



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

219 239 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 03554
(22) A bejelentés napja: 1994. 07. 04.
(30) Elsőbbségi adatok:
9314250.3 1993. 07. 09. GB
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/GB 94/01439
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 95/01974

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 401/04
A 61 K 31/445
A 61 P 25/18

(40) A közzététel napja: 1997. 04. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2001. 03. 28.

(72) Feltalálók:

Klimas, Michael Thaddeus, Exton,
Pennsylvania (US)
Terpko, Marc Ormal, Wilmington, Delaware (US)

(73) Szabadalmaz:

AstraZeneca AB, Södertälje (SE)

(74) Képvisező:

dr. Jalsovszky Györgyné
és dr. Tóth-Urbán László, Budapest

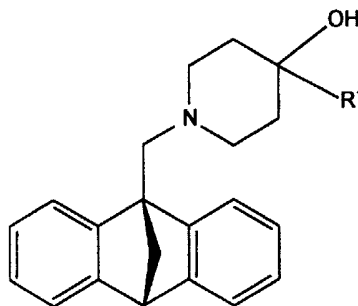
(54) **Piperidinilcsoporttal szubsztituált metano-antracén-származékok,
eljárás előállításukra és az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények**

KIVONAT

A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű balra forgató vegyületek, az (I) általános képletű vegyületek balra forgató enantiomert tartalmazó enantiomerelegyei és ezek gyógyászatiilag alkalmazható sói, valamint az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények – a képletben R¹ egy királis (1–4 szénatomos alkil)-szulfinil-csoporttal szubsztituált piridilgyűrűt jelent.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására a megfelelő 1–4 szénatomos alkil-tio-származékok királis oxidációja útján.

A találmány szerinti vegyületek dopaminantagonistákként alkalmazhatók, és például neurológiai és pszichiátriai rendellenességek kezelésére alkalmasak.



(I)

A találmány királis szulfoxidcsoportot tartalmazó új piperidinilvegyületekre, valamint az azok szintézisére alkalmas eljárásokra vonatkozik. A találmány tárgyát képezik az új vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények is. A találmány szerinti vegyületek és az azokat hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények dopaminantagonistaként alkalmazhatók, és különösen előnyösen hasznosíthatók a humángyógyászatban antipszichotikus anyagokként. A vegyületek más neurológiai és pszichiátriai rendellenességek, köztük a skizofrénia kezelésére is alkalmasak lehetnek.

A szakirodalomban már ismertettek egyes D2 dopamin-receptorantagonistaként felhasználható, racém szulfoxidcsoportot tartalmazó metano-antracén-vegyületeket (lásd például a 0 533 344 A1 számú európai közéleti iratot). A találmány olyan metano-antracénilvegyületekre vonatkozik, amelyek – az ismert vegyületekkel ellentétben – lényegében vagy teljesen tiszta királis szulfoxidenantiomerek vagy diasztereomerek, és amelyek D1 és D2 dopaminantagonista hatásuk mellett 5HT2 szerotoninantagonista hatással is rendelkeznek. A találmány szerinti vegyületek D1/D2 dopaminantagonista aránya az ismertekénél jobb, kiegyensúlyozottabb és kedvezőbb, ami azt jelzi, hogy a vegyületek klinikai alkalmazási profilja a humángyógyászatban az ismertekénél kedvezőbb lehet. A találmány szerinti vegyületek szerotonin 5HT2-antagonista hatással is rendelkeznek.

A találmány a királis metano-antracénil-szulfoxidok szintézisére alkalmas olyan új módszerekre is vonatkozik, amelyek során egy metano-antracénil-szulfidot különféle oxidációs műveletekkel szelektíven az egyik enantiomerben feldúsult szulfoxidkeverékké oxidálunk, amiből további tisztítási műveletekkel tiszta vagy lényegében tiszta metano-antracénil-szulfoxid enantiomert különíthetünk el. A találmány továbbá a racém anyag vagy a nem kívánt metano-antracénil-szulfoxid enantiomerben feldúsult anyag visszavezetésére alkalmas eljárásra vonatkozik, ami egyszerűen összekapcsolható a tiszta enantiomert szolgáltató enantioszelektív oxidációval.

A találmány tehát (I) általános képletű balra forgató új metano-antracénil-piperidinil-szulfoxidokra, azok balra forgató enantiomert tartalmazó enantiomerelegyeire és azok gyógyászatilag alkalmazható sóira vonatkozik – a képletben R^1 egy királis (1–4 szénatomos alkil)-szulfinil- (/1–4 szénatomos alkil/-SO-) csoporttal szubsztituált piridilgyűrűt jelent.

A találmány továbbá gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek hatóanyagként balra forgató (I) általános képletű vegyületet, az (I) általános képletű vegyület balra forgató izomerjét tartalmazó enantiomerelegyet vagy ezek gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazó gyógyászatilag alkalmazható hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt. A találmány szerinti készítmények alkalmas adagolási formában, alkalmas eszközzel a kezelést igénylő beteg szervezetébe juttatva D1 és D2 dopaminergantagonista hatást fejtenek ki, és neurológiai és pszichiátriai rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére alkalmasak minden

olyan esetben, amikor az orvosi kezelés antipszichotikus anyagokat igényel. A gyógyászati készítmények speciális csoportjait képezik a D1/D2 dopaminantagonista és 5HT2 szerotoninantagonista hatású kompozíciók.

A találmány tárgyát képezi továbbá a balra forgató (I) általános képletű vegyületek, az (I) általános képletű vegyületek balra forgató izomerjeit tartalmazó enantiomerelegyek és ezek gyógyászatilag alkalmazható sóinak felhasználása neurológiai és pszichiátriai rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállításához.

A leírásban az „alkilcsoport” megjelölésen az egyenes és elágazó láncú csoportokat egyaránt értjük. Az egyedi csoportok megnevezésekor azonban külön utalunk az esetleges lánccelágazásra; így például a „propil” megjelölés csak az egyenes láncú, míg az „izopropil” megjelölés csak az elágazó láncú csoportokat jelenti. Az 1–4 szénatomos alkilcsoport például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil- és izobutilcsoport lehet.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 a 2-es helyzetben (1–4 szénatomos alkil)-szulfinil-csoporttal szubsztituált 3-piridilcsoportot jelent. Kiemelkedően előnyös vegyület a (–)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2- /etil-szulfinil/-3-piridil)-piperidin-4-ol. A találmány tárgyát képezik ennek az előnyös vegyületnek azok az enantiomerelegyei is, amelyek a (–)-enantiomert a (+)-enantiomerénél nagyobb mennyiségben tartalmazzák.

A találmány szerinti vegyületeket szelektíven állíthatjuk elő a megfelelő (Ia) általános képletű vegyületek – a képletben $R^{1'}$ 1–4 szénatomos alkil-tio-csoporttal szubsztituált piridilcsoportot jelent – királis oxidálásával. Az egyik enantiomerben dús enantiomerkeveréket eredményező szelektív oxidálás összekapcsolható egy visszavezetési művelettel, amelynek során a nem kívánt szulfinilenantiomert redukáljuk, majd a kapott anyagot újraoxidáljuk, és így további mennyiségű kívánt vegyületet alakítunk ki. Az (I) általános képletű vegyületek az itt ismertetendő szintézismódokkal rendszerint könnyen előállíthatók. A királis oxidálás és/vagy a visszavezetés előtt kívánt esetben alkil-tio-csoportot alakíthatunk ki.

Az (Ia) általános képletű vegyületeket a következőképpen állíthatjuk elő.

(a) A (II) képletű piperidonvegyületet aprotikus oldószerben, például tetrahydrofuranban egy $R^{1''}$ Li vagy $R^{1''}$ MgZ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk – a képletekben Z halogénatomot, míg $R^{1''}$ $R^{1'}$ csoportot vagy 1–4 szénatomos alkil-tio-csoporttól eltérő kilépőcsoportot hordozó piridingyűrűt jelent –, és szükség esetén a piridilgyűrűn lévő, 1–4 szénatomos alkil-tio-csoporttól eltérő kilépőcsoportot 1–4 szénatomos alkil-tio-csoportra cseréljük. A lítiumvegyületeket rendszerint közvetlenül a reakcióelegyben alakítjuk ki úgy, hogy az $R^{1''}$ Z' általános képletű vegyületeket – a képletben Z' halogénatomot, vagy esetenként hidrogénatomot jelent – $-20\text{ }^\circ\text{C}$ és $-100\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten 1–6 szénatomos alkil-lítium-vegyületekkel, például n-

butil-lítiummal reagáltatjuk. Ha az így kapott vegyületekben a piridilgyűrűhöz 1–4 szénatomos alkil-tio-csoporttól eltérő kilépőcsoport kapcsolódik, ezt a vegyületet egy 1–4 szénatomos alkil-tio-csoportból lúgosítással képezett anionnal reagáltatva alakítjuk (Ia) általános képletű vegyületté.

(b) A megfelelő (IIa) általános képletű amidokat alkalmas redukálószerrel, például lítium-alumínium-hidriddel vagy borán/dimetil-szulfoxid komplexszel kezeljük.

(c) A (III) általános képletű aldehideket (a képletben G hidrogénatomot jelent) redukálószer, például nátrium-ciano-bór-hidrid jelenlétében a megfelelő (IV) általános képletű piperidinvegyületekkel kezeljük.

A fenti műveletekkel kapott (Ia) általános képletű vegyületeket enantioszelektív oxidálószerrel reagáltatva oxidálhatjuk enantioszelektíven a kívánt (I) általános képletű királis szulfoxidokká.

A találmány tárgya továbbá eljárás (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag alkalmazható sóik előállítására oly módon, hogy egy (Ia) általános képletű vegyületet királis oxidálásnak alávetve az (1–4 szénatomos alkil)-S– csoportot enantioszelektíven (1–4 szénatomos alkil)-SO– képletű királis szulfoxidcsoportokká oxidáljuk, és ha gyógyászatiilag alkalmazható sóra van szükségünk, a kapott (I) általános képletű vegyületet élettanilag elfogadható aniont képező savval vagy élettanilag elfogadható kationt képező bázissal reagáltatjuk.

Rendszerint előnyös, ha az oxidációhoz oxidálószerként például titán/tartarát/peroxid keveréket, így egy titán-alkoxid (például titán-tetraizopropoxid), egy dialkil-tartarát (például dietil-tartarát) és egy alkil-hidroperoxid (például terc-butil-hidroperoxid) keverékét használjuk. További alkalmas oxidálószerrel például a királis oxaziridinek, így az (S)-(+)-kámfor-szulfonil-oxaziridin, valamint a megfelelő enzimek. A reakciót rendszerint inert szénhidrogén oldószerben, például toluolban, általában hűtés közben, például -78°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezzük.

Egy előnyös megoldás szerint az (I) általános képletű vegyületeket a következő lépéssorozattal állítjuk elő:

(a) (22) képletű 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-vegyületet állítunk elő oly módon, hogy egy (14) képletű triciklusos aldehidet egy vinil-O(CO)-(1–4 szénatomos alkil) képletű vinil-észterrel reagáltatva (16) általános képletű etano-antracén-acetoxi-aldehiddé vagy ekvivalens 1–4 szénatomos alkil-karbonil-oxi-aldehiddé alakítunk – a képletekben Ac alkil-karbonil-csoportot jelent –, ezt a vegyületet vizes acetonban króm-trioxid/kénsav oxidálószerrel vagy egy egyenértékű oxidálóreagenssel vagy egy rendszerrel kezelve a megfelelő (18) általános képletű 9-karbonsavvá vagy ekvivalens 1–4 szénatomos alkil-karbonil-oxisavvá alakítjuk, a kapott vegyületet alkalmas oldószerben, például metil-izobutil-ketonban vagy ekvivalens oldószerben egy diaril-foszforil-aziddal és egy trialkil-aminnal kezelve kulcsintermedierként a megfelelő acil-(vagy 1–4 szénatomos alkil-karbonil-oxi)-aziddá alakítjuk, ezt a vegyületet metil-izobutil-ketonban vagy más

ekvivalens oldószerben melegítve a megfelelő izocianát intermedierre alakítjuk, ezt a vegyületet főlegesen vizes nátrium-hidroxiddal (visszafolytatás közben forralva) vagy ekvivalens bázissal és vizes sósavoldattal (melegítés közben) vagy ekvivalens savval kezelve a megfelelő (20) képletű amino-alkohollá (hidrokloridja vagy más alkalmas sója formájában) alakítjuk, és ebből a vegyületből a megfelelő karbokation intermedieren (amit diazotálással vagy ekvivalens módon alakítunk ki) keresztül, gyűrűkontrakcióval előállítjuk a (22) képletű formil-metano-antracén-vegyületet, vagy – kevésbé előnyös megoldás szerint – a (18) általános képletű 9-karbonsavat vagy egy ekvivalens vegyületet toluolban, dimetil-formamid jelenlétében tionil-kloriddal reagáltatunk, a kapott savhalogenid intermediert 1,5 ekvivalens nátrium-aziddal reagáltatjuk, a kapott megfelelő azid intermediert melegítéssel egy elkülöníthető izocianátvegyületté alakítjuk, ezt a vegyületet lúgosítással a (20) képletű amino-alkohollá alakítjuk (amit szabad aminként különítünk el toluolból vagy egy ekvivalens oldószerből), vagy az izocianátintermediert oldószerben, például toluolban vagy azzal ekvivalens oldószerben ecetsav/sósav eleggyel megsavanyítva alakítjuk át a (20) képletű primer aminná, végül a kapott primer aminből karbokation közbelső terméken keresztül, gyűrűkontrakcióval kialakítjuk a (22) képletű vegyületet;

(b) (II) képletű 4-piperidonvegyületet alakítunk ki oly módon, hogy a (22) képletű vegyületet egy ketál formában vagy szakember számára ismert más keton védőcsoporttal védett 4-piperidonnal reagáltatjuk, az így kapott 9-il-metanol intermediert alkalmas redukálószerrel kezelve a megfelelő 9-il-metil-vegyületté redukáljuk, majd az így kapott, a (22) képletű vegyület védett formájának tekinthető intermedier védőcsoportját megfelelő savval lehasítva kialakítjuk a (II) képletű vegyületet;

(c) az (Ia) általános képletnek egyébként megfelelő olyan intermediert alakítunk ki, amelyben R¹ helyén 1–4 szénatomos alkil-tio-szubsztituensre cserélhető kilépőcsoportot hordozó piridingyűrű áll;

(d) az így kapott intermedierben a piridilgyűrűhöz kapcsolódó kilépőcsoportot 1–4 szénatomos alkil-tio-csoportra cseréljük; végül

(e) a (d) lépésben kapott terméket megfelelő körülmények között egy enantioszelektív oxidálószerrel reagáltatva a kívánt (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

A fenti eljárásban kialakított és a találmány szerinti gyógyászati készítményekben felhasznált vegyületek előnyös képviselője a (–)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfonil/-3-piridil)-piperidin-4-ol kristályos formája. Ennek az előnyös kristályos vegyületnek az olvadáspontja $185-186^{\circ}\text{C}$, fajlagos forgatóképessége pedig $[\alpha] = -106^{\circ}$ ($c=1,0$, metanolban). Ezt az előnyös enantiomert célszerűen anti-pszichotikus hatóanyagként hasznosítjuk. A (–)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfonil/-3-piridil)-piperidin-4-ol kristályos formájának felhasználása a humángyógyászatban pszichózisok kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények elő-

állításához is a találmány tárgyát képezi. A (-)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfonil/-3-piridil)-piperidin-4-ol kristályos formájának a humán gyógyászatban pszichózisok kezelésére való alkalmassága azon alapul, hogy ez a kristályos vegyület antagonizálja a D1/D2 dopaminreceptorokat és az 5HT₂ szerotoninreceptort. Ez a kiegyensúlyozott hatásprofil az eddigieknél kedvezőbb klinikai alkalmazhatóságra utal, az antipszichotikus hatás ugyanis úgy érhető el, hogy a D2 receptor antagonizálásával kapcsolatos mellékhatások minimumra csökkennek.

A kristályos (-)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfonil/-3-piridil)-piperidin-4-olt a találmány szerint előnyösen a következő lépéssorozattal állítjuk elő:

(a) 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metano-antracént alakítunk ki úgy, hogy az I. reakcióvázlaton bemutatott (14) képletű triciklusos aldehidet zárt csőben, 180 °C-on 1 ekvivalensnél nagyobb mennyiségű vinil-acetáttal reagáltatjuk, a kapott (16) képletű etano-antracént – ahol Ac acetylsoportot jelent – vizes acetonban Jones-reagenssel (króm-trioxid/kénsav keverékkel) kezeljük, a kapott (18) képletű 9-karbonsavat metil-izobutil-ketonban, 80 °C-ot meghaladó hőmérsékleten 1 ekvivalensnél nagyobb mennyiségű difenil-foszforil-aziddal és trietil-aminnal kezeljük, a képződött acetoxiazid-vegyületet metil-izobutil-ketonban vagy más ekvivalens oldószerben melegítve a megfelelő izocianát intermediterré alakítjuk, ezt a vegyületet főlegesen vett vizes nátrium-hidroxiddal (visszafolyatás közben forralva) vagy ekvivalens bázissal és vizes sósavoldattal (melegítés közben) vagy ekvivalens savval kezelve a megfelelő (20) képletű amino-alkohollá alakítjuk, amit hidrokloridsója formájában különítünk el, majd ebből a vegyületből karbokation intermedieren keresztül (amit vizes közegben nátrium-nitrit és ecetsav keverékével végzett diazotálással alakítunk ki), gyűrűkontrakcióval előállítjuk a kívánt (22) képletű vegyületet; vagy más megoldás szerint az izocianát intermediterré oldószerben, például toluolban ecetsav/sósav eleggyel megsavanyítva a (20) képletű amino-alkohollá alakítjuk, amit a karbokation intermedieren keresztül gyűrűkontrakcióval alakítunk át (22) képletű vegyületté;

(b) (II) képletű 4-piperidonvegyületet alakítunk ki oly módon, hogy a (22) képletű vegyületet egy ketál formában védett 4-piperidonnal reagáltatjuk, majd ezt poláros oldószerben bőr típusú redukálószerrel reagáltatjuk, és az így képződött vegyület – amely a (II) képletű vegyület védett formája – védőcsoportját megfelelő savval kezelve lehasítjuk;

(c) a (II) képletű vegyületet 2-fluor-piridin és LDA reakciójában kialakított anionnal reagáltatva R¹ helyén 2-fluor-3-piridil-csoportot hordozó (Ia) általános képletű intermediterré alakítjuk;

(d) a (c) lépésben kapott vegyületet 1-metil-pirroli-dinonban vagy ekvivalens oldószerben etil-szulfidból nátrium-hidroxiddal vagy más alkalmas bázissal kialakított tiolát-anionnal reagáltatva R¹ helyén 2-(etil-tio)-3-piridil-csoportot hordozó (Ia) általános képletű intermediterré alakítjuk; és

(e) a (d) lépésben kapott 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-olt dietil-D-tartarát szárítatlan toluollal vagy ekvivalens oldószerrel készített hideg oldatával, titán-tetraizopropoxiddal és terc-butil-hidroperoxiddal reagáltatva a kívánt enantiomerben feldúsított etil-szulfonil-vegyületkeverékké alakítjuk, amiből megfelelő oldószerből, így acetonitrilből vagy ekvivalens oldószerből végzett átkristályosítással elkülönítjük a tiszta (-)-enantiomert.

A találmány tárgya tehát továbbá eljárás kristályos (-)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfonil/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítására oly módon, hogy 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-olt dietil-D-tartarát toluollal (előnyösen szárítatlan toluollal) vagy ekvivalens oldószerrel készített, előnyösen hűtött oldatával, titán-tetraizopropoxiddal és terc-butil-hidroperoxiddal reagáltatunk, majd a kívánt enantiomerben feldúsított etil-szulfonil-vegyületkeveréket előnyösen egy megfelelő oldószerből, így acetonitrilből vagy ekvivalens oldószerből átkristályosítva tiszta (-)-enantiomert képezünk.

A fentiekben ismertetett műveletekhez szükséges kiindulási anyagokat – amennyiben azok a kereskedelmi forgalomban nem szerezhetők be – ismert szerves kémiai szintézisekkel, illetve a rokonszerkezetű vegyületek előállítására alkalmazott ismert módszerekkel állíthatjuk elő. Így például az R¹/Z általános képletű vegyületeket a Brandsma és munkatársai: „Preparative Polar Organometallic Chemistry” I. kötetében (Springer Verlag, 1986) leírtak szerint állíthatjuk elő. A következő ismertetésben a szerves kémiában szokásos rövidítéseket és betűszavakat használjuk; így például az etil-csoportot Et, a tetrahidrofuránt THF, a terc-butil-csoportot ^tBu, a dimetil-szulfoxidot DMSO, a metilcsoportot Me, a karbobenzil-oxi-csoportot Cbz, a fenilcsoportot pedig Ph rövidítéssel jelöljük. A Grignard-reagensok és alkil-lítium-vegyületek megjelölésében Z halogénatomot, például klóratomot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek és közelebbi intermedierjeik előállításának közös intermedierjei a (III) általános képletű karbonsavak (G hidroxilcsoportot jelent), illetve savhalogenidek (G halogénatomot, például klóratomot jelent). Ezeket az intermediereket az I. reakcióvázlaton bemutatott módon állíthatjuk elő. A kezdő lépésben a (10) képletű antrakinonvegyületet cinkkel és vizes ammóniával redukálva a megfelelő (12) képletű antracénvegyületté alakítjuk. A (12) képletű antracénvegyületet ezután foszfor-oxi-trikloriddal és N-metil-formaniliddal reagáltatva a megfelelő (14) képletű 9-aldehiddé alakítjuk. A (14) képletű aldehidet vinil-acetáttal reagáltatva (Diels–Alder-reakció) (16) képletű áthidalt, gyűrűs vegyületet – a képletben Ac acetylsoportot jelent – kapunk, amit kénsav jelenlétében króm-trioxiddal oxidálva a megfelelő (18) képletű savvá oxidálunk. A (18) képletű savat ezután (például toluolban) tionil-kloriddal kezelve a megfelelő 9-sav-kloriddá alakítjuk, ezt ezután (például vizes acetonban) nátrium-aziddal reagáltatva a megfelelő 9-acil-aziddá

alakítjuk, majd ezt (például toluolban) melegítve átrendeződéssel a megfelelő izocianáttá alakítjuk, amiből (alkoholos közegben, például etanolban) alkálifém-hidroxiddal végzett kezeléssel lehasítjuk az acetilcsoportot, és annak helyén hidroxilcsoportot képezünk, és egyúttal az izocianátcsoportot aminocsoporttá hidrolizáljuk. Így a (20) képletű aminvegyületet kapjuk. A (20) képletű aminvegyületet ezután alkálifém-nitrittel (például ecetsavas közegben nátrium-nitrittel) kezelve gyűrűszűkítésnek vetjük alá; ekkor (22) képletű 9-aldehidet kapunk. A (22) képletű aldehidet oxidálással (például kénsav jelenlétében króm-trioxiddal oxidálva) a megfelelő (24) képletű karbonsavvá alakítjuk; ez a vegyület egyben a G helyén hidroxilcsoportot hordozó (III) általános képletű vegyületnek felel meg. A megfelelő 9-savhalogenidet – például a savkloridot – úgy alakíthatjuk ki, hogy a (24) képletű karbonsavat tionil halogeniddel (így tionil-kloriddal) vagy oxalil-halogeniddel (így oxalil-kloriddal) reagáltatjuk.

A (IIa) általános képletű amidokat úgy állíthatjuk elő, hogy a G helyén halogénatomot tartalmazó (III) általános képletű vegyületeket (például a savkloridokat) bázis, így egy trialkil-amin (például trietil-amin) jelenlétében (IV) általános képletű piperidinvegyületekkel reagáltatjuk.

A (II) képletű piperidinvegyületet a II. reakcióvázlaton feltüntetett módszer szerint úgy állíthatjuk elő, hogy a (32) képletű hidroxipiperidinvegyületet megfelelő oxidálószerrel, például (1) oldószer, így acetone jelenlétében króm-trioxiddal és kénsavval reagáltatjuk, vagy (2) oldószerben, így metilén-klorid és dimetil-szulfoxid elegyében, bázis, így egy trialkil-amin (például trietil-amin) jelenlétében kén-trioxid/piridin komplexszel reagáltatjuk, vagy (3) oldószerben, például metilén-kloridban oxalil-klorid és dimetil-szulfoxid elegyével reagáltatjuk, és ezután bázissal, így egy trialkil-ammal kezeljük.

A (32) képletű hidroxipiperidinvegyületet a II. reakcióvázlaton bemutatott módszerek bármelyikével előállíthatjuk. Az egyik megoldás szerint a (22) képletű 9-aldehidet közvetlenül reagáltatjuk 4-hidroxipiperidinnel és nátrium-ciano-bór-hidriddel; ekkor a (32) képletű vegyületet kapjuk. Más megoldás szerint a (22) képletű 9-aldehidet először a fentiek szerint oxidáljuk, és ezt követően a megfelelő 9-savkloriddá alakítjuk, majd ezt a vegyületet 4-hidroxipiperidinnel kezelve [amit vagy főlegesen használunk, vagy a reakcióelegyhez bázist, így egy trialkil-amint (például trietil-amint) is adunk] a megfelelő (30) képletű amiddá alakítjuk. A (30) képletű amidot dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban lítium-alumínium-hidriddel redukálva kapjuk a (32) képletű hidroxipiperidinvegyületet.

A (IV) általános képletű piperidinvegyületeket a III. reakcióvázlaton bemutatott szintézissel állíthatjuk elő. Az első lépésben az (50) képletű 4-hidroxipiperidint bázis, például trietil-amin jelenlétében karbobenzil-oxi-kloriddal (Cbz-Cl) vagy védőcsoport felvitelére alkalmas más reagenssel kezeljük, és így védjük a piperidinocsoport nitrogénatomját. A kapott (52) képletű 1-(karbobenzil-oxi)-piperidin-4-olt oxalil-kloriddal és di-

metil-szulfoxiddal oxidáljuk, majd oldószeres közegben, például metilén-kloridban bázissal kezeljük. Az így kapott (54) képletű védett 4-piperidont $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, oldószerben (például tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben) R^1Li általános képletű szerves lítiumvegyülettel vagy R^1MgZ általános képletű Grignard-reagenssel reagáltatva – a képletekben R^1 jelentése a fenti – a megfelelő (56) általános képletű védett hidroxipiperidinvegyületet állítjuk elő. Az (56) általános képletű vegyület védőcsoportját oldószer, például etanol jelenlétében palládium/csontszén katalizátorral (így 10%-os Pd/C katalizátorral) és ciklohexénnel végzett kezeléssel könnyen lehasíthatjuk; ekkor a megfelelő (IV) általános képletű vegyületet kapjuk. Megjegyezzük, hogy a fent ismertetett eljárásokhoz szükséges anyagok nagy többsége a kereskedelmi forgalomban beszerezhető és/vagy a szintézisek kémiájában széles körben ismertetett anyag. Ha a fenti eljárásban olyan reagenseket használtunk, amelyekben R^1 1–4 szénatomos alkil-tio-csoportra cserélhető szubsztituens hordozó piridilcsoportot jelent, akkor a záró lépésben a piridilcsoport szubsztituensét 1–4 szénatomos alkil-tio-csoportra cseréljük.

A találmány szerinti királis szulfoxidok előállításában prekurzorokként felhasznált 1–4 szénatomos alkil-tiovegyületeket egyszerűen előállíthatjuk a következő alapeljárással. A kiindulási anyag, például 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-fluor-3-piridil)-piperidin-4-ol [amit 2-fluor-piridinből képezett anion, 1-/9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil/-4-piperidon és lítium-bromid reagáltatásával állítunk elő] megfelelő oldószerrel, például tetrahidrofuránal készített oldatához hozzáadjuk a fluoratom kicserélésére szánt 1–4 szénatomos alkil-tiovegyület nátriumóját. A nátrium-alkil-tiolát reagenst egyszerűen előállíthatjuk a megfelelő 1–4 szénatomos alkil-tiol és nátrium-hidrid szokásos körülmények között végzett reagáltatásával. Az alkil-tiolatot legalább 3 órán át, a reakcióelegyet visszafolytatás közben forralva reagáltatjuk a 2-fluorvegyülettel, majd a reakciót az elegy vízbe öntésével leállítjuk. A vizes fázist éterral vagy más alkalmas szerves oldószerrel extraháljuk, és a képződött terméket alkalmas kromatográfiai módszerrel, például gyorskromatografálással tisztítjuk. Ezzel az eljárással 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/1–4 szénatomos alkil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-olvegyületeket kapunk. A vegyületek legelőnyösebb képviselője a 2-(etil-tio)-származék.

Ezután a fentiek szerint kapott 2-(etil-tio)-származékokat vagy más 2-(1–4 szénatomos alkil-tio)-származékokat enantioszelektív oxidálással alakítjuk át a kívánt biológiailag aktív dopamin-receptorantagonistákká. Az alkil-tiovegyületek szelektív oxidálását a következőképpen végezhetjük. (–)-Dietil-D-tartarát megfelelő oldószerrel, például vízmentes toluollal készített, hűtött ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) oldatába nitrogénatmoszférában titán-tetraizopropoxidot csepegtetünk. Az elegyet körülbelül 5 percig keverjük, majd egy részletben hozzáadjuk az alkil-tiovegyületet, például 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-olt.

A reakcióelegyet körülbelül 25 percig a fenti hőmérsékleten tartjuk, majd körülbelül $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, és kis főlegben vett frissen szárított terc-butil-hidroperoxidot adagolunk fecskendővel az elegybe. A reakcióelegyet néhány (körülbelül 3) óra alatt $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hagyjuk melegedni, és ezután keverés nélkül körülbelül 18 órán át egy $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os hűtőtérbe helyezük. Ezután a reakciót körülbelül 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldat beadagolásával állítjuk. A kapott szuszpenziót metilén-kloriddal hígítjuk, és az elegyet diatómaföldön keresztül szűrjük. A reakcióelegy feldolgozása után a terméket kromatográfias módszerrel, például gyorskromatografálással tisztítjuk. Királis szulfoxid-enantiomerek elegyét kapjuk, amely (HPLC-analízis alapján) a (+)-(1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-metano-antracénil-vegyületet és a (-)-(1-4 szénatomos alkil-szulfonil)-metano-antracénil-vegyületet egymáshoz viszonyítva körülbelül 1:3,7 arányban tartalmazza. A termékelegyet megfelelő oldószerből, például forró toluolból átkristályosítva 1:99 enantiomerarányú elegyet kapunk, ahol az anyalug tartalmazza a (-)-enantiomer főtömegét. Az anyalugban lévő termék kristályosításával tiszta (-)-enantiomert kapunk kristályos, szilárd anyag formájában. A IV. reakcióvázlaton feltüntetett példakénti műveletsorban a piridil-etil-tio-vegyület, illetve az általánosított esetben a piridil-(1-4 szénatomos alkil)-tio-vegyületek specifikus királis oxidációját mutatjuk be. A IV. reakcióvázlaton feltüntetett képletekben Het piridilcsoportot, R pedig 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent. Ezzel az eljárással előnyösen (-)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfonil/-3-piridil)-piperidin-4-olt állítunk elő.

A találmány tárgya tehát eljárás (I) általános képletű királis szulfonil-metano-antracénil-vegyületek előállítására oly módon, hogy (a) egy (Ia) általános képletű vegyületet – a képletben $R^{1'}$ jelentése a fenti – (b) egy aszimmetrikus oxidálóreagenssel, és pedíg (1) titán/tartarát/peroxid rendszerrel vagy (2) egy királis oxaziridinnel reagáltatunk, és így enantioszelektív reakcióban az (I) általános képletű királis oxidok enantiomerelegyét képezzük. A találmány tárgyát képezi az az eljárás is, amelynek során a fentiek szerint kapott termékelegyet átkristályosításnak vetjük alá, és így optikailag tiszta állapotban elkülönítjük az (I) általános képletű szulfonilvegyület kívánt enantiomerjét.

A találmány tárgyát képezi az az eljárás is, amelynek során a nem kívánt szulfoxidot redukálással visszalakítjuk a szulfidá, amit a kívánt enantiomer vagy diasztereomer kialakítása céljából ismét enantioszelektív oxidálásnak vetünk alá. Így például a megfelelő 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-3-piridil-származék redukálásával egy 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(1-4 szénatomos alkil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-ol-vegyületet alakítunk ki. Redukálószerként például cinkpor/titán-tetraklorid keveréket használhatunk. Az eljárásba visszavezetett vegyület előnyösen (+)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfonil/-3-piridil)-piperidin-4-olt tartalmazó anyag vagy a racemát lehet, amit redukcióval 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-

tio/-3-piridil)-piperidin-4-ollá alakítunk. Ezt a vegyületet ezután előnyösen a korábbiakban ismertetett enantioszelektív eljárással oxidáljuk, és így további mennyiségű (-)-enantiomert állítunk elő. A találmány tárgya tehát továbbá egy szelektív kettős eljárás 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-metano-antracénil-vegyületek specifikus enantiomerjeinek vagy diasztereomerjeinek előállítására szelektív oxidáció és a nem kívánt anyag visszavezetése útján. Ezzel az eljárással D1/D2 dopamin-receptorantagonistákként hasznosítható specifikus enantiomereket vagy diasztereomereket, különösen előnyösen (-)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfonil/-3-piridil)-piperidin-4-olt állíthatunk elő. Ez a vegyület meglepően kedvező D1/D2 arányt mutat, ami rendszerint azt jelzi, hogy a vegyület kedvezőbb klinikai terápiás profillal alkalmazható az adott rendellenességek (például pszichózisok) kezelését igénylő betegeken. A vegyület D1 receptorantagonista aktivitása közelebb áll a D2 receptorantagonista aktivitásához, ami kiegyenlített D1/D2 profilt eredményez, és arra utal, hogy a vegyület a szokásos antipszichotikus szerekénél kedvezőbb klinikai profillal rendelkezik. Meglepő, hogy a vegyület (-)-enantiomerjének D1/D2 profija kedvezőbb a racemáténál.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászati al-kalmazható sói élettanilag elfogadható aniont képező szerves savakkal képezett addíciós sók, például tozilátok, metánszulfonátok, acetátok, tartarátok, citrátok, szukcinátok, benzoátok, aszkorbátok, fumarátok, maleátok, alfa-ketoglutarátok és alfa-glicerofoszfátok lehetnek. A gyógyászati al-kalmazható sók közé tartoznak továbbá a szerves savakkal képezett sók, így a szulfátok, nitrátok, foszfátok és hidrokloridok. A gyógyászati al-kalmazható sókat a szakirodalomból jól ismert módszerekkel állíthatjuk elő, például úgy, hogy az (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő savakkal reagáltatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket, közülük is előnyösen a (-)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfonil/-3-piridil)-piperidin-4-olt pszichózisok vagy más neurológiai rendellenességek kezelésére használhatjuk fel. A hatóanyagot gyógyászati al-kalmazható hordozóanyaggal vagy hígítószerrel összekeverve, hatásos mennyiségben adjuk be a kezelést igénylő betegnek. A kezeléshez felhasználandó gyógyszerformát az adagolás módjának figyelembevételével választjuk meg. Ezek a gyógyászati készítmények is a találmány tárgyát képezik. A gyógyászati készítményeket szokásos gyógyszer-technológiai eljárásokkal, hagyományos gyógyszerészeti kötőanyagok, excipiensek, töltőanyagok, inert komponensek, szét-esést elősegítő anyagok és hasonlók felhasználásával állíthatjuk elő. A hatóanyagokat és/vagy a gyógyászati készítményeket az adagolás módjának megfelelő gyógyszerformákra hozzuk. Az orálisan adagolható gyógyszerformák például tabletták, kapszulák, oldatok vagy szuszpenziók lehetnek. Az intravénás, intravesikuláris, szubkután vagy intramuszkuláris injekció vagy infúzió formájában beadandó készítmények például steril oldatok vagy szuszpenziók lehetnek. Rektális adago-

lásra előnyösen kúpokat állítunk elő. A találmány szerinti vegyületek közül az oldható sókat előnyösen orálisan adagolható gyógyszerkészítmények formájában juttatjuk a szervezetbe. A találmány szerinti vegyületek közül a nehezebben oldódó szabad aminosavat vagy a nem só formájú vegyületeket előnyösen készletetett hatóanyag-felszabadulása vagy depókészítmény formájában (amelyekből a hatóanyag több nap vagy más alkalmas időtartam alatt, lassan szabadul fel) juttatjuk a kezelést igénylő beteg szervezetébe. A találmány tárgya tehát továbbá eljárás a találmány szerinti hatóanyagok szervezetbe juttatására orális vagy depókészítmények felhasználásával. A készletetett hatóanyag-felszabadulása készítményeket és a hatóanyag szervezetbe juttatására alkalmas eszközöket általánosságban ismerteti a Remingtons Pharmaceutical Sciences című szakkönyv. A pszichózisok kezelésében nagy szükség van hosszú hatástartamú, a hatóanyagot készletetetten leadó gyógyszerformákra, amelyek felhasználásával a vérplazmában terápiásan hatásos 5HT₂ szerotoninantagonista-, D₁ dopaminantagonista- és D₂ dopaminantagonista-szint tartható fenn.

A találmány szerinti hatóanyagokat tartalmazó depókészítményeket például implantációval (így szubkután, transzkután vagy intramuszkuláris implantációval) vagy intramuszkuláris injekció formájában juttathatjuk a szervezetbe. Ezek a készítmények a hatóanyagot megfelelő gyógyszerészeti excipiensekkel, például alkalmas polimer vagy hidrofób anyagokkal együtt tartalmazhatják (így például olajos emulziók lehetnek), vagy a hatóanyagot nehezen oldódó só formájában tartalmazhatják. A depókészítmények hatóanyag-tartalmát úgy választjuk meg, hogy a beteg szervezetében hosszabb időtartamon keresztül gyógyászatiilag hatásos mennyiségű D₁/D₂/5HT₂ antagonistá anyag legyen jelen.

Az (I) általános képletű vegyület szükséges dózisa természetesen a kezelendő beteg egyéni adottságaitól, az állapot súlyosságától, a beteg testtömegétől és az adott biokémiai jellemzőktől függően változik. Gyakorló klinikus vagy orvos az itt közölt dózistartományok és a beteg egyéni jellemzőinek ismeretében könnyen meghatározhatja az esetenként alkalmazandó dózist. Az (I) általános képletű vegyületeket a kezelést igénylő betegeknek – köztük embereknek – rendszerint körülbelül 0,01–10 mg/testtömeg-kg-os dózisokban adhatjuk be. Intramuszkuláris adagolás esetén a szükséges dózis körülbelül 0,01–5 mg/testtömeg-kg, orális adagolás esetén pedig a szükséges dózis körülbelül 0,1–10 mg/testtömeg-kg lehet. Szakember számára nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületek az azokkal orvosi inkompatibilitást nem mutató más gyógyhatású és/vagy profilaktikus hatású szerekkel együtt is adagolhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek a D₁ és D₂ dopaminreceptorokat egyaránt antagonizálják, ennek megfelelően antipszichotikus hatóanyagokként alkalmazhatók. Ezenkívül az (I) általános képletű vegyületek az 5HT₂ szerotoninreceptorokat is antagonizálják, ami szintén antipszichotikus hatást eredményez. A vegyületek jelentős szerotoninantagonista hatással, és emellett kiegyenlített D₁/D₂ antagonistá profilal rendelkeznek.

A D₁-, D₂- és 5HT₂-antagonista hatást standard módszerekkel, például a következőkben ismertetendő eljárásokkal vizsgálhatjuk. A D₂-antagonista hatást szintén standard módszerekkel, például a ³H-spiperonkötődés antagonizálásának vizsgálatával és/vagy az apomorfinnal kiváltott mászás- és az apomorfinnal kiváltott úszászavar vizsgálatával, valamint a következőkben ismertetendő egyéb vizsgálatokkal mutathatjuk ki. A következőkben példaként ismertetünk néhány módszert a találmány szerinti vegyületek D₁-, D₂- és 5HT₂-receptorokra gyakorolt antagonistá hatásának kimutatására. A vizsgálatok eredményei egyúttal azt is igazolják, hogy a vegyületek jó és kiegyenlített receptorantagonista profilal rendelkeznek.

„A” vizsgálat

A vegyületek D₁ dopamin-, D₂ dopamin- és 5HT₂-szerotoninreceptorokhoz való kötődési affinitásának számszerűsítése céljából Saller és Salama [J. Pharm. Exp. Ther. 236, 714 (1986)], valamint Saller és munkatársai [J. Pharm. Exp. Ther. 253, 1162 (1990)] általunk kismértékben módosított módszerével receptorkötődési vizsgálatokat végeztünk. A D₁ dopaminreceptorokhoz való kötődést 37 °C-on 15 percig mértük, 1,0 ml 50 mmólos Trisz-HCl-pufferoldatot (az oldat 120 mmol nátrium-kloridot, 5 mmol kálium-kloridot, 2 mmol kalcium-kloridot és 1 mmol magnézium-kloridot tartalmaz, pH-ja 7,4), 3 mg patkány corpus striatus membrán-szövetpreparátumot és 0,3 nanomol [³H] SCH 23390-et felhasználva. A D₂ dopaminreceptorokhoz való kötődést 37 °C-on 15 percig mértük, 1,0 ml 50 mmólos Trisz-HCl-pufferoldatot (az oldat 40 nanomol ketán-szerint tartalmaz, pH-ja 7,7), 4 mg patkány corpus striatus membrán-szövetpreparátumot és 0,1 nanomol [³H] spiperont felhasználva. Az 5HT₂ szerotoninreceptorokhoz való kötődést 37 °C-on 15 percig mértük, 1,0 ml Trisz-HCl-pufferoldatot (pH-ja 7,7), 5 mg patkány frontális cortex-szövetpreparátumot és 0,5 nanomol [³H] ketán-szerint felhasználva. Minden esetben a vizsgálati reakciót Whatman GF/B szűrőn végzett gyorszűréssel fejeztük be, és a szűrőn lévő anyag radioaktivitását szcintillációs számlálással határoztuk meg. A D₁-, D₂-, illetve 5HT₂-receptorokhoz való kötődés vizsgálata során a nem specifikus kötődést 1 mikromol SCH 23390, butaklamok, illetve ketán-szerin jelenlétében észlelt kötődésként mértük, és ezt az értéket a teljes kötődésből levonva kaptuk a specifikus kötődés mértékét. Minden egyes vizsgálatot három párhuzamos méréssel legalább háromszor ismételtünk meg. Az IC₅₀-értékeket a kapott adatok logit-log transzformációs görbéiből a legkisebb négyzetek módszerével végzett regressziós analízissel állapítottuk meg. A mért értékekből a

$$K_i = IC_{50} \cdot (L + K_d)$$

egyenlet alapján számítottuk ki a K_i értékeket [a fenti egyenletben L a vizsgálatokban alkalmazott ligandumkoncentrációt, K_d pedig a radioligandumok egyensúlyi disszociációs állandóját (telítési vizsgálatokból meghatározott érték) jelenti]. Példaként közöljük, hogy ebben a vizsgálatban a racém 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfonil/-3-piridil)-pipe-

ridin-4-ol D1-, D2-, illetve 5HT₂-receptorhoz való kötődésének K_i értéke rendre 118 nanomol, 10 nanomol, illetve 21 nanomol volt, míg a vegyület tiszta (körülbelül 100%-os) balra forgató izomerjénél 13 nanomol, 42 nanomol, illetve 39 nanomol értékeket kaptunk.

„B” vizsgálat

A vizsgálatokat körülbelül 20 g testtömegű nőstény Swiss-Webster-egereken végeztük. Az egereket 24 órán át éhezettük, majd az egereknek orálisan, különböző dózisokban beadtuk a vizsgálandó vegyületet, illetve a hordozóanyagot. Minden egyes vizsgálati csoport 20 egérből állt. 30 perc elteltével az egereknek szubkután injekció formájában 1,25 mg/kg apomorfinhidrokloridot adtunk be, és az egereket mászóketrecekbe helyeztük. A mászóketrecek szélessége 9 cm, hosszúsága 15 cm, magassága pedig 30 cm volt. A mászóketrecek egyik falán egymástól 1 cm-es távolságban 27 vízszintes rudat helyeztünk el. Az apomorfin beadását követő 13 perc elteltével az egereket 1-1 percen át folyamatos megfigyelés alatt tartottuk, és feljegyeztük az egerek mellső lábaival elért legalacsonyabban és legmagasabban fekvő rúd sorszámát (a ketrec falán elhelyezett legalacsonyabban fekvő rúd sorszáma 0, a legmagasabban fekvő rúd sorszáma 27 volt). A két rúd sorszámának átlagértékét tekintettük az adott egér mászási teljesítményszámának. Közvetlenül ezután az egereket 2 percre egy körkörös úszómedencébe helyeztük, és megszámoltuk az állatok által leúszott hosszakat. Az úszómedence magassága 15 cm, átmérője pedig 28 cm volt. Az úszómedence közepébe 10,5 cm átmérőjű, 17 cm magasságú körkörös akadályt illesztettünk, és így az állatok számára 8,75 cm széles körkörös úszócsonortát alakítottunk ki. A medencét 5,5 cm magasságig töltöttük meg szobahőmérsékletű vízzel. A medence aljára és oldalfalára 180°-os távolságokban jeleket festettünk; egy leúszott hosszak két jel között megtett távolságot tekintettünk. Az egereket a medence tetejére helyezett tükör segítségével figyeltük meg, és minden egyes egér esetére feljegyeztük a leúszott hosszak számát. Ebben a vizsgálatban azokat a vegyületeket tekintettük hatásosaknak, amelyek csökkentették az egerek mászási teljesítményszámát, és ugyanakkor növelték a leúszott hosszak számát. Az eredmények alapján meghatároztuk a vegyületek ED₅₀-értékeit (a mászási teljesítményszámot 50%-kal csökkentő, illetve a leúszott hosszak számát 50%-kal növelő dózis). A fenti racém vegyület ED₅₀-értéke a mászási vizsgálatban 0,54 mg/kg po., az úszási vizsgálatban 1,7 mg/kg po. volt, míg a tiszta balra forgató izomer esetén 1,3 mg/kg po., illetve 1,6 mg/kg po. értékeket kaptunk.

„C” vizsgálat

A kísérlet elvégzése előtt legalább 1 hónappal pentobarbitállal atlatott hím Sprague-Dawley-patkányok bal substantia nigrájába Perese és munkatársai módszere szerint [Brain Research 494, 285 (1989)] 10 µg 6-hidroxi-dopamin 2 µl fiziológiás sóoldattal (az oldat 0,1 mg/ml aszkorbinsavat is tartalmaz) készített oldatát injektáltuk. A Bregma-féle sztereotaxikus koordináták a következők voltak: AP -5,2; L +2,0; V -7,5. Az egyirányú és ellenirányú forgásokat Rota-Count-8 típu-

sú, plexiüvegéből készült hengeres rotamétereken (gyártja: Columbus Instruments) jeleztük ki, és a gyógyszerhatás teljes tartamára feljegyeztük az 5 perces időközönkénti forgások számát. A további kísérletekre azokat az állatokat választottuk ki, amelyeknél 50 mg/kg L-dopa intraperitoneális beadására (t=0) és 30 mg/kg benzerazid intraperitoneális beadására (t=-15 perc) adott reakcióként az injekció beadását követő 2,5 óra alatt 500-nál nagyobb volt az ellenoldali forgások száma. Ellenirányú forgásokat dóziszfüggő módon SKF 38393-mal (D1 dopaminszelektív agonista) is kiváltottunk. Vizsgáltuk, hogy a fent ismertetett racemát és a megfelelő 95%-os tisztaságú izomer hogyan antagonizálja a küszöb alatti dózisban (20 mg/kg ip.) beadott SKF 38393-mal kiváltott forgási képet. Az SKF 38393-at és a racemátot (vagy a 95%-os tisztaságú izomert) egyszerre adtuk be (t=0), és a forgási képet 60 percig vizsgáltuk. Tapasztalataink szerint a fent ismertetett racemát IC₅₀-értéke (az SKF 38393-mal kiváltott forgást 50%-ban gátló koncentráció) 3,95 mg/kg ip. volt, míg a 95%-os tisztaságú balra forgató 1-4 szénatomos alkil-szulfínil-izomer IC₅₀-értéke 1,98 mg/kg ip. volt.

„D” vizsgálat

60-120 g testtömegű hím Sprague-Dawley-patkányokat körülbelül 24 órán át éhezettünk, majd a patkányoknak orálisan csak hordozóanyagot vagy változó dózisban hatóanyagot adtunk be. A vizsgálatokat 9 állatból álló csoportokon végeztük. 20 perc elteltével az állatoknak intraperitoneálisan 2,5 mg/kg quipazin-dimaleátot adtunk be, és az állatokat egyesével plexiüvegéből készült ketrecekbe helyeztük. 5 perccel a quipazin-dimaleát beadása után megkezdjük, és 15 percen át folytatjuk az állatok fejrángásának számlálását. Az észlelt adatokból kiszámítottuk a fejrángások átlagát, és a gyógyszerrel kezelt, illetve a csak hordozóanyaggal kezelt állatscsoportokon észlelt értékek alapján meghatároztuk a hatóanyag ED₅₀-értékét (a fejrángások átlagos számát 50%-kal csökkentő dózis). Ebben a vizsgálatban a fenti racém vegyület ED₅₀-értéke 0,61 mg/kg po., míg a tiszta (100%-os) balra forgató izomer ED₅₀-értéke 1,38 mg/kg po. volt.

A találmányt az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesebben ismertetjük. Amennyiben a példákban mást nem közlünk, a következő műveleti körülményeket alkalmaztuk.

(i) A műveleteket és/vagy reakciókat szobahőmérsékleten, azaz 18-25 °C-on végeztük.

(ii) Az oldószerek lepárlását forgó bepárlókészüléken, csökkentett nyomáson [600-4000 Pa (4,5-30 Hgmm)], legfeljebb 60 °C fűrdőhőmérsékleten végeztük.

(iii) A gyorskromatografáláshoz Merck-Kiesel-gel Art. 9385 típusú szilikagélt vagy Baker-Flash-szilikagélt használtunk, míg a vékonyréteg-kromatografálást 0,25 mm vastagságú, Analtech GHLF Art. 21521 típusú szilikagéllemezekeken (gyártja az Analtech cég, Newark, Delaware, Amerikai Egyesült Államok) végeztük.

(iv) A királis vegyületek optikai tisztaságát nagynyomású folyadékkromatográfiai (HPLC) elemzéssel vizsgáltuk; a vizsgálatokhoz 25 cm×4,6 mm méretű

Chiralcel OD-oszlopot vagy 15 cm×4,6 mm méretű Ultron Ovomuroid oszlopot (gyártja a J. T. Baker, Inc. cég) használtunk. A reakcióelegyek és a végtermékek nagynyomású folyadékkromatográfiai vizsgálataihoz 25 cm×4,6 mm méretű Supelcosil LC-8-DB oszlopot, 25 cm×4,6 mm méretű Supelcosil LC-18-DB oszlopot (mindkettőt gyártja a Supelco cég, State College, Pennsylvania, Amerikai Egyesült Államok) vagy 25 cm×4,6 mm méretű Zorbax RX-oszlopot használtunk.

(v) A reakciók menetét rendszerint vékonyréteg-kromatográfiai és/vagy nagynyomású folyadékkromatográfiai elemzéssel követtük; a közölt reakcióidők csak tájékoztató jellegűek.

(vi) A közölt olvadáspontértékek korrigálatlan adatok, és az adott eljárással előállított anyagra vonatkoznak. Egyes esetekben az azonos kémiai szerkezetű, de más módon előállított és/vagy elkülönített vegyületek olvadáspontja polimorfia miatt eltérhet egymástól.

(vii) Az összes előállított végtermék vékonyréteg-kromatográfiai és/vagy nagynyomású folyadékkromatográfiai vizsgálat alapján lényegében tiszta volt, és a termékek NMR-spektrum-adatai és mikroelemzési adatai megfeleltek a várt szerkezeteknek.

(viii) A közölt hozam adatok csupán tájékoztató jellegűek, és nem jelentik az elérhető maximumot.

(ix) A csökkentett nyomásértékeket pascal (Pa) egységekben, az egyéb nyomásértékeket bar egységekben adtuk meg.

(x) Az NMR-spektrumok esetén a kémiai eltolódásokat δ skálán, ppm egységekben adtuk meg.

(xi) A TLC rövidítés vékonyréteg-kromatográfiát, a CI rövidítés kémiai ionizációt jelent.

(xii) A közölt oldószerarányok térfogatarányok, illetve térfogat%-ok.

1. példa

(-)-1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-etil-szulfínil/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

„A” módszer (oxidálás titán/tartarát/hidroperoxid rendszerrel)

18,55 g (90,5 mmol) (-)-diethyl-D-tartarát 425 ml vízmentes toluollal készített oldatába hűtés közben (-20 °C-on), nitrogénatmoszférában 14,47 ml titán-tetraizopropoxidot csepegtetünk. 5 perces keverés után az elegyhez egy részletben 20,0 g (45,25 mmol) szilárd 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-etil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-olt adunk. Az oldatot 25 percig -20 °C-on tartjuk, majd szárazjég/acetonele egyben -78 °C-ra hűtjük, és az elegybe fecskendővel 5,28 ml (47,5 mmol, 90%) frissen szárított terc-butilhidroperoxidot csepegtetünk. Az elegyet 3 óra alatt -15 °C-ra hagyjuk melegedni, majd a keverést abba hagyjuk, és a reakcióedényt 18 órára egy -15 °C hőmérsékletű hűtőtérbe helyezzük. A reakcióelegyet 400 ml 1,0 N vizes nátrium-hidroxid-oldat beadagolásával elbontjuk. A szuszpenziót 500 ml metilén-kloriddal hígítjuk, és a kapott elegyet diatómaföldön keresztül szűrjük. A szűrőleplenyt további metilén-kloriddal öblít-

jük. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 200 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát fölé szűrjük, szűrjük, és a szűrletet betöményítjük.

- 5 A terméket szilikagélen előabszorbeáltatva készítjük elő gyorskromatográfiai tisztításra, majd gyorskromatografáljuk (adszorbens: 1000 ml szilikagél; eluálószer: 20%-ról 30%-ra növekvő mennyiségű metanolt tartalmazó metanol/etil-acetát elegy) 17,63 g (85%)
- 10 cím szerinti vegyületet kapunk sárgásfehér, szilárd anyag formájában. TLC-elemzés (eluálószer: 15% metanolt tartalmazó metanol/etil-acetát elegy): $R_f=0,24$ (szulfoxid), 0,73 (szulfon/szulfid). HPLC-analízis szerint (6,0×15 cm méretű Ultron ES-OVM-oszlop; mozgó fázis: 80% 0,01 mólos foszfátpuffer (pH 7,0) + 20% acetonitril; áramlási sebesség: 1,0 ml/perc; maximum 10 μ l 2,0 mg/ml koncentrációjú oldat injekciója) vegyület a (+)- és (-)-enantiomert egymáshoz viszonyítva 1:3,7 arányban tartalmazza; retenciósi idő: 13,4 perc (1. izomer), illetve 15,7 perc (2. izomer). A szilárd anyagot forró toluolban oldjuk, az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és a racém szulfoxid kristályaival oltjuk be. A racemát 72 óra alatt lassan krikristályosodik. A szilárd anyagot szűréssel eltávolítjuk. A maradékból 11,73 g szulfoxidot kapunk olaj formájában, amely HPLC-analízis szerint a (+)- és (-)-izomert 5:95 arányban tartalmazza. Ezt az olajos anyagot forró toluolban oldjuk, és további 24 órán át kristályosodni hagyjuk. A kapott 7,7 g olajos anyagot szobahőmérsékletű toluolban oldjuk, az oldatot szűrjük, és a szűrletet a tiszta (-)-izomer kristályaival oltjuk be. Az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd éjszakára -15 °C-os fagyasztótérbe helyezzük. A kapott szuszpenziót 15 ml 0 °C-os toluollal hígítjuk, majd szűrjük. A fehér, szilárd anyagot az oldószer maradékának eltávolítása céljából igen kis nyomáson szárítjuk. Így 6,9 g (33,3%), HPLC-analízis szerint igen nagy tisztaságú (-)-izomert kapunk; olvadáspont: 185–186 °C (racemát olvadáspont: 206–208 °C);
- 40 $[\alpha]_D = -106^\circ$ (c=1,0 g/ml, metanolban). A (+)-izomer átlagos fajlagos forgatóképessége: +117° (c=1,0, metanolban).

A szabad bázist metilén-kloridban oldjuk, az oldatot éteres hidrogén-kloriddal megsavanyítjuk, majd éterrel hígítjuk. A kapott hidrokloridsót kiszűrjük, friss éterrel öblítjük, és 10 Pa nyomáson 55 °C-on 18 órán át szárítjuk. Törtfehér, szilárd anyag formájában a szulfoxid hidrokloridsóját kapjuk; olvadáspont: 213–216 °C (bomlás).

- 50 NMR-spektrum adatai (DMSO- d_6 , 300 MHz): 10,19 (széles s, 1H), 8,69 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,63 (széles d, J=7,9 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,00 (m, 4H), 4,44 (m, 3H), 3,58 (m, 4H), 3,11 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,76 (széles s, 2H), 2,30 (széles m, 2H), 1,97 (széles m, 2H), 1,18 (t, J=7, 5 Hz, 3H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z 459 (M+1, 100), 487 (M+29, 16), 441 (21), 413 (12).

Elemzés a $C_{28}H_{30}N_2O_2S \cdot 1,8 HCl$ képlet alapján: számított: C: 64,15%, H: 6,11%, N: 5,34%; talált: C: 64,27%, H: 6,46%, N: 5,23%.

„B” módszer (oxidálás oxaziridinvegyülettel)

200 mg (0,452 mmol) 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-etil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-ol 8 ml vízmentes kloroformmal vagy toluollal készített, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtött oldatához nitrogénatmoszférában 104 mg (0,452 mmol) (S)-(+)-kámfor-szulfonil-oxaziridint adunk. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet lassan szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. Az átalakulást vékonyréteg-kromatográfiával követjük [TLC-analízis 15% metanolt tartalmazó metanol/etil-acetát elegyet használva: $R_f=0,24$ (szulfoxid), $0,73$ (szulfon/szulfid)]. Többórás reakció után az elegy még mindig tartalmaz kiindulási anyagot, ami további oxidálószer hozzáadásával sem oxidálható. A reakcióelegyet 10 ml 1,0 N vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával elbontjuk, és a vizes fázist kétszer 15 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet betöményítjük.

A terméket 50 ml szilikagélen gyorskromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 10% metanolt tartalmazó metanol/etil-acetát elegyet használunk. 93 mg (45%) cím szerinti vegyületet kapunk sárgásfehér, szilárd anyag formájában. HPLC-analízis szerint a termék a (+)- és (-)-izomert 1:5,6 arányban tartalmazza. Ebből az anyagból a korábban ismertetett eljárással alakíthatunk ki (-)-izomerben dúsabb terméket.

A kiindulási anyagként felhasznált piperidin-4-ol vegyületet a következőképpen állítjuk elő:

a) lépés: 9,10-Dihidro-9,10-metano-9-antracén-karbonsav előállítása

78,5 mmol 9-formil-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén [előállítását ismertető szakirodalom: M. Sunagawa és munkatársai: Chem. Pharm. Bull. 27, 1806–1812 (1979); 4 224 344 és 4 358 620 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás] 20 ml acetonnal készített, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os oldatához részletekben 24 ml Jones-reagenst (27 g króm-trioxid+23 ml víz, 100 ml reagens-oldattérfogatra hígítva) adunk mindaddig, amíg az elegy tartósan narancsszínű nem marad. A reakcióelegyet, amely tetemes mennyiségű redukált krómsót tartalmaz, szobahőmérsékletre melegítjük. Az oldószerket csökkentett nyomáson lepároljuk, a maradékhoz 300 ml vizet adunk, és a kapott elegyet nátrium-kloriddal telítjük. A vizes fázist háromszor 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat háromszor 400 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. A lúgos vizes extraktumokat 3 N vizes sósavoldattal megsavanyítjuk, nátrium-kloriddal telítjük, és négyszer 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. Fehér, szilárd anyag formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk 80%-os hozammal.

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z 237 (M+1, 100), 265 (M+29, 10), 219 (22), 209 (15), 193 (20).

b) lépés: 1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-karbonil)-piperidin-4-ol előállítása

24,1 mmol 9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-karbonsav 70 ml toluollal készített oldatához 2,28 ml

(31,3 mmol, 1,3 ekvivalens) tionil-kloridot adunk. A reakcióelegyet visszafolytatásig melegítjük, miközben a gázfejlődést ásványolajos gázbuborékolttal kísérjük figyelemmel. Az elegy 40 percen belül stacionárius állapotba kerül. Ekkor az elegyet enyhén lehűtjük, és részletekben 6,08 g (60,3 mmol, 2,5 ekvivalens) 4-hidroxi-piperidint adunk hozzá. Jelentős hőfejlődés indul be, és az elegy megsötétedik. A kapott szuszpenziót 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és 18 órán át keverjük. A reakcióelegyet 200 ml etil-acetáttal hígítjuk, és kétszer 100 ml 3 N vizes sósavoldattal, kétszer 100 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd 200 ml telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és olajjá bepároljuk. A cím szerinti terméket kapjuk kvantitatív hozammal, viszkózus olaj formájában. TLC-elemzés: $R_f=0,54$ (10% metanolt tartalmazó kloroformban futtatva).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z 320 (M+1, 100), 348 (M+29, 22), 302 (16).

c) lépés: 1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-piperidin-4-ol előállítása

19,6 mmol, a fentiekben ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-karbonil)-piperidin-4-ol 200 ml dietil-éterrel készített, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtött szuszpenziójához nitrogénatmoszférában, részletekben 1,49 g (39,2 mmol, 8 ekvivalens) lítium-alumínium-hidridet adunk. A szuszpenziót 30 percig $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on keverjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük. 18 óra elteltével a reagens fölöslegét 1,5 ml víz, 1,5 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid-oldat, majd újabb 4,5 ml víz óvatos beadagolásával elbontjuk. A szuszpenziót erélyesen keverjük mindaddig, amíg az alumíniumsó szemcsés, fehér, szilárd anyaggá nem válik. A szuszpenziót 100 ml etil-acetáttal hígítjuk, kevés vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd szűrjük. A szűrőleplenyt etil-acetáttal alaposan mossuk, majd az oldószert eltávolítjuk. A cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában kapjuk 88%-os hozammal. TLC-analízis: $R_f=0,54$ (10% metanolt tartalmazó kloroformban futtatva).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z 306 (M+1, 100), 334 (M+29, 14), 288 (62), 114 (8).

d) lépés: 1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidinon előállítása

3,06 ml (35,1 mmol, 2 ekvivalens) oxalil-klorid 100 ml metilén-kloriddal készített, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtött oldatához nitrogénatmoszférában 5,00 ml (70,2 mmol, 4 ekvivalens) desztillált dimetil-szulfoxidot adunk. 10 perc elteltével az elegyhez 17,5 ml, a fentiekben ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-piperidin-4-ol 10 ml metilén-kloriddal készített oldatát adjuk. A reakcióelegyet 30 percig $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on keverjük, majd 19,6 ml (140 mmol, 8 ekvivalens) trietil-amint adunk hozzá. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet 1,5 óra alatt szobahőmérsékletre hagyjuk melegedni. A reakcióelegyet 100 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid-oldatba öntjük, és a vizes fázist háromszor 100 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes magnézium-szulfát

fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet olajjába bepároljuk. Ezt a nyers elegyet 400 ml szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 20% etil-acetátot tartalmazó hexánt használunk. Fehér, szilárd anyag formájában a cím szerinti vegyületet kapjuk 80%-os hozammal. TLC-analízis: $R_f=0,31$ (2% metanol tartalmazó metilén-kloridban futtatva).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z 304 (M+1, 100), 332 (M+29, 21).

e) lépés: 1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-fluor-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

7,86 ml (56,1 mmol, 1,3 ekvivalens) desztillált diizopropil-amin 57 ml tetrahydrofurán és 37 ml hexán elegyével készített, -72°C -ra hűtött oldatához nitrogénatmoszférában 23,8 ml 2,5 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot (59,4 mmol, azaz 1,4 ekvivalens n-butil-lítium) adunk. A kapott oldatot a deprotonálódás végrehajtása céljából -20°C -ra melegítjük, majd -72°C -ra visszahűtjük. Ezután az oldatba 4,50 ml (53,5 mmol, 1,25 ekvivalens) 2-fluor-piridin 13 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát csepegtetjük. Sárga csapadék válik ki. A deprotonálódás reakcióelegyét 45 percig -50°C -on, majd rövid időn át -30°C -on tartjuk, és ezután -72°C -ra visszahűtjük. Ebbe az oldatba 13,0 g (42,9 mmol), a fentiekben ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidin, 7,45 g (85,8 mmol, 2 ekvivalens) lítium-bromid és 48 ml tetrahydrofurán elegyét csepegtetjük. A reagens beadagolása során a sárga csapadék feloldódik. A reakcióelegyet 1,5 óra alatt -20°C -ra melegítjük, majd 10 ml ecetsavval elbontjuk. Az oldatot 400 ml vízzel hígítjuk, 2,5 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, és háromszor 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és szilárd anyaggá bepároljuk. A terméket etil-acetáttal végzett átkristályosítással tisztítjuk (3 generáció). 13,3 g (77%) cím szerinti terméket kapunk fehér, szilárd anyag formájában. TLC-analízis: $R_f=0,22$ (30% etil-acetátot tartalmazó hexánban futtatva).

NMR-spektrum adatai (CDCl_3 , 300 MHz): 8,09 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=8,2$ és 9,4 Hz, 1H), 7,21 (m, 5H), 6,94 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z 401 (M+1, 100), 429 (M+29, 15), 383 (21).

A szabad bázist éterben oldjuk, és az oldatot éteres hidrogén-klorid-oldattal megsavanyítjuk. A kivált hidrokloridsót kiszűrjük, friss éterrel mossuk, és szobahőmérsékleten, 10 Pa nyomáson 18 órán át szárítjuk. 188–191 $^\circ\text{C}$ -on bomlás közben olvadó, fehér, szilárd anyagot kapunk.

Elemzés a $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 70,31%, H: 6,08%, N: 6,31%;
talált: C: 70,65%, H: 6,12%, N: 5,83%.

f) lépés: 1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-etil-tio/3-piridil)-piperidin-4-ol előállítás

2,00 g (5,00 mmol, 1 ekvivalens), a fentiekben ismertetett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-

metil)-4-(2-fluor-3-piridil)-piperidin-4-ol 50 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához nitrogénatmoszférában 0,90 g (10,7 mmol, 2,2 ekvivalens) etántiol-nátrium-sót adunk. A tiolátsót etántiolból és nátrium-hidridből állítjuk elő szokásos körülmények között. A reakcióelegyet 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd 100 ml vízbe öntve elbontjuk. A vizes fázist kétszer 100 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az extraktumot vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és olajjába bepároljuk. A terméket 200 ml szilikagélen végzett gyorskromatografálással tisztítjuk, eluálószerként 50% éter és 50% hexán elegyét használjuk. 2,00 g (90%) cím szerinti vegyületet kapunk. TLC-analízis: $R_f=0,29$ (50% éter és 50% hexán elegyében futtatva).

15 NMR-spektrum adatai (CDCl_3 , 250 MHz): 8,35 (dd, $J=1,6$ és 4,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=1,7$ és 7,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,95 (m, 5H), 4,27 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,28 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,80 (ddd, $J=9,3$, 14,9 és 10,7 Hz, 2H), 2,62 (d, $J=1,5$ Hz, 2H), 2,12 (m, 4H), 1,35 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z 443 (M+1, 100), 471 (M+29, 16), 425 (25).

A szabad bázist éterben oldjuk, és az oldatot éteres hidrogén-klorid-oldattal megsavanyítjuk. A hidrokloridsót kiszűrjük, friss éterrel mossuk, és szobahőmérsékleten, 10 Pa nyomáson 18 órán át szárítjuk. 176–179 $^\circ\text{C}$ -on bomlás közben olvadó, fehér, szilárd anyagot kapunk.

30 Elemzés a $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}\cdot 2\text{HCl}\cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ képlet alapján:
számított: C: 64,11%, H: 6,34%, N: 5,34%;
talált: C: 64,05%, H: 6,32%, N: 5,26%.

2. példa

35 1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-etil-tio/3-piridil)piperidin-4-ol előállítás redukcióval, az 1. példa szerinti eljárásba való visszavezetésre

Nitrogénbevezető csővel, adagolótölcsérrel, teflon-bevonatú mágneses keverőruddal és termoelemmel felszerelt, 500 ml űrtartalmú száraz gömblobbikba nitrogénatmoszférában 1,72 g (26,2 mmol) cinkport mérünk be. A reakcióedénybe kanülön keresztül 200 ml, nátrium/benzofenon ketilről desztillált tetrahydrofuránt juttatunk, és a kapott szuszpenziót jégfürdővel 0°C -ra hűtjük. A gyorsan kevert cinkszuszpenzióhoz 1,44 ml (13,1 mmol) frissen desztillált titán-tetrakloridot adunk (a fröcskölés elkerülése érdekében a reagenst az örvény centrumába adagoljuk). A kezdetben képződő sárga színű titán-tetraklorid/tetrahydrofurán komplex a cinkkel reagálva gyorsan eltűnik. Az elegyet 10 percig keverjük, majd 1,50 g (3,27 mmol) 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-etil-szulfonil/-3-piridil)-piperidin-4-ol 50 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát csepegtetjük a képződött szürkés-kék titán(II)-szuszpenzióhoz. A reakció pillanatszerűen végbemegy, és titán(III)-at tartalmazó, bíborvörös/fekete szuszpenzió képződik. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten tartjuk. Az elegyet 100 ml víz és 100 ml 2,5 N vizes nátrium-hidroxid-

oldat beadagolásával elbontjuk. A vizes fázist kétszer 250 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk, szűrjük, és a szűrletet olajjába bepároljuk. Ez az anyag TLC-analízis szerint ($R_f=0,29$, 50% éter és 50% hexán elegyében futtatva) csak a kívánt terméket tartalmazza. A terméket tisztítás céljából 10 ml forró toluolban oldjuk, az oldatot 20 ml forró hexánnal hígítjuk, az oldatot rövid ideig visszafolyatás közben forraljuk, majd szűrjük, és a szűrletet szobahőmérsékletre hűtjük. Amikor a szulfid kikristályosodása látszólag már befejeződött, az átkristályosítás elegyét 0 °C-ra hűtjük. Néhány óra elteltével az oldószert lepároljuk, és a szilárd anyagot szobahőmérsékleten, 10 Pa nyomáson 1 órán át szárítjuk. Ezzel az eljárással 1,25 g (86,4% cím szerinti vegyületet) kapunk sárga, szilárd anyag formájában. NMR-spektrum alapján a termék analitikailag tiszta.

NMR-spektrum adatai ($CDCl_3$, 250 MHz): 8,35 (dd, $J=1,6$ és 4,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=1,7$ és 7,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,95 (m, 5H), 4,27 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,28 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,80 (ddd, $J=9,3$, 14,9 és 10,7 Hz, 2H), 2,62 (d, $J=1,5$ Hz, 2H), 2,12 (m, 4H), 1,35 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Tömegspektrum (CI, CH_4): m/z 443 ($M+1$, 100), 471 ($M+29$, 16), 425 (25).

A következő példában a (-)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfínil/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállításának egy előnyös módszerét ismertetjük.

3. példa

(-)-1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfínil/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítása

2,10 mol dietil-D-tartarát szárítatlan toluollal készített, -16 °C-ra hűtött oldatához nitrogénatmoszférában 1,06 mol titán-tetraizopropoxidot, 1,0 mol 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-olt és 1,18 mol terc-butilhidroperoxidot adunk. A reakciót 48 órán át folytatjuk, majd ekkor az elegyhez 2 N vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A szilárd titán-dioxidot kiszűrjük, és az oldószert lepároljuk. A fenti előnyös enantiomert 8:1 arányban tartalmazó enantiomerelegyet kapunk (hozam: 65–70%). Metil-nitriles átkristályosítás után tiszta (-)-enantiomert kapunk 72%-os hozammal; olvadáspont: 185–186 °C, $[\alpha]_D^{20} = -106^\circ$ ($c=1$, 0, metanolban).

A kiindulási -4-(2-/etil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-ol-vegyületet előnyösen a következőképpen állítjuk elő:
a) lépés: 9-Formil-9,10-dihidro-9,10-metano-antracén előállítása

Az I. reakcióvázlaton bemutatott (14) általános képletű triciklusos aldehidet ($X=Y=H$) zárt csőben, 180 °C-on 7,17 ekvivalens vinil-acetáttal reagáltatva az I. reakcióvázlaton bemutatott (16) képletű etano-antracén-aldehiddé alakítjuk. Ezt a vegyületet a kereskedelemben is beszerezhetjük. A vegyületet 1,96/7,7 térfogatarányú víz/acetone elegyben, 20–25 °C-on Jones

reagenssel (CrO_3/H_2SO_4) oxidálva kapjuk az I. reakcióvázlaton feltüntetett megfelelő (15) képletű etano-antracén-9-karbonsavat. A (15) képletű vegyületet ($X=Y=H$) metil-izobutil-ke-tonban, 90–95 °C-on 6,85 ekvivalens difenil-foszforil-aziddal és 1,2 ekvivalens trietil-aminnal reagáltatva a megfelelő azid és izocianát közbenső terméket alakítjuk ki, amit metil-izobutil-ke-tonban 100 T_w (10 ekvivalens) nátrium-hidroxiddal reagáltatva 66%-os hozammal kapjuk az I. reakcióvázlaton feltüntetett (20) képletű megfelelő primer amint (ezt a vegyületet hidrokloridsója formájában különítjük el a metil-izobutil-ke-tonból). A gyűrűszükítési reakcióban – amelynek kezdő lépésében a primer amint vizes közegben, 25 ekvivalens ecetsav jelenlétében 1,5 ekvivalens nátrium-nitrittel diazotáljuk, majd a kapott anyagot kálium-hidroxiddal semlegesítjük és szűrjük – a kívánt metano-aldehidet kapjuk 90%-os hozammal. Más megoldás szerint a közbenső terméként kapott izocianátot a difenil-foszforil-azidos kezelés után 0,5 térfogatrész ecetsavval és 0,5 térfogatrész 1,18 N vizes sósavoldattal kezeljük toluolban. Ekkor 72%-os hozammal kapjuk a megfelelő (20) képletű primer amint ($X=Y=H$), amiből a fenti diazotálóreagenst felhasználva, a karbocation intermedieren keresztül gyűrűszükítési reakcióval alakítjuk ki a kívánt metano-aldehidet 90%-os hozammal.

b) lépés: 1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidon előállítása

1,0 mol, a fenti a) lépés szerint kapott metano-aldehidet metanolban, 25 °C-on 1,5 mol piperidin-4-etilketállal és 8 mólos BH_3 -piridin komplexszel (0,45 mol) reagáltatunk 4 órán át. A kapott, ketálformában védett 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-piperidont a védőcsoport lehasítása céljából egymás után (1) tömény, vizes sósavoldattal (visszafolyatás közben forralás 2 órán át, kétszer), majd (2) 85 °C-on, 8-nál nagyobb pH-érték eléréséhez szükséges mennyiségű 47%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük. Szilárd anyag formájában a kívánt 4-piperidonvegyületet kapjuk 79%-os hozammal.

c) lépés: 1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-fluor-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítása

n-Butil-lítiumból és diizopropil-aminból 1,1 mol lítium-diizopropil-amidot készítünk, és ezt -70 °C-on 1,1 mol 2-fluor-piridinnel reagáltatjuk. Az így kialakított piridilaniont a b) lépés szerint kapott 4-piperidonvegyülettel reagáltatjuk. A reakcióelegyet ecetsavval elbontjuk, víz és toluol között megoszlatjuk, és a terméket toluolból kristályosítjuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk 66%-os hozammal.

d) lépés: 1-(9,10-Dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítása

1,0 mol, a c) lépés szerint kapott termék oldatához 2 mol etil-merkaptánt és 2,05 mol nátrium-hidroxidot (1-metil-pirrolidonnal készített 4 N oldat) adunk, és az elegyet 7 órán át 90 °C-on tartjuk. Az elegyet víz és toluol között megoszlatjuk, majd a toluolt lepároljuk, és a terméket izopropanolból kristályosítjuk. A cím szerinti vegyületet 79%-os hozammal kapjuk. Ezt a vegyületet

használjuk fel a kristályos (-)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfínil/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállításához.

4. példa

A következőkben példaként néhány olyan gyógyászati készítmény összetételét ismertetjük, amelyek (I) általános képletű hatóanyagként 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfínil/-3-piridil)-piperidin-4-olt tartalmaznak tiszta vagy lényegében tiszta (-)-izomer formájában.

A humángyógyászatban terápiás vagy profilaktikus célokra felhasználható tablettás készítmény például 50,0 mg fenti hatóanyagot tartalmazhat adott esetben egy vagy több gyógyászatilag alkalmazható excipienssel, például 223,75 mg USP minőségű mannittal, 6,0 mg kroszkarmellóz-nátriummal, 15,0 mg kukorica-keményítővel, 2,25 mg hidroxipropil-metil-cellulózzal és 3,0 mg magnézium-sztearátal együtt.

Egy orálisan adagolható kapszulas készítmény például 10 mg fenti hatóanyagot, gyógyászatilag alkalmazható segédanyagokként pedig például 488,5 mg USP minőségű mannitot, 15,0 mg kroszkarmellóz-nátriumot és 1,5 mg magnézium-sztearátot tartalmazhat.

Olajos készítmény előállítására például a fenti vegyületet szabad bázis formájában 25% glicerint tartalmazó vízzel keverhetjük össze. Ezt a keveréket például gélburokba vagy hasonló hatóanyag-leadó eszközbe zárva használhatjuk.

A felsorolt készítményeket szokásos módszerekkel állíthatjuk elő. A felsorolt példák nem korlátozó jellegűek, így a hatóanyag(ok)hoz más ismert és/vagy szokásos gyógyászatilag alkalmazható excipienseket vagy hígítószerket is adhatunk a kezelést igénylő betegek neurológiai rendellenességeinek (köztük pszichózisainak) kezelésére alkalmas készítmények kialakítása céljából. A találmány tárgyát képezik továbbá a gyógyászati készítmények, amelyek a jelen leírásban ismertetett hatóanyagok hatásos mennyiségét tartalmazzák ismert, gyógyászatilag alkalmazható hordozóanyagokkal összekeverve. A találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a D1 és D2 dopaminreceptor-agonisták vagy a szerotonin 5HT₂-agonisták hatásainak antagonizálására, valamint a D1-, D2- vagy 5HT₂-receptorok túlaktiválásával kapcsolatos neurológiai rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

A (-)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfínil/-3-piridil)-piperidin-4-ol vizes és nem vizes közegekben jó egyensúlyi oldhatósággal rendelkezik, és oldataiban megtartja kémiai és sztereokémiai stabilitását. A szabad aminos formájú vegyület külön előnye, hogy nem higroszkópos.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű balra forgató vegyületek, az (I) általános képletű vegyületek balra forgató enantiomert tartalmazó enantiomerelegyei és ezek gyógyászata-

tilag alkalmazható sói – a képletben R¹ egy királis (1–4 szénatomos alkil)-szulfínil-csoporttal szubsztituált piridilgyűrűt jelent.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben R¹ 2-(etil-szulfínil)-3-piridil-csoportot jelent, és gyógyászatilag alkalmazható sói.

3. Az 1. igénypont szerinti (-)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfínil/-3-piridil)-piperidin-4-ol kristályos formája és gyógyászatilag alkalmazható sói.

4. A 3. igénypont szerinti kristályos vegyület, melynek olvadáspontja 185–186 °C, fajlagos forgatóképessége $[\alpha] = -106^\circ$ (c=1,0, metanolban), és a vegyület nem higroszkópos.

5. Az 1. igénypont szerinti kristályos (-)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfínil/-3-piridil)-piperidin-4-ol, amely vegyület vizes és nemvizes közegekben jó egyensúlyi oldhatósággal rendelkezik, és oldatban megtartja kémiai és sztereokémiai stabilitását.

6. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként egy, az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és egy gyógyászatilag alkalmazható hordozóanyagot vagy hígítószerrel tartalmaz.

7. Gyógyászati készítmény, amely kristályos (-)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfínil/-3-piridil)-piperidin-4-olt vagy annak gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza, gyógyászatilag alkalmazható hordozóanyaggal vagy hígítószerrel együtt.

8. Eljárás az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmazható sóik előállítására – a képletben R¹ jelentése az 1–5. igénypontok bármelyikében megadott –, *azzal jellemezve*, hogy

(a) egy (II) képletű piperidont aprotikus oldószerben egy R¹Li vagy R¹MgZ általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletekben Z halogénatomot, R¹ pedig 1–4 szénatomos alkil-tio-csoporttal vagy arra cserélhető kilépőcsoporttal szubsztituált piridilcsoportot jelent –, és szükség esetén a kapott vegyület piridilcsoportjához kapcsolódó kilépőcsoportot 1–4 szénatomos alkil-tio-csoportra cseréljük; vagy

(b) egy (IIa) általános képletű amidot – a képletben R¹ 1–4 szénatomos alkil-tio-csoporttal szubsztituált piridilcsoportot jelent – redukálószerrel kezelünk; vagy

(c) egy G helyén hidrogénatomot tartalmazó (III) általános képletű aldehidet redukálószer jelenlétében egy (IV) általános képletű piperidinvegyülettel reagáltatunk – a képletben R¹ 1–4 szénatomos alkil-tio-csoporttal szubsztituált piridilcsoportot jelent;

majd az (a), (b) vagy (c) eljárásban kapott (Ia) általános képletű vegyületet – a képletben R¹ 1–4 szénatomos alkil-tio-csoporttal szubsztituált piridilcsoportot jelent – enantioszelektív oxidálószerrel reagáltatjuk; vagy

(d) egy (Ia) általános képletű vegyületet – a képletben R¹ 1–4 szénatomos alkil-tio-csoporttal szubsztituált piridilcsoportot jelent – 1–4 szénatomos alkil-tio-csoportját királis oxidációs eljárással enantioszelektíven királis 1–4 szénatomos alkil-szulfínil-csoporttá oxidáljuk;

és kívánt esetben, gyógyászati lag alkalmazható só előállítására egy, a fenti eljárások bármelyikével kapott (I) általános képletű vegyületet egy élettanilag elfogadható aniont szolgáltató savval vagy egy élettanilag elfogadható kationt szolgáltató bázissal reagáltatunk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy oxidálószerként egy titán/tartarát/peroxid elegyet vagy egy királis oxaziridinvegyületet használunk.

10. Eljárás kristályos (-)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfinil/-3-piridil)-piperidin-4-ol előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-tio/-3-piridil)-piperidin-4-olt szárítatlan toluollal vagy más alkalmas oldószerrel készített hűtött oldatban dietil-D-tartaráttal, titán-tetraizopropoxiddal és terc-butil-hidroperoxiddal reagáltatunk, majd a kapott, a kívánt enantiomerben dús etil-szulfinil-vegyületek ele

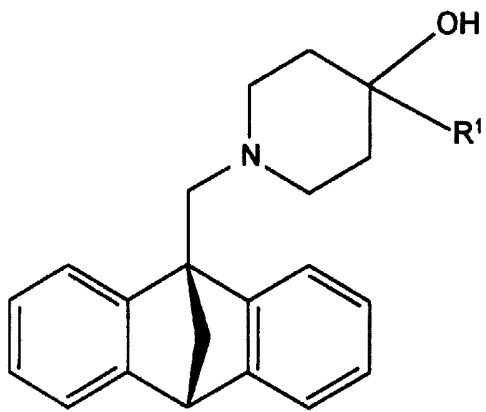
azzal ekvivalens más oldószerből végzett átkristályosítással elkülönítjük a tiszta (-)-enantiomert.

11. Kristályos (-)-1-(9,10-dihidro-9,10-metano-antracén-9-il-metil)-4-(2-/etil-szulfinil/-3-piridil)-piperidin-4-ol vagy gyógyászati lag alkalmazható sói alkalmazása gyógyászati készítmények előállításához.

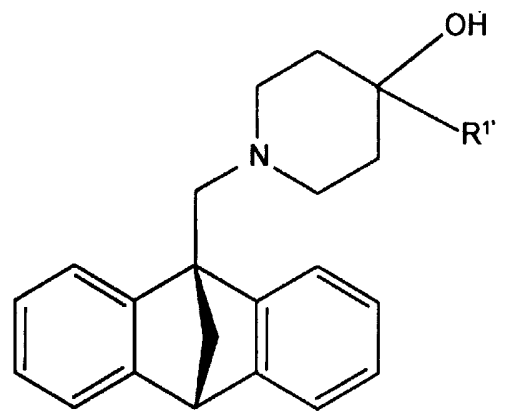
12. A 3. igénypont szerinti vegyület vagy sók alkalmazása a humángyógyászatban pszichiátriai rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállításához.

13. A 3. igénypont szerinti vegyület vagy sók alkalmazása a humángyógyászatban D1/D2 dopaminantagonistaként és 5HT2 szerotoninantagonistaként használható gyógyszerkészítmények előállításához.

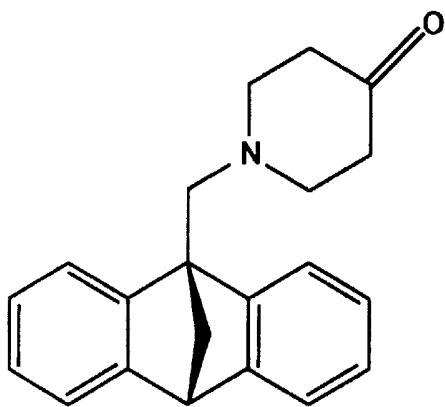
14. A 3. igénypont szerinti vegyület vagy sók alkalmazása emberek pszichózisainak kezelésében D1/D2 dopaminantagonistaként és 5HT2 szerotoninantagonistaként használható gyógyszerkészítmények előállításához.



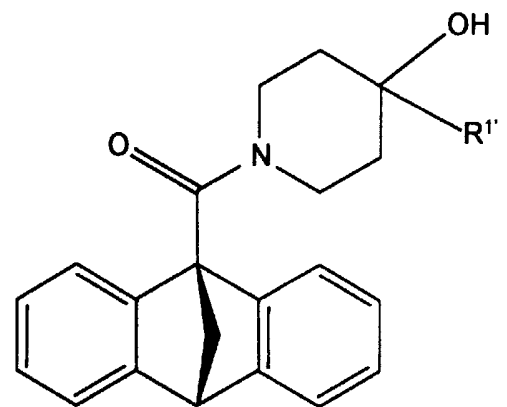
(I)



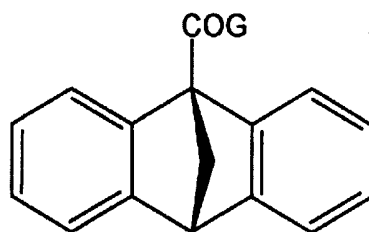
(Ia)



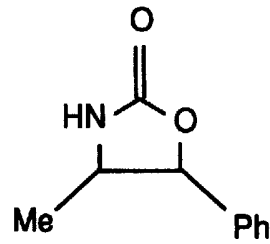
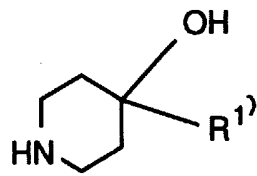
(II)



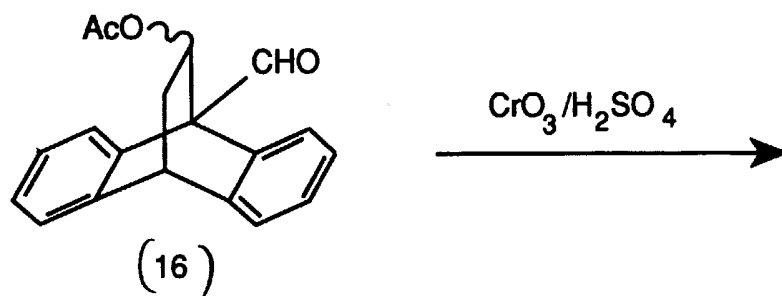
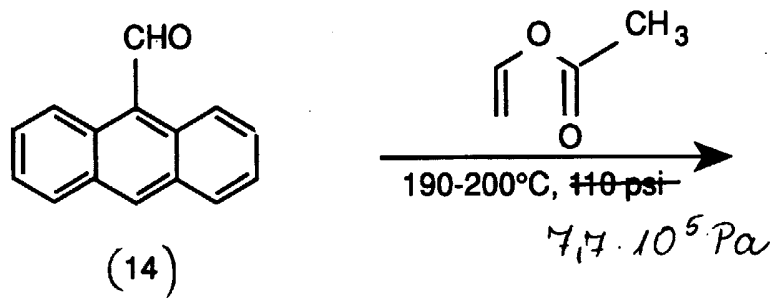
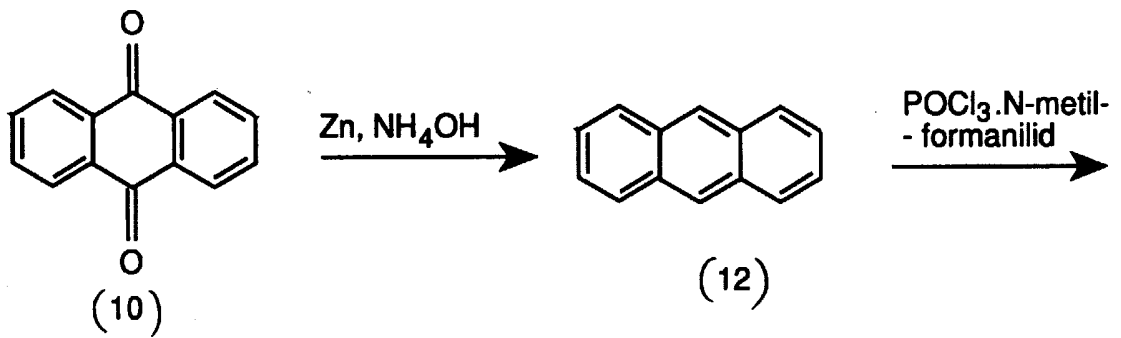
(IIa)



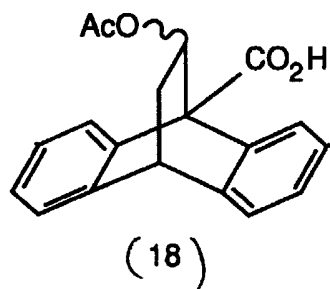
(III)



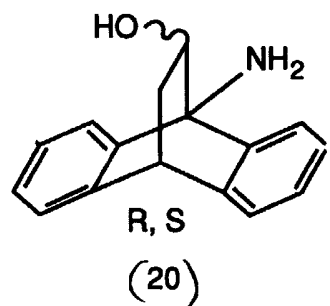
I. reakcióvázlat



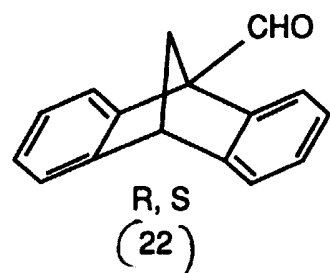
I. reakcióvázlat folytatása



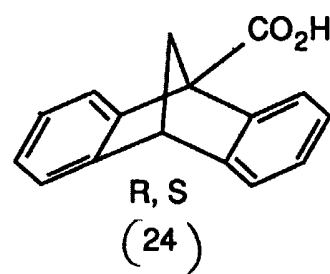
1) SOCl_2 , toluol
2) NaN_3 , aceton/ H_2O
3) toluol, Δ
4) NaOH , EtOH, Δ



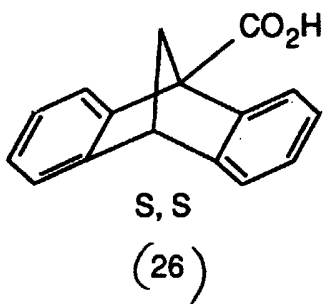
$\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{O}$
HOAc



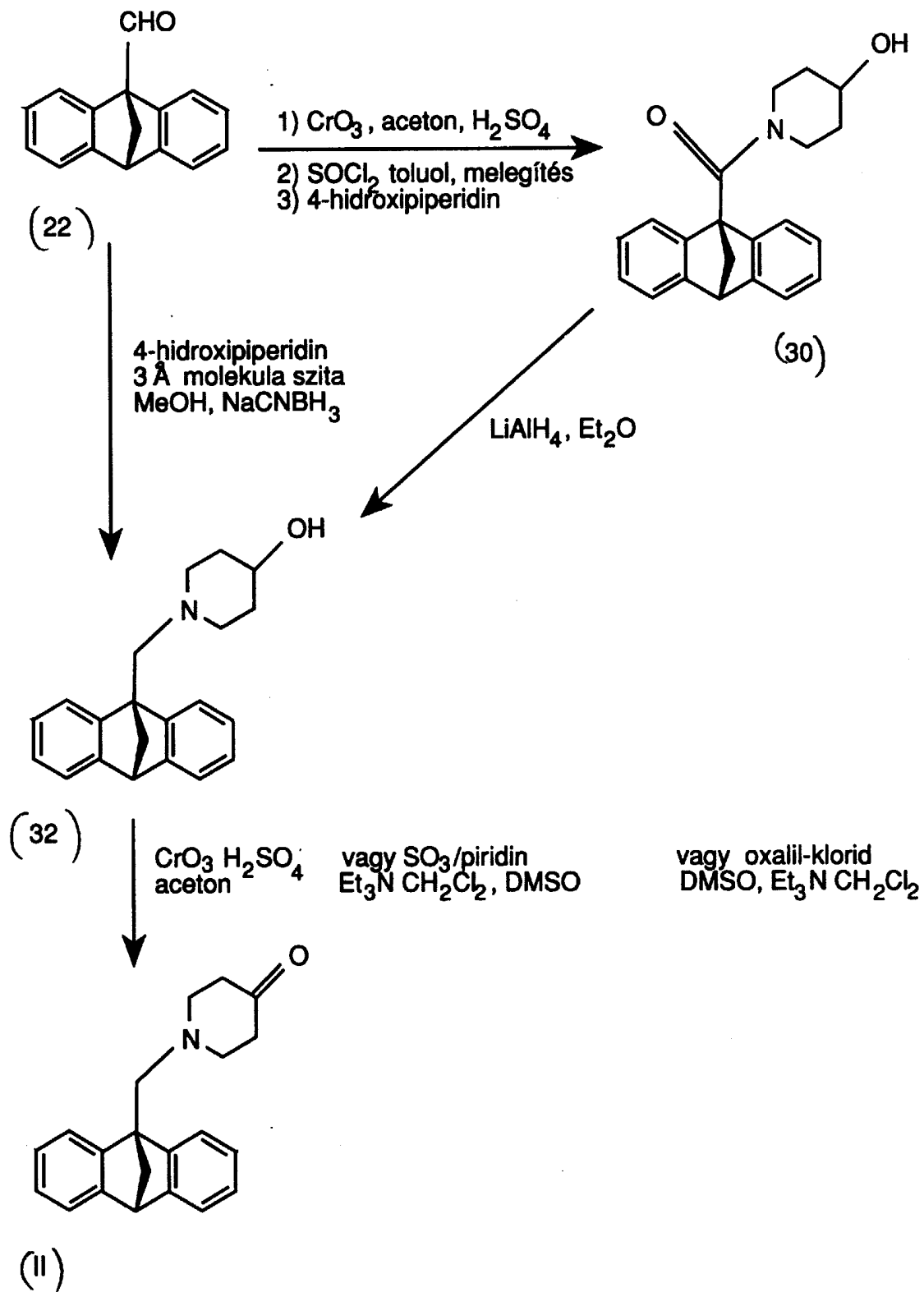
$\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$



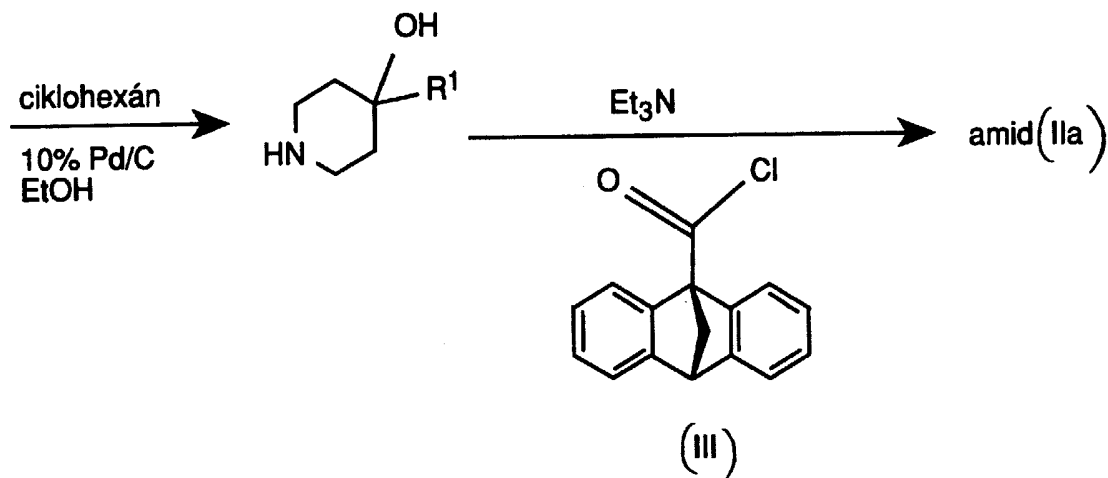
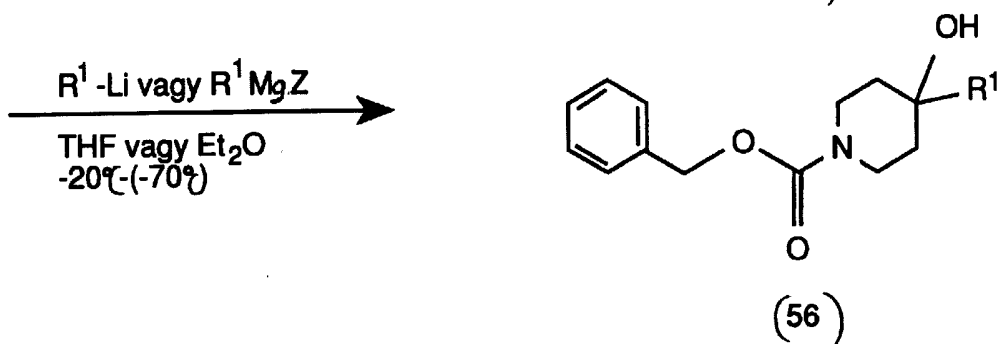
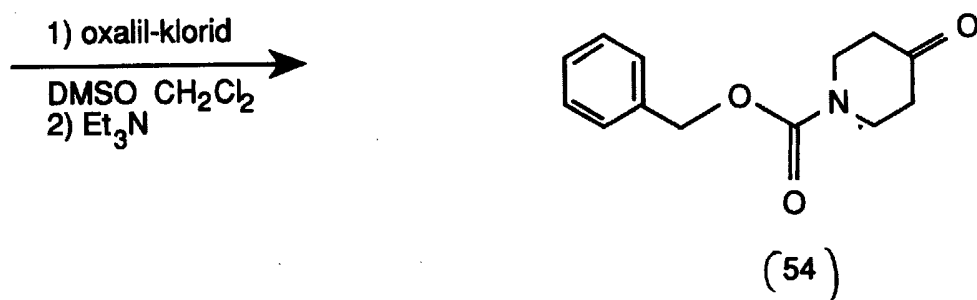
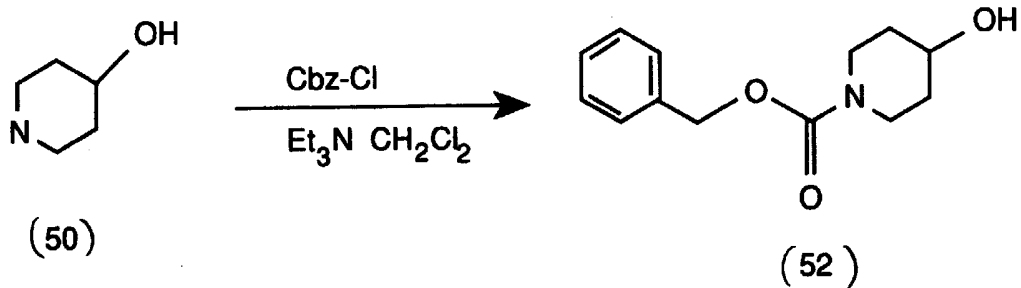
Rezoválás
(+) - pszeudoefedrinnel



II. reakcióvázlat

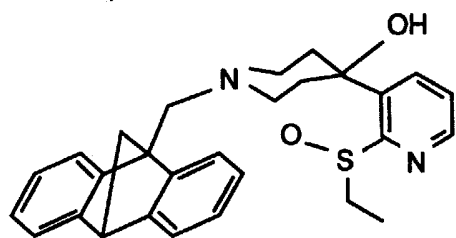
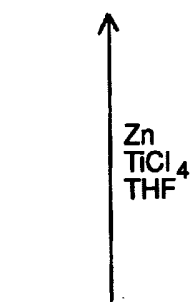
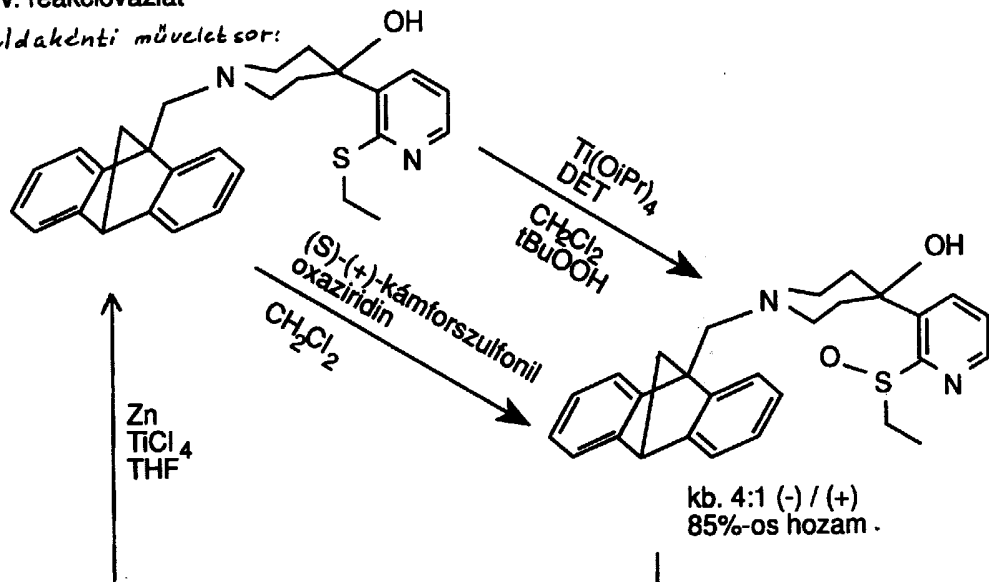


III. reakcióvázlat

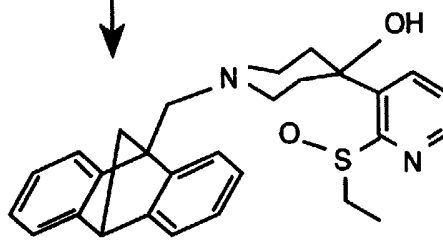


IV. reakcióvázlat

Példakénti művelet sor:

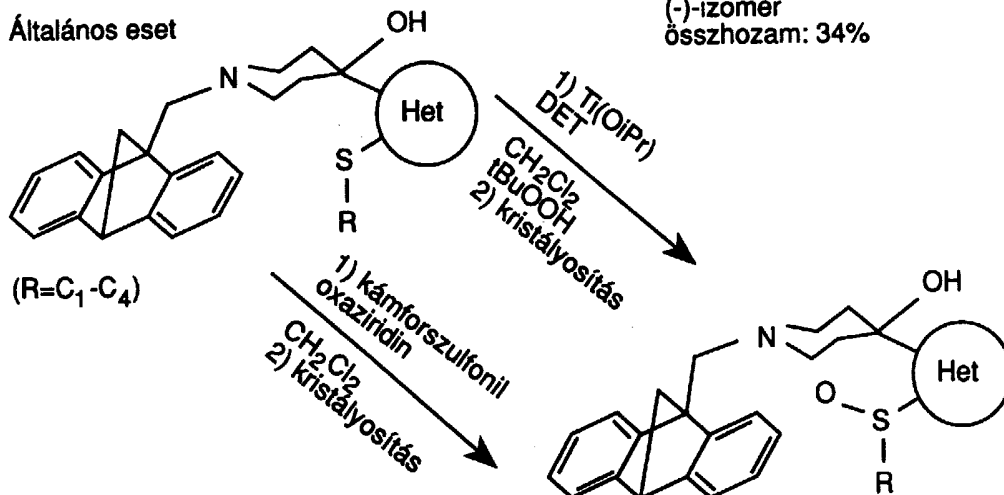


kristályosítás
toulóból



(-)-izomer
összhozam: 34%

Általános eset



158 / 1009