^3 jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, és ezekben

u, x és y értéke egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3;

R^4 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport –,

45 valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, *azzal jellemezve*, hogy

(a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a szaggatott vonal kémiai kötést jelent, egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , n, p és R^3 jelentése egyezik a fent megadottal – erős bázis jelenlétében formilezőszerrel reagáltatunk; és/vagy

50 (b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a szaggatott vonal két hidrogénatomot képvisel, egy, a szaggatott vonal helyén kémiai kötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületben a kettős kötést redukáljuk; vagy

55 (c) egy (I) általános képletű vegyületet oxidálva előállítjuk a megfelelő, az R^3 csoportot N-oxid alakjában tartalmazó (I) általános képletű vegyületet;

60 és kívánt esetben

- (i) egy kapott (I) általános képletű vegyület – célszerűen oldószeres, előnyösen izopropanolos közegben – valamely gyógyászati szempontból elfogadható szervesen vagy szerves savval reagáltatva sóvá alakítunk; vagy
- (ii) egy kapott (I) általános képletű vegyület sóját a megfelelő szabad bázissá alakítjuk; vagy
- (iii) egy kapott (I) általános képletű vegyület izomerjeiből vagy diasztereomerjeiből álló elegyből az egyes izomereket, illetőleg diasztereomereket elkülönítjük.

(Elsőbbsége: 1989. 11. 28.)

2. Eljárás az (I) általános képletű triciklusos vegyületek – a képletben a szaggatott vonal kémiai kötést vagy két hidrogénatomot képvisel;

az R^1 szubsztituens jelentése hidroxilcsoport, fenil- (1–4 szénatomos alkil)-oxi-csoport vagy 1–6 szénatomos alkoxycsoport;

p értéke 0 vagy 1;

n értéke 1, 2 vagy 3;

R^3 jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, és ezekben

u, x és y értéke egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3;

R^4 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport –,

valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, *azzal jellemezve*, hogy

(a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a szaggatott vonal kémiai kötést jelent, egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , n, p és R^3 jelentése egyezik a fent megadottal – erős bázis jelenlétében formilezőszerrel reagáltatunk; és/vagy

(b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a szaggatott vonal két hidrogénatomot képvisel, egy, a szaggatott vonal helyén kémiai kötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületben a kettős kötést redukáljuk; vagy

(c) egy (I) általános képletű vegyületet oxidálva előállítjuk a megfelelő, az R^3 csoportot N-oxid alakjában tartalmazó (I) általános képletű vegyületet; vagy

(d) az R^1 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására valamely R^1 helyén alkoxycsoportot tartalmazó vegyületet dezalkilezünk, illetőleg R^1 helyén benzil-oxi-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet debenzilezünk;

és kívánt esetben

(i) egy kapott (I) általános képletű vegyület sóját a megfelelő szabad bázissá alakítjuk; vagy

(ii) egy kapott (I) általános képletű vegyület izomerjeiből vagy diasztereomerjeiből álló elegyből az egyes izomereket, illetőleg diasztereomereket elkülönítjük;

(iii) a fenti (a)–(d) lépések bármelyikét optikailag aktív reaktánsokkal hajtjuk végre; és/vagy

(iv) egy kapott (I) általános képletű bázist savaddíciós sóvá alakítunk.

(Elsőbbsége: 1990. 11. 27.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás R^3 helyén

1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-,

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

endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-,
exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il- vagy
endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoportot
tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, valamint
5 gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxid-
jaik előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alak-
jában, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási ve-
gyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 28.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általá-
10 nos képletű vegyületek – ahol

p értéke 0 vagy 1;

n értéke 1 vagy 2;

R^1 jelentése 1–6 szénatomos alkoxycsoport;

valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik és

15 N-oxidjaik előállítására tiszta izomerek vagy izomer-
elegy alakjában, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiin-
dulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1989.
11. 28.)

5. A 4. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános
20 képletű vegyületek, ahol n értéke 1, valamint gyógyá-
szati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik előál-
lítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, *az-
zal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket
alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 28.)

6. A 3. igénypont szerinti eljárás 2-(1-aza-bicik-
25 lo[2.2.2]okt-3-il)-1,2,4,5-tetrahidrociklopent[de]izoki-
nolin-1-on – ahol R^3 jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-
3-il-csoport – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy meg-
felelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsé-
ge: 1989. 11. 28.)

7. A 3. igénypont szerinti eljárás 2-(1-aza-bicik-
30 lo[2.2.2]okt-3-il)-1,2,4,5-tetrahidrociklopent[de]izoki-
nolin-1-on-hidroklorid előállítására, *azzal jellemezve*,
hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk.
35 (Elsőbbsége: 1989. 11. 28.)

8. A 3. igénypont szerinti eljárás (S)-2-(1-aza-bi-
ciklo[2.2.2]okt-3-il)-1,2,4,5-tetrahidrociklopent[de]izo-
kinolin-1-on-hidroklorid előállítására, *azzal jellemezve*,
hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk.
40 (Elsőbbsége: 1989. 11. 28.)

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(8-metil-8-aza-
biciklo[3.2.1]okt-3-il)-1,2,4,5-tetrahidrociklopent-
[de]izokinolin-1-on – ahol R^3 jelentése 8-metil-8-aza-
biciklo[3.2.1]okt-3-il-csoport – előállítására, *azzal jel-
45 lemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkal-
mazunk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 28.)

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(endo-8-metil-
8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-1,2,4,5-tetrahidrocik-
lopent[de]izokinolin-1-on – ahol R^3 jelentése endo-8-
metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-csoport – előállításá-
50 ra, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyü-
leteket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 28.)

11. A 4. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általá-
nos képletű vegyületek, ahol n értéke 2, valamint gyó-
gyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik
előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjá-
ban, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyü-
leteket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 28.)

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általá-
60 nos képletű vegyületek, ahol p értéke 0, a szaggatott vo-

nal kémiai kötést képvisel, és ha az R³ csoportban R⁴ szerepel, akkor ennek jelentése metilcsoport, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

13. A 12. igénypont szerinti eljárás R³ helyén 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-, 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-, endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-, endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-, exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il- vagy endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

14. A 13. igénypont szerinti eljárás 2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on – ahol R³ jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-csoport – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

15. A 13. igénypont szerinti eljárás 2-(exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on – ahol R³ jelentése exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-2-il-csoport – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

16. A 13. igénypont szerinti eljárás 2-(endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on – ahol R³ jelentése endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-csoport – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

17. A 13. igénypont szerinti eljárás 2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on – ahol R³ jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

18. A 13. igénypont szerinti eljárás (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on-hidroklorid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

19. A 13. igénypont szerinti eljárás (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on előállítására szabad bázis alakjában, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

20. A 13. igénypont szerinti eljárás (R)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

21. A 13. igénypont szerinti eljárás 2-(endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on – ahol R³ jelentése endo-

9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-csoport – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

22. A 13. igénypont szerinti eljárás 2-(endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benz[de]izokinolin-1-on – ahol R³ jelentése endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoport – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

23. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol p értéke 0, a szaggatott vonal két hidrogénatomot jelent, és ha R³ csoportban R⁴ szerepel, akkor ez metilcsoport, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulóanyagokat alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

24. A 23. igénypont szerinti eljárás R³ helyén 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-, 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-, endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-, endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-, exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il- vagy endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulóanyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

25. A 24. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol n értéke 1, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulóanyagokat alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

26. A 24. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol n értéke 2, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulóvegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

27. A 26. igénypont szerinti eljárás 2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-H-benz[de]izokinolin-1-on – ahol R³ jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport – különösen e vegyület (3a,S,3'S)-izomerjének és hidrokloridjának az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

28. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol n értéke 3; p értéke 0 vagy 1; R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkoxicsoporth; valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazzuk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

29. A 28. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol p értéke 0, a szaggatott vo-

nal kémiai kötést jelent, és ha R³ csoportban R⁴ szerepel, akkor ez metilcsoport, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 11. 28.)

30. A 29. igénypont szerinti eljárás R³ helyén 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-, 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il-, endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-, endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-, exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il- vagy endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 28.)

31. A 30. igénypont szerinti eljárás (RS)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidrociklohept[de]izokinolin-1-on – ahol R³ jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 28.)

32. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol p értéke 0 vagy 1; R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkoxicsoport, N-oxidjaik, valamint ezek gyógyászati szempontból elfogadható sóinak az előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 28.)

33. A 32. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek N-oxidjainak, ahol p értéke 0, és ha R³ csoportban R⁴ szerepel, akkor ez metilcsoport, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 28.)

34. A 33. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek N-oxidjainak, ahol n értéke 2, és R³ jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik előállítására tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulóanyagokat alkalmazunk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 28.)

35. (I) általános képletű, áthidalt biciklusos aminosoportot tartalmazó triciklusos vegyületek – a képletben a szaggatott vonal kémiai kötést vagy két hidrogénatomot képvisel;

az R¹ szubsztituens jelentése hidroxilcsoport, fenil- (1–4 szénatomos alkil)-oxi-csoport vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoport;

p értéke 0 vagy 1;

n értéke 1, 2 vagy 3;

R³ jelentése (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport, és ezekben

u, x és y értéke egymástól függetlenül 1, 2 vagy 3;

R⁴ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport –

valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik, egyedi izomer vagy izomerelegy alakjában. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

36. A 35. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben

n értéke 1 vagy 2;

p értéke 0 vagy 1;

R¹ jelentése 1–6 szénatomos alkil-oxi-csoport;

R³ jelentése (a), (b) vagy (c) képletű csoport,

10 valamint ezek gyógyászati szempontból elfogadható sói és N-oxidjai, egyedi izomer vagy izomerelegy alakjában. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

37. A 36. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben n értéke 1, míg p, R¹ és R³ jelentése egyezik a 36. igénypontban megadottal. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

38. A 37. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben p értéke 0, a szaggatott vonal második kötést jelent, n, R¹ és R³ jelentése egyezik a 37. igénypont szerintivel, de ha R³-ban R⁴ fordul elő, akkor ennek jelentése metilcsoport. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

39. A 36. vagy 38. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben n, p és R¹ jelentése egyezik a 36. vagy 38. igénypont szerintivel, R³ helyén pedig

1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-,

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

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

30 endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il-,

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

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

áll, valamint ezek gyógyászati szempontból elfogadható sói és N-oxidjai, egyedi izomer vagy izomerelegy alakjában. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

40. A 39. igénypont szerinti 2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-1,2,4,5-tetrahidrociklopenta[de]izokinolin-1-on. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

41. A 39. igénypont szerinti 2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-1,2,4,5-tetrahidrociklopenta[de]izokinolin-1-on-hidroklorid. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

42. A 39. igénypont szerinti (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-1,2,4,5-tetrahidrociklopenta[de]izokinolin-1-on-hidroklorid. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

43. A 39. igénypont szerinti 2-(8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-1,2,4,5-tetrahidrociklopenta[de]izokinolin-1-on. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

44. A 43. igénypont szerinti 2-(endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-1,2,4,5-tetrahidrociklopenta[de]izokinolin-1-on. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

45. A 36. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben n értéke 2, p; R¹ és R³ jelentése egyezik a 36. igénypontban megadottal. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

46. A 45. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben p értéke 0, a szaggatott vonal jelentése második kötés, n, R¹ és R³ jelentése egyezik a 45. igénypont szerintivel, de ha R³-ban R⁴ fordul elő,

akkor ennek jelentése metilcsoport. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

47. A 46. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben n, p és R¹ jelentése egyezik a 46. igénypont szerintivel, R³ helyén pedig

1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-,

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

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

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

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

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

valamint ezek gyógyászati szempontból elfogadható sói és N-oxidjai, egyedi izomer vagy izomerelegy alakjában. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

48. A 47. igénypont szerinti 2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-4-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benzo[de]izokinolin-1-on. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

49. A 47. igénypont szerinti 2-(exo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benzo[de]izokinolin-1-on. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

50. A 47. igénypont szerinti 2-(endo-8-metil-8-aza-biciklo[3.2.1]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benzo[de]izokinolin-1-on. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

51. A 47. igénypont szerinti 2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benzo[de]izokinolin-1-on. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

52. Az 51. igénypont szerinti (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benzo[de]izokinolin-1-on-hidroklorid. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

53. Az 51. igénypont szerinti (S)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benzo[de]izokinolin-1-on. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

54. Az 51. igénypont szerinti (R)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benzo[de]izokinolin-1-on. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

55. A 47. igénypont szerinti 2-(endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il)-2,4,5,6-tetrahidro-1H-benzo[de]izokinolin-1-on. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

56. A 47. igénypont szerinti 2-(endo-1-aza-biciklo[3.3.1]non-4-il)-2,3,5,6-tetrahidro-1H-benzo[de]izokinolin-1-on. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

57. A 36. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben p értéke 0, a szaggatott vonal két hidrogénatomot képvisel, n, R¹ és R³ jelentése egyezik a 36. igénypontban megadottal, de ha R³-ban R⁴ fordul elő, akkor ennek jelentése metilcsoport. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

58. Az 57. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben n, p és R¹ jelentése egyezik az 57. igénypont szerintivel, R³ helyén pedig

1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-,

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

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

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

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

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

valamint ezek gyógyászati szempontból elfogadható sói és N-oxidjai, egyedi izomer vagy izomerelegy alakjában. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

59. Az 58. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben n értéke 1, míg p, R¹ és R³ jelentése egyezik az 58. igénypont szerintivel. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

5 60. Az 58. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben n értéke 2, míg p, R¹ és R³ jelentése egyezik az 58. igénypont szerintivel. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

10 61. A 60. igénypont szerinti vegyület, ami R³ helyén 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoportot tartalmaz, vagyis 2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-benzo[de]izokinolin-1-on, különösen ennek (3aS,3'S)-izomerje és hidrokloridja. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

15 62. A 35. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben

n értéke 3,

p értéke 0 vagy 1,

R¹ és R³ jelentése egyezik a 35. igénypontban megadottal,

20 valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik és N-oxidjaik, egyedi izomer vagy izomerelegy alakjában. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

25 63. A 35. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, a képletben a szaggatott vonal jelentése második kötés, n értéke 3, p értéke 0; R¹ és R³ jelentése egyezik a 35. igénypontban megadottal, de ha R³-ban R⁴ fordul elő, akkor ennek jelentése metilcsoport. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

30 64. A 63. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, a képletben n, p és R¹ jelentése egyezik a 63. igénypont szerintivel, R³ helyén pedig

1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-,

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

35 endo-9-metil-9-aza-biciklo[3.3.1]non-3-il-,

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

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

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

(Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

40 65. A 64. igénypont szerinti (RS)-2-(1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il)-1,2,4,5,6,7-hexahidrociklohepta[de]izokinolin-1-on. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

45 66. A 35. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek – ahol R₁, R₃, n és p jelentése egyezik a 35. igénypontban megadottal – N-oxidjai. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

67. A 66. igénypont szerinti (I) általános képletű N-oxidok, a képletben p=0, n, R¹ és R³ jelentése egyezik a 66. igénypont szerintivel, de ha R³-ban R⁴ fordul elő, ennek jelentése metilcsoport. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

55 68. A 67. igénypont szerinti (I) általános képletű N-oxidok, a képletben n értéke 2, R³ jelentése 1-aza-biciklo[2.2.2]okt-3-il-csoport, p és R¹ jelentése egyezik a 67. igénypont szerintivel. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

60 69. Gyógyászati készítmények, *azzal jellemezve*, hogy a 35. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet – ahol n, p, R¹ és R³ és a szaggatott vonal jelentése egyezik a 35. igénypontban megadottal – vagy

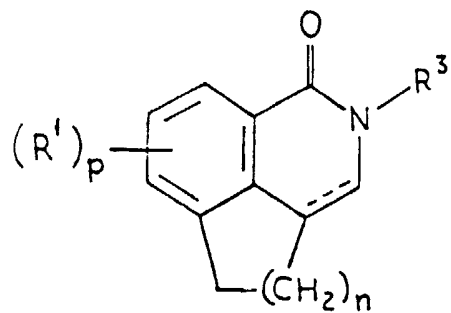
annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját vagy N-oxidját tartalmazták egyedi izomer vagy izomerelegy alakjában, gyógyszerészeti vivőanyag és/vagy más segédanyag kíséretében. (Módosítási elsőbbsége: 1994. 07. 01.)

70. Eljárás 5-HT₃ szerotonin-receptor-antagonista hatású, hányásgátló (antiemetikus) hatású, gyomor-bél rendszeri betegségek, a központi idegrendszer zavarai, keringési (kardiovaszkuláris) betegségek és fájdalom kezelésére alkalmazható gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol az (I) képletben n, p, R¹ és R³ és a szaggatott vonal jelentése az 1. igénypont tárgyi körében meghatározott – vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját vagy N-oxid-származékát a tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 28.)

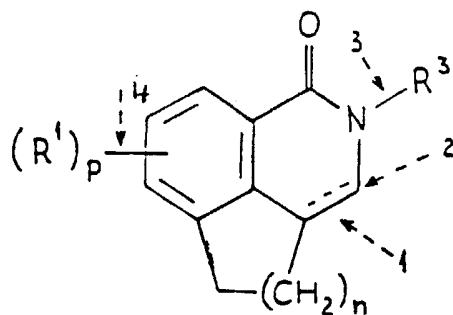
71. Eljárás 5-HT₃ szerotonin-receptor-antagonista hatású, hányásgátló (antiemetikus) hatású, gyomor-bél

rendszeri betegségek, a központi idegrendszer zavarai, keringési (kardiovaszkuláris) betegségek és fájdalom kezelésére alkalmazható gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol az (I) képletben n, p, R¹ és R³ és a szaggatott vonal jelentése a 2. igénypont tárgyi körében meghatározott – vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható valamilyen sóját vagy N-oxid-származékát a tiszta izomerek vagy izomerelegy alakjában, a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1990. 11. 27.)

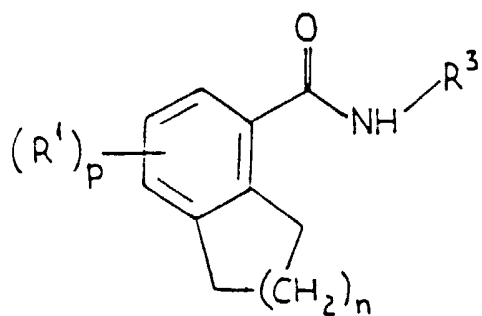
72. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek – ahol R¹, R³, p, n és a szaggatott vonal jelentése egyezik az 1. igénypontban megadottal – gyógyászati szempontból elfogadható sóinak az előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (I) általános képletű bázist – célszerűen oldószeres, előnyösen izopropanolos közegben – valamely gyógyászati szempontból elfogadható szervetlen vagy szerves savval reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1989. 11. 28.)



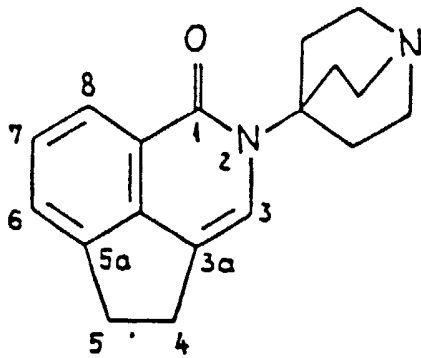
(I)



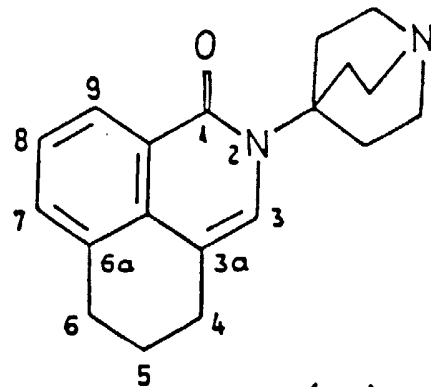
(Ia)



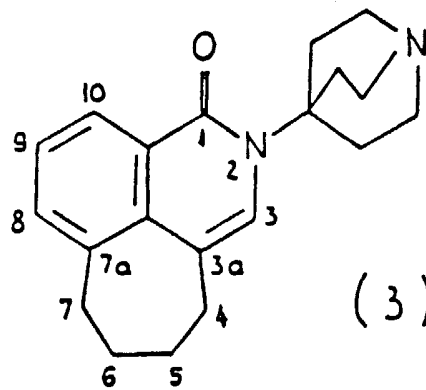
(II)



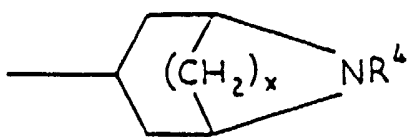
(1)



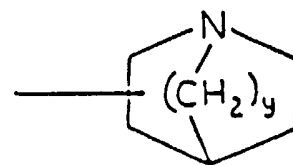
(2)



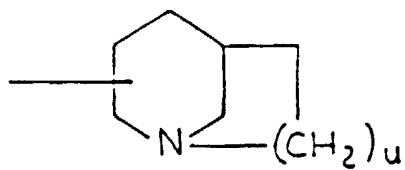
(3)



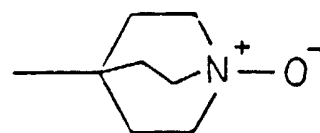
(a)



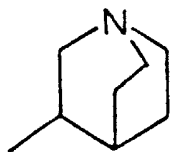
(b)



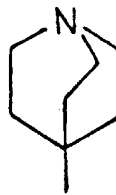
(c)



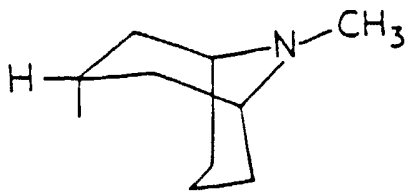
(e)



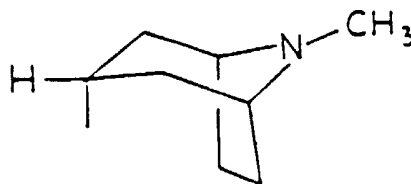
(f)



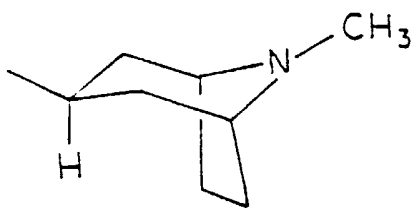
(g)



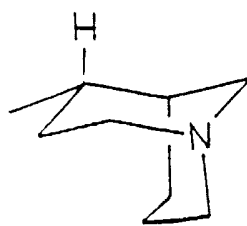
(h)



(i)



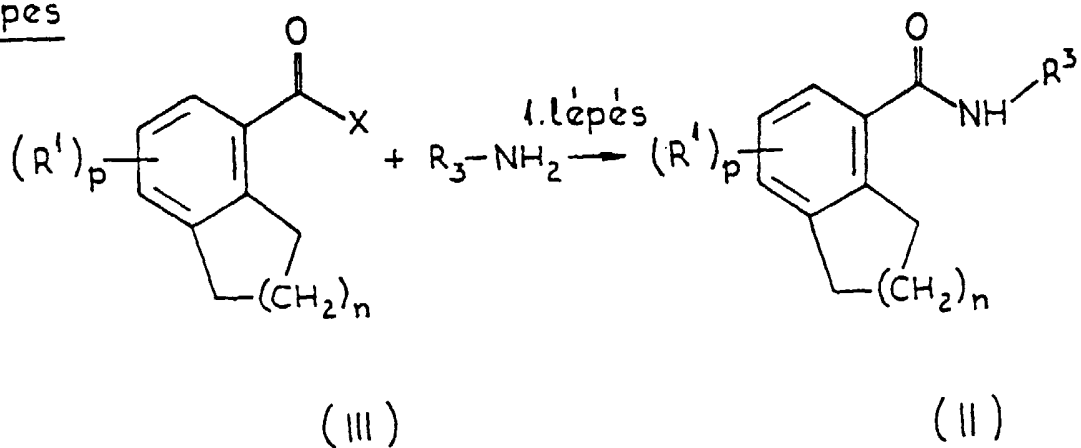
(j)



(k)

A) reakcióvázlat

1. lépés



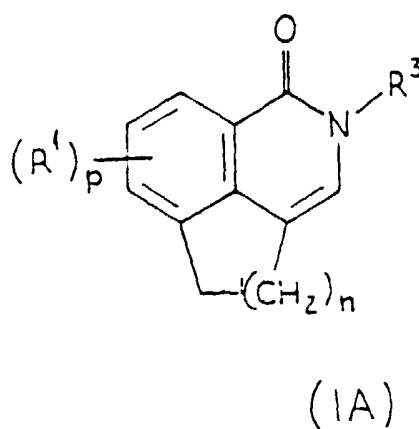
2. lépés

1. Erős bázis

2. Formilezőszer

3. H_3O^+

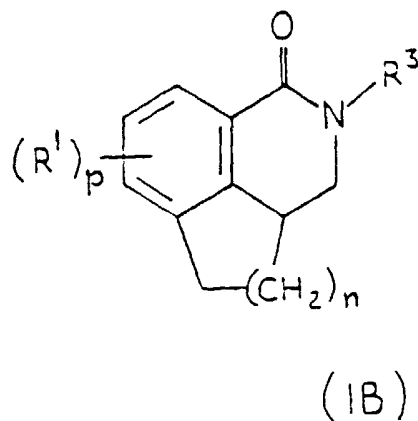
(II)



3. lépés

(IA)

H_2



B) reakcióvázlat

