HU000228671B1

(19) **HU**

(11) Lajstromszám: **228 671**

(13) **B1**

MAGYARORSZÁG
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 01753**
(22) A bejelentés napja: **2000. 03. 01.**

(40) A közzététel napja: **2002. 09. 30.**
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2013. 05. 28.**

(51) Int. Cl.: ***C07D 491/22*** *(2006.01)*
A61K 31/44 *(2006.01)*
A61P 1/00 *(2006.01)*
A61P 25/00 *(2006.01)*

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:
PCT/FR 00/00502

(87) A nemzetközi közzétételi szám:
WO 0053608

(30) Elsőbbségi adatok:
99/02784 **1999. 03. 05.** **FR**

(72) Feltaláló(k):
Galli, Frédéric, Vaucresson (FR)
Jegham, Samir, Montferrier-sur-Lez (FR)
Lochead, Alistair, Charenton (FR)
Samson, Axelle, Párizs (FR)

(73) Jogosult(ak):
Sanofi-Aventis, Párizs (FR)

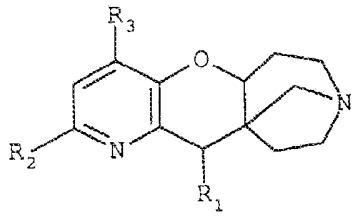
(74) Képviselő:
CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Zrt., Budapest

(54) **Pirido-pirano-azepin származékok, eljárás előállításukra és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

(57) Kivonat

Az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_1 jelentése hidrogénatom, alkil, fenil-alkil, fenil-hidroxi-alkil, furanil-alkil vagy furanilhidroxi-alkil csoport, R_2 jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluormetil, ciano, hidroxil, nitro, acetil, alkil, alkoxi csoport, vagy egy NR_4R_5 általános képletű aminocsoport, amelyben az R_4, és R_5 jelentése hidrogénatom, vagy alkilcsoport, vagy pedig R_4 és R_5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak egy C_4-C_7 gyűrűt alkot, vagy pedig fenil vagy naftil csoport, amely kívánt esetben szubsztituálva van halogénatommal, trifluor-metil, trifluor-metoxi, ciano, hidroxil, nitro, acetil, alkil, alkoxi vagy metilén-dioxi csoporttal, R_3 jelentése pedig hidrogénatom, halogénatom, vagy egy alkilcsoport.

I



P0201753

NYOMDAPÉLDÁNY

Piridо-pirano-azepin származékok, előállításuk és ~~terápiás alkalmazásuk~~ eljárás az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

Bejelentő: SANOFI-SYNTHELABO
174, avenue de France
F-75013 Paris
France

Feltalálók:
- GALLI, Frédéric, F-92420 Vaucresson (FR)
- JEGHAM, Samir, F-34980 Montferrier-sur-Lez (FR)
- LOCHEAD, Alistair, F-94220 Charenton (FR)
- SAMSON, Axelle, F-75012 Paris (FR)

Uniós elsőbbség: 1999. március 5. (1999.03.05.)
99/02784 (FR)

Nemzetközi bejelentés: PCT/FR00/00502 (2000.03.01.)
közzététel: WO/00/53608 (2000.09.14.)

Képviselő: Mármarosi Tamásné
CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest
(a Szabadalmi Ügyvivői törvény 12 § (1) bekezdése alapján)

Piridо-pirano-azepin származékok, előállításuk és terápiás alkalmazásuk.

A jelen találmányi bejelentés az (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol

R_1 hidrogénatom, (C_1-C_4)alkil csoport, fenil(C_1-C_4)alkil csoport, fenil-hidroxi(C_1-C_4)alkil csoport, furanil(C_1-C_4)alkil csoport, vagy furanil-hidroxi(C_1-C_4)alkil csoport,

R_2 hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil, ciano, hidroxil, nitro, acetil, (C_1-C_6)alkil, (C_1-C_6)alkoxi csoport, vagy pedig egy NR_4R_5 általános képletű csoport, amelyben R_4 hidrogénatom, (C_1-C_4)alkil, (C_1-C_4)alkanoil csoport, R_5 hidrogénatom, (C_1-C_4)alkil csoport, vagy R_4 és R_5 a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, egy C_4-C_7 gyűrűt képez, vagy pedig fenil csoport, naftil csoport, amely adott esetben halogénatommal, trifluor-metil, trifluor-metoxi, ciano, hidroxil, nitro, acetil, (C_1-C_6)alkil, (C_1-C_6)alkoxi csoporttal szubsztituált, vagy a fenilcsoport 2-es és 3-as pozíciójához metilén-dioxi csoport kapcsolódik, R_3 pedig hidrogénatom, halogénatom, vagy (C_1-C_4)alkil csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek lehetnek bázisok, vagy savakkal adott addíciós sók. Mivel az 5a és 10a helyzetű szénatomok aszimmetrikusak, a vegyületek létezhetnek tiszta geometriai vagy optikai izomerekként, vagy izomerek keverékeként.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk az 1. ábra szerinti eljárással.

A (II) általános képletű 2-metil-piridin-3-ol vegyületet, amelyben R_2 és R_3 jelentése a fent megadott, egy alkil-lítium vegyülettel reagáltatjuk, az így kapott intermediert a (III) képletű 1-aza-biciklo[2.2.2]oktán-3-on -nal kondenzáljuk, alacsony hőmérsékleten, aprótikus oldószerben, például tetrahidro-furánban.

Ílymódon egy (IV) általános képletű vegyületet kapunk, amelynél, ha kívánjuk, az R_2 és R_3 szubsztituenseket bevezethetjük, vagy módosíthatjuk, a szakember számára ismert módszerek felhasználásával.

A (IV) általános képletű vegyületet ezután dehidratáljuk, amely savas, például metán-szulfonsavas, vagy kénsavas közegben, magas hőmérsékleten átrendeződéssel jár együtt.

Ílymódon az (Ia) általános képletű vegyületet kapjuk, amelynél lehetséges az R_2 és R_3 szubsztituensek bevezetése és\vagy módosítása, a szakember számára ismert bármely módszer felhasználásával.

A kiindulási (II) és (III) képletű vegyületek a kereskedelemben kaphatók (R_2=R_3=H), vagy ismert módszerekkel előállíthatók.

Az alábbi példák szemléltetik a találmány szerinti néhány vegyület előállítását. Az elemanalízisek, az I.R. és N.M.R. spektrumok, valamint néhány esetben a röntgen-diffrakciós spektrumok alátámasztják a kapott vegyületek szerkezetét.

A példákban a cím után zárójelben szereplő szám megfelel a későbbi táblázat

első oszlopában megadott sorszámnak.

A vegyületek nevében a "_" kötőjel utáni rész a szó része, a "_" kötőjel csupán a sorvégi elválasztást jelöli; ha nincs elválasztás, akkor a jelet nem kell kitenni, és nem kell normál kötőjellel, vagy szóközzel helyettesíteni.

1. Példa (vegyület No. 1)

(*transz*)-5a,6,7,9,10,11-Hexahidro-8,10a-metánopyrido_

[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin hidroklorid (2:1).

1.1. 3-[(3-Hidroxi-piridin-2-il)-metil]-1-azabiciklo_ [2.2.2]oktán-3-ol.

1300 ml tetrahidrofuránban oldott 52,9 g (484 mmól) 2-metil-3-hidroxi-piridint argon alatt egy 2000 ml-es 3-nyakú lombikba adagolunk. Az oldatot -56°C-ra hűtjük, és cseppenként, 3 óra alatt hozzáadunk 750 ml (975 mmol) 1,3 M ciklohexános 1-metil-propil-lítium oldatot, miközben a hőmérsékletet -50°C alatt tartjuk. Az adagolás végén a hőmérsékletet 45 perc alatt -4°C –ig engedjük felmelegedni. Ezután az elegyet újra lehűtjük -58°C-ra, és cseppenként, 40 perc alatt hozzáadunk 250 ml tetrahidrofuránban oldott 60,6 g (484 mmol) 1-azabiciklo[2.2.2]oktán-3-on-t. A hőmérsékletet szobahőfokig felmelegedni hagyjuk, és az elegyet 20 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet ezután 4°C-ra hűtjük, és 110 ml 36%-os vizes sósavoldattal hidrolizáljuk. Hozzáadunk 400 ml vizet, a fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist vízzel extraháljuk. A vizes fázisokat egyesítjük, az elegyet 4°C –ra hűtjük, és koncentrált vizes nátrium-hidroxid oldattal pH 8.4-ig lúgosítjuk.

A kivált csapadékot kiszűrjük, vákuumban 80°C-on szárítjuk. 62,5 g terméket kapunk.

Olvadáspont: 270-272°C.

1.2. (*transz*)-5a,6,7,9,10,11-Hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin hidroklorid (2:1).

10 ml metán-szulfonsavban oldott 2,34 g (10 mmol) 3-[(3-hidroxi-piridin-2-il)-metil]-1-azabiciklo[2.2.2]oktán-3-ol -t 50 ml-es lombikba helyezünk, és 48 órán át 180°C –on melegítünk. A reakcióelegyet lehűtjük, jégre öntjük, koncentrált vizes nátrium-hidroxid oldattal lúgosítjuk, kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, 90/10/1 kloroform, methanol, ammónia elegy eluenssel. A terméket bázis formájában kapjuk, amelyből sósavas etanol hozzáadásával sót képzünk.

1,55 g hidroklorid sót izolálunk.

Olvadáspont: >300°C.

2. Példa (vegyület No. 2)

(5a*S*, 10a*R*)-5a,6,7,9,10,11-Hexahidro-8,10a-metáno_

pirido[2',3':5,6]pirano[2,3-*d*]azepin hidroklorid (2:1).

2.1. (5a*S*, 10a*R*)-5a,6,7,9,10,11-Hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin (3*R*, 5*R*)-(-)-O,O'-dibenzoil-L-tartarát (1:2).

50 ml etil-acetátban oldott 15,335 g (0,0709 mol) (*transz*)-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-*d*]azepin-t 500 ml-es lombikba helyezünk. Hozzáadunk 50 ml etil-acetátban oldott 50,83 g (0.142 mol) (3*R*, 5*R*)-(-)-O,O'-dibenzoil-L- borkősavat, az oldószert csökkentett nyomáson lehajtjuk, a maradékot refluxhőmérsékleten feloldjuk 885 ml 7/3 víz-etanol elegyben. Lehűtés után a kivált kristályokat kiszűrjük, 50 ml forró propán-2-ol -ból átkristályosítjuk. Lehűtés után 13,7 g kristályt kapunk.

Olvadáspont: 145-148°C;

$[\alpha]_D^{20}$ = -104,3° (c=0,5, MeOH).

2.2. (5a*S*, 10a*R*)-5a,6,7,9,10,11-Hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin hidroklorid (2:1).

A fenti vegyületet vizes kálium-karbonát oldattal kezelve, majd diklór-metánnal extrahálva 3,1 g (0,0143 mol) bázist kapunk.

Olvadáspont: 69-71°C.

$[\alpha]_D^{20}$ = 75.4° (c=1, MeOH).

Ezt a bázist egy 50 ml-es lombikban feloldjuk 10 ml etanolban, hozzáadunk 6 ml (0,030 mol) 6 M propán-2-ol -os sósavoldatot, az elegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, a maradékot ismét felvesszük 40 ml propán-2-ol

–ban, az elegyet refluxig melegítjük, majd hozzáadunk 5 ml etanolt. Lehűtés után a kivált kristályokat kiszűrjük, csökkentett nyomáson megszárítjuk.

3,4 g fehér kristályt kapunk.

Olvadáspont: 330°C;

$[\alpha]_D^{20}$ = -85,3° (c=1, MeOH).

3. Példa (vegyület No. 4)

(*transz*)-2-Bróm-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metáno-

pirido[2',3':5,6]pirano[2,3-*d*]azepin.

3.1. 3-[(6-Bróm-3-hidroxi-piridin-2-il)-metil]-1-azabiciklo[2.2.2]oktán-

-3-ol.

52,23 g (0,223 mol) 3-[(3-hidroxi-piridin-2-il)-metil]-1-azabiciklo[2.2.2.]oktán-3-ol és 500 ml víz szobahőfokon készült szuszpenzióját 1000 ml-es lombikba helyezzük. Hozzáadjuk 26,7 g (0,669 mol) nátrium-hidroxid 350 ml vízzel készült oldatát, majd 26,5 g (0,223 mol) kálium-bromidot, és az elegyet a teljes feloldódásig kevertetjük. Ekkor 2 óra alatt, cseppenként hozzáadunk 11,5 ml (0,223 mol) brómot.

Az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 23 ml ecetsav hozzáadásával semlegesítjük, jeges fürdővel lehűtjük. A kapott csapadékot kiszűrjük. Az anyalúgot betőményítjük, a kapott csapadékot propán-2-ol –lal kezeljük, szűrjük, mossuk.27,9 g terméket kapunk.

Olvadáspont: 215-221°C.

3.2. (*transz*)-2-Bróm-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-*d*]azepin.

6,1 g 3-[(6-bróm-3-hidroxi-piridin-2-il)-metil]-1-azabiciklo[2.2.2]oktán-3-ol -t és 50 ml koncentrált kénsavat 100 ml-es lombikba helyezünk. Az elegyet 72 órán át 130°C-on melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtés után jégre öntjük. A vizes fázist tömény vizes nátrium-hidroxid oldattal pH 10-ig lúgosítjuk, kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon, 90/10/4 diklór-metán, metanol, ammónia elegy eluenssel kromatografálva tisztítjuk.

1,2 g terméket kapunk.

Olvadáspont: 157-159°C.

4. Példa (vegyület No. 28)

(*transz*)-(-)-2-Bróm-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin hidrobromid (1:1).

4.1 (5a*S*, 10a*R*)-2-Bróm-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin (3*R*, 5*R*)-(-)-O,O'-dibenzoil-L-tartarát (1:2).

0,3 g (1 mmol) (*transz*)-2-bróm-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin 10 ml etil-acetáttal készült oldatát 50 ml-es lombikba helyezzük. Hozzáadjuk 0,358 g (1 mmol) O,O'-(-)-dibenzoil-L-borkősav 3 ml etil-acetáttal készült oldatát, az oldószert csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot 5 ml forró propán-2-ol-ból átkristályositjuk. A hütés után kapott kristályokat kiszürjük, vákuumban megszárítjuk.

0,12 g kristályt kapunk.

Olvadáspont: 200°C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -106° (c=0.5, MeOH).

4.2. (*transz*)-(-)-2-Bróm-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin hidrobromid (1:1).

A fenti só bázissá való átalakitása úgy történik, hogy a sót vizes nátrium-hidroxiddal kezeljük, majd a bázist diklór-metánnal extraháljuk. 0,3 g (1 mmol) bázis 30 ml propán-2-ol -lal készült oldatát 100 ml-es lombikba helyezzük. Hozzáadunk 0,36 ml (2 mmol) 33%-os ecetsavas hidrogén-bromid oldatot. 4°C-ra való hütés után a kapott kristályokat kiszürjük, vákuumban megszárítjuk.

0,25 g kristályt kapunk.

Olvadáspont: 350-352°C;

$[\alpha]_D^{20}$ = -76,3° (c=0,5, MeOH).

5. Példa (vegyület No. 24)

(*transz*)-(-)-2-Klór-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin hidroklorid (2:1).

0,2 g (0.68 mmol) (*transz*)-(-)-2-bróm-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepint és 4 ml tömény vizes sósavoldatot leforrasztott bombacsőben 48 órán át 180°C-on tartunk.

A vizes fázist bepároljuk, a maradékot propán-2-ol -ból átkristályosítjuk.

0,075 g kristályos anyagot kapunk.

Olvadáspont: 339-344°C;

$[\alpha]_D^{20} = -81°$ (c=0.5, MeOH).

6. Példa (vegyület No. 27)

(*transz*)-2-Ciano-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin hidrobromid (1:1).

0,45 g (1,52 mmol) (*transz*)-2-bróm-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin 8 ml piridinnel készült oldatát 50 ml-es lombikba helyezzük. Hozzáadunk 0,205 g (2,29 mmol) réz-cianidot, és az elegyet 30 órán át refluxhömérsékleten melegítjük.

75 ml diklór-metánt adunk hozzá, a szerves fázist 45 ml telített vizes ammónium-klorid oldattal, majd 75 ml vízzel mossuk.

Szárítás és csökkentett nyomáson való betöményítés után 0,22 g várt terméket kapunk. Feloldjuk propán-2-ol-ban, és egy ekvivalens 33%-os ecetsavas hidrogén-bromid oldattal kezeljük. Hűtés után a kristályokat kiszürjük, vákuumban megszárítjuk.

0,21 g terméket kapunk.

Olvadáspont: 329-332°C.

7. Példa (vegyület No. 10)

(*transz*)-2-(4-Metil-fenil)-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin hidrobromid (2:1).

0,3 g (1 mmol) (*transz*)-2-bróm-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin 6 ml toluollal készült oldatát, 0,193 g (1,4 mmol) 4-metil-fenil-bórsavat, 0,072 g (0,06 mmol) tetrakisz-(trifenil)-foszfin palládiumot, 1 ml (2 mmol) 2 M vizes nátrium-karbonát oldatot és 0.05 ml etanolt 10 ml-es reaktorba helyezünk, és az elegyet 72 órán át refluxhőmérsékleten melegítjük.

Szétválasztás után a szerves fázist szilikagélre helyezzük, 97/3/0.3 diklór-metán, methanol, ammónia eleggyel eluáljuk. 0,31 g terméket kapunk, amelyet ecetsavban oldott 2 ekvivalens bróm-hidrogénsavval sóvá alakítunk.

Olvadáspont: 355°C.

8. Példa (vegyület No. 5).

(*transz*)-11-Metil-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin hidroklorid (2:1).

0,43 g (2 mmol) (*transz*)-5a,6,7,9,10,11-Hexahidro-8,10a-metáno_ pirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin 20 ml vízmentes tetrahidro-furánnal készült oldatát 100 ml-es háromnyakú lombikba helyezzük, a reakcióelegyet -78°C-ra hűtjük, cseppenként hozzáadunk 1,2 ml (3 mmol) 2,5 M hexános butil-lítiumot, folytatjuk a keverést 30 percen át, -78°C-on.

0,19 ml (3 mmol) metil-jodidot adunk az elegyhez, hagyjuk lassan szobahőmérsékletre melegedni, majd hozzáadunk 100 ml vizet, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot szilikagél oszlopon, 90/10/1 diklór-metán, metanol, ammónia elegy eluenssel kromatografálva tisztítjuk.

A terméket propán-2-olban oldott 2 ekvivalens sósavval kezeljük. Szűréssel 0,15 g kristályt izolálunk.

Olvadáspont: >330°C.

9. Példa (vegyület No. 9)

(*transz*)-α-Furán-3-il-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-10a*H*-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin-11-metanol hidrobromid (2:1).

0,43 g (2 mmol) (*transz*)-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepint a 8. példában leírt körülmények között furán-3-karboxaldehid -del kezelünk. Ecetsavban oldott 2 ekvivalens brómhidrogénsavval sót képezve 0,3 g vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 69-73°C, bomlás közben.

10. Példa (vegyület No. 26)

(*transz*)-2-4-Dibróm-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metánopirido[2',3':5,6]piráno[2,3-*d*]azepin hidrobromid (1:1).

10.1. 3-[(4,6-Dibróm-3-hidroxi-piridin-2-il)-metil]-1-azabiciklo[2.2.2]oktán-3-ol.

600 ml víz és 24 g (0,426 mol) kálium-hidroxid oldatát 2000 ml-es lombikba helyezzük. Hozzáadunk 50,0 g (0,213 mol) 3-[(3-hidroxi-piridin-2-il)-metil]-1-azabiciklo[2.2.2.]oktán-3-ol -t, majd cseppenként, 40 perc alatt 10,93 ml (0,213 mol) bróm és 600 ml vízben oldott 152,4 g (1,280 mol) kálium-bromid oldatát, és az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A pH-t ecetsavval 7,5-re állítjuk, és 1 órán át kevertetjük az elegyet. A szilárd anyagot kiszűrjük, szárítjuk, felvesszük 1000 ml etanolban, és a kapott szuszpenziót 2 órán át melegítjük.

Hűtés után a csapadékot kiszűrjük, megszárítjuk.

21,24 g szilárd anyagot kapunk.

Olvadáspont: 260-265°C.

10.2. (*transz*)-2-4-Dibróm-5a,6,7,9,10,11-hexahidro-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-*d*]_ azepin hidrobromid (1:1).

10 g (25 mmol) 3-[(4,6-dibróm-3-hidroxipiridin-2-il)-metil]-1-azabiciklo[2.2.2]oktán-3-ol –t 500 ml-es lombikba helyezünk, hozzáadunk 150 ml koncentrált kénsavat és 3,6 g (25 mmol) foszfor-pentoxidot, és az elegyet 48 órán át 150°C-on melegitjük. Ezután lehütjük, 300 g jégre öntjük, ammónia hozzáadásával a pH-t 10-re állitjuk, az elegyet kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szürjük, az oldószert csökkentett nyomáson lehajtjuk, a maradékot szilikagél oszlopon 98/2/0,2 kloroform, methanol, ammonia elegy eluenssel kromatografáljuk.

A kapott szilárd anyagból egy ekvivalens ecetsavas brómhidrogénsavval sót képezve 3,53 g hirobromid sót kapunk.

Olvadáspont: 320°C, bomlás közben.

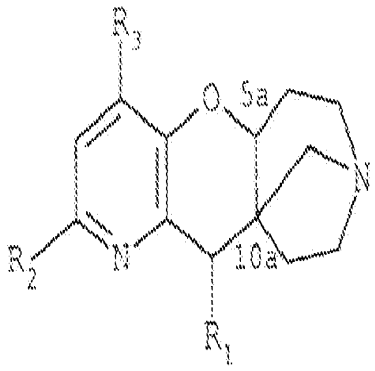
Az alábbi táblázatban bemutatjuk a találmány szerinti néhány vegyület kémiai szerkezetét és fizikai tulajdonságait. Az oszlopokban "R_1" és "R_2", "C_6H_5", "C_6H_4" és "C_6H_3" nem-szubsztituált, mono-szubsztituált, illetve di-szubsztituált fenil-csoportokat jelöl. A szubsztituens és annak helye fel van tüntetve. "C_4H_3O" furán-3-il csoportot jelent. "2-$C_{10}H_7$" jelentése naftalén-2-il csoport. Az "5a,10a" oszlop az 5a és 10a királis centrumok

konfigurációját mutatja, a "+/-" jelentése racemát.

A "só" feliratú oszlopban a "-" jel a bázis formájú vegyületet, "HCl" a hidroklorid sót, "HBr" hidrobromid sót, "dbL" dibenzoil-L-tartarát sót, "dbD" pedig dibenzoil-D-tartarát sót jelent. A sav:bázis mólarányok fel vannak tüntetve.

Az "O.p. feliratú oszlopban a (°C)", "(b)" bomlással kisért olvadáspontot jelent.

Táblázat



(I)

No.	R_1	R_2	R_3	5a,10a	Só	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
1	H	H	H	(+/-)	HCl 2:1	>300	-
2	H	H	H	*S,R*	dbL 1:1	145-148	-104.3 c=0.5, MeOH
					-	69-71	-75.4 c=1, MeOH
					HCl 2:1	330	-85.3 c=1, MeOH
3	H	H	H	*R,S*	-	69-71	+75 c=1, MeOH
4	H	Br	H	(+/-)	-	157-159	-
5	CH_3	H	H	(+/-)	HCl 2:1	>330	-
6	CH_2CH_3	H	H	(+/-)	HBr 2:1	170 (b)	-
7	$CH_2C_6H_5$	H	H	(+/-)	HBr 2:1	274-276	-
8	$CH(OH)C_6H_5$	H	H	(+/-)	HCl 2:1	231-233	-
9	$CH(OH)$-3-C_4H_3O	H	H	(+/-)	HBr 2:1	69-73 (b)	-
10	H	C_6H_4-4-CH_3	H	(+/-)	HBr 2:1	355	-
11	H	C_6H_5	H	(+/-)	HBr 1:1	350-359	-

No.	R_1	R_2	R_3	5a,10a	Sól	O.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
12	H	C_6H_4-4-OCF_3	H	(+/-)	-	120-121	-
13	H	C_6H_4-4-CF_3	H	(+/-)	-	120	-
14	H	C_6H_4-3-NO_2	H	(+/-)	-	203 (b)	-
15	H	C_6H_4-3-$COCH_3$	H	(+/-)	HBr 2:1	260	-
16	H	C_6H_3-3,4-(OCH_2O)	H	(+/-)	HBr 2:1	310	-
17	H	C_6H_3-3,5-$(CF_3)_2$	H	(+/-)	-	102-103	-
18	H	C_6H_4-4-F	H	(+/-)	HBr 2:1	302	-
19	H	C_6H_4-4-C_6H_5	H	(+/-)	HBr 2:1	350	-
20	H	2-$C_{10}H_7$	H	(+/-)	-	182	-
21	H	Br	H	-	dbL 1:1	200	-106c=0.7, MeOH
22	H	Br	H	+	dbD 1:1	214-217	+108c=0.4, MeOH
23	H	Cl	H	(+/-)	HCl 2:1	280-281	-
24	H	Cl	H	-	HCl 2:1	339-344	-81c=0.5, MeOH
25	H	Cl	H	+	-	82-85	+94.1c=0.5, $CHCl_3$
26	H	Br	Br	(+/-)	HBr 1:1	320 (b)	-
27	H	CN	H	(+/-)	HBr 1:1	329-332	-
28	H	Br	H	-	HBr 1:1	350-352	-76.3c=0.5, MeOH

A találmány szerinti vegyületekkel végzett vizsgálatok igazolták azok gyógyászati tulajdonságait.

Így, vizsgáltuk a vegyületek $\alpha_4\beta_2$ al-egységet tartalmazó nikotin receptorokhoz való affinitását, az Anderson és Arneric, *Eur. J. Pharmacol* (1994) **253** 261, valamint a Hall et al., *Brain Res.* (1993) **600** 127 által leírt módszerekkel.

150 - 200 g –os hím Sprague Dawley patkányokat dekapitálunk, az egész agyat gyorsan eltávolítjuk, 15–szörös térfogatú 0.32 M szukróz oldattal 4°C-on homogenizáljuk, majd 1000 g mellett 10 percen át centrifugáljuk. A pellet-et eldobjuk, a szupernatant-ot 20.000 g mellett, 4°C-on, 20 percen át centrifugáljuk. A pellet-et Polytron™ őrlő segítségével 15-szörös térfogatú kétszer desztillált vízzel 4°C-on homogenizáljuk, majd 8000 g mellett 20 percen át centrifugáljuk. A pellet-et eldobjuk, a felülúszót és a börréteget 40.000 g mellett 20 percen át centrifugáljuk. A pellet-et megtartjuk, 4°C-on újra felszuszpendáljuk 15 ml kétszer desztillált vízben, 40.000 g mellett ismét centrifugáljuk, majd -80°C-on tároljuk.

A kísérlet napján a szövetet lassan kiolvasztjuk és 3-szoros térfogatú pufferban szuszpendáljuk. Ebből a membrán szuszpenzióból 150 µl-t 120 percig 4°C-on inkubálunk 100 µl 1 nM [^{3}H]cytisin mellett, 500 µl végső térfogatú pufferban, a vizsgált vegyület jelenlétében, vagy anélkül. A reakciót poli-etilén-iminnel előkezelt Whatman GF/B™ szűrőn át történő

szűréssel leállítjuk, a szűröket 4°C –on kétszer 5 ml pufferral átmossuk, a szűrőn visszatartott rádioaktivitást folyadék szcintiográfiával meghatározzuk. A nem-specifikus kötődést 10 μM (-)-nikotin jelenlétében határozzuk meg; a nem-specifikus kötődés a szűrőn visszatartott teljes kötődés 75 - 85% -át teszi ki. A vizsgált vegyület minden koncentrációjára kiszámoljuk a [^{3}H]cytisin specifikus kötődésének százalékos gátlását, majd meghatározzuk az IC_{50} értéket, a vegyület azon koncentrációértékét, amely mellett a specifikus kötődés gátlása 50%-os. A találmány szerinti legaktívabb vegyületek IC_{50} értéke 0.08 és 1 μM között van.

A találmány szerinti vegyületeket vizsgáltuk az α7 alegységet tartalmazó nikotin receptorokhoz való affinitásuk szempontjából is, a Marks és Collins, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1982) **22** 554, valamint a Marks et al., *Mol. Pharmacol.* (1986) **30** 427 által leírt módszerek szerint.

150 - 200 g –os hím OFA patkányokat dekapitálunk, az egész agyat gyorsan eltávolítjuk, Polytron™ őrlő segítségével 15–szörös térfogatú 0.32 M szukróz oldattal 4°C-on homogenizáljuk, majd 1000 g mellett 10 percen át centrifugáljuk. A pellet-et eldobjuk, a szupernatant-ot 20.000 g mellett, 4°C-on, 20 percen át centrifugáljuk. A pellet-et Polytron™ őrlő segítségével 15-szörös térfogatú kétszer desztillált vízzel 4°C-on homogenizáljuk, majd 8000 g mellett 20 percen át centrifugáljuk. A pellet-et eldobjuk, a felülúszót és a bőrréteget 40.000 g mellett 20 percen át centrifugáljuk. A pellet-et összegyűjtjük, 4°C-on ismét felszuszpendáljuk 15 ml kétszer desztillált

vízben, 40.000 g mellett ismét centrifugáljuk, majd -80°C-on tároljuk.

A kisérlet napján a szövetet lassan kiolvasztjuk és 5-szörös térfogatú pufferban szuszpendáljuk. Ebből a membrán szuszpenzióból 150 µl –t 37°C –on 30 percen át, sötétben elő-inkubálunk, a vizsgálandó vegyület jelenlétében, vagy anélkül. A membránokat ezután 37°C-on, sötétben 60 percen át inkubáljuk, 50 µl 1 nM [^{3}H]α-bungarotoxin jelenlétében, 250 µl végső térfogatban, 0,05% poli-etilén-imint tartalmazó 20 mM HEPES pufferoldatban.

A reakciót 0,5%-os poli-etilén-iminnel 3 órán át előkezelt Whatman GF/B™ szűrőn át történő szűréssel leállítjuk. A szűrőket 4°C –on kétszer 5 ml pufferral mossuk át, az egyes szűrön visszatartott rádioaktivitást folyadék szcintiográfiával meghatározzuk. A nem-specifikus kötődést 1 µM végső koncentrációjú α-bungarotoxin jelenlétében határozzuk meg; a nem-specifikus kötődés a szűrőn visszatartott teljes kötődés kb. 60% -át teszi ki. A vizsgált vegyület minden koncentrációjára kiszámoljuk a [^{3}H]α-bungarotoxin specifikus kötődésének százalékos gátlását, majd meghatározzuk az IC_{50} értéket, a vegyület azon koncentrációértékét, amely mellett a specifikus kötődés gátlása 50%-os. A találmány szerinti vegyületek IC_{50} értéke 1 és 20 µM között található.

A találmány szerinti vegyületeket vizsgáltuk a ganglion típusú perifériás nikotin receptorokhoz való affinitásuk szempontjából is, a

Houghtling et al. által a *Mol. Pharmacol.* (1995) **48** 280-287 közleményben leírt módszer szerint.

A vegyület receptorhoz való affinitását mutatja annak azon képessége, hogy a borjú mellékvese membránokban a [^{3}H]-epibatidin-t helyettesítse.

A -80°C –on tárolt borjú mellékvesét kiolvasztjuk, Polytron™ őrlő segítségével 20–szoros térfogatú 50 mM Tris HCl pufferral pH 7,4-en, 4°C-on homogenizáljuk, majd 35.000 g mellett 10 percen át centrifugáljuk. A szupernatant-ot eldobjuk, a pellet-et 30 -szoros 50 mM Tris HCl pufferban 4°C-on ismét felszuszpendáljuk, újra homogenizáljuk, majd 35.000 g mellett 10 percen át újra centrifugázzuk. Az így kapott pellet-et 4°C-on felvesszük 10 –szeres térfogatú Tris HCl pufferban. 100 µl membránt, vagy 10 mg friss szövetet 50 µl 0.66 nM [^{3}H]-epibatidin jelenlétében, pufferban, 250 µl végső koncentrációban 3 órán át 24°C-on inkubálunk, a vizsgálandó vegyület jelenlétében, vagy anélkül.

A reakciót leállítjuk, úgy, hogy a mintákat 50 µM Tris HCl pufferral pH 7,4-en, 4°C-on meghígítjuk, majd 0,5%-os poli-etilén-iminnel 3 órán át előkezelt Whatman GF/B™ szűrőn át megszűrjük. A szűrőket 4°C –on kétszer 5 ml pufferral átmossuk, a szűrőn visszatartott rádioaktivitást folyadék szcintiográfiával meghatározzuk. A nem-specifikus kötődést 2 mM végső koncentrációjú (-)nicotin jelenlétében határozzuk meg; a nem-specifikus kötődés a szűrőn visszatartott teljes kötődés 30 - 40% -át teszi ki. A vizsgált vegyület minden koncentrációjára kiszámoljuk a [^{3}H]-epibatidin specifikus

kötődésének százalékos gátlását, majdmeghatározzuk az IC_{50} értéket, a vegyület azon koncentrációértékét, amely mellett a specifikus kötődés gátlása 50%-os.

A találmány szerinti legaktívabb vegyületek IC_{50} értéke 9 és 20 μM között található.

A fenti tesztek eredménye azt mutatja, hogy a találmány szerinti bizonyos vegyületek szelektiv ligandumok a nikotin receptor $\alpha_4\beta_2$ alegysége számára.

A találmány szerinti vegyületeket végül *in vivo* kísérletekben vizsgáltuk, amelyek kimutatták azok terápiás tulajdonságait.

Így, például vizsgáltuk őket a hot-plate modellen, az Eddy és Leimbach, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1953) **107** 385-393 közleményben leírt módszer szerint, azzal a céllal, hogy a potenciális analgetikus hatást vizsgáljuk, és mennyiségileg jellemezzük.

20 - 30 g-os egereket hőingernek vetettük alá, azáltal, hogy a talpuk termosztált vízfürdő segítségével 57,5°C-os konstans hőmérsékleten tartott lemezzel érintkezett. A fájdalom érzékelésének idejét mértük, ezt a talpak nyalása jelezte, vagy pedig az állat felugrása. Szubkután, vagy orális úton végzett elökezelés után (minden egyes csoporban nyolc állatnak adtunk azonos előkezelést) az egereket egyenként a lemezre helyeztük, és mértük a fájdalom reakcióidejét. A fájdalom jelzése után az állatot azonnal levettük a

lemezről. A maximális idő, amíg az állatot ingernek tettük ki, 30 másodperc volt. Minden csoportnál kiszámoltuk az átlagos reakcióidőt, a középértéknek

megfelelő standard hibával /standard error of the mean (s.e.m.)/. Minden egyes csoportnál nem-parametrikus variáns analízist (Kruskal-Wallis) hajtottunk végre. A Wilcoxon teszt lehetővé tette valamenyi kezelt csoportnak a kontroll csoporttal való összehasonlítását. A különbségeket 5 %-os küszöbértéknél statisztikailag jelentősnek tekintettük. A reakcióidőt az analgetikumok jelentősen megnövelik, főként központi hatások esetén.
A találmány szerinti vegyületek ebben a tesztben intraperitoeális vagy orális adásnál 3 és 30 mg/kg dózisoknál mutattak aktivitást.

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a vegyületek használhatók a nikotin receptorok diszfunkciójával kapcsolatos rendellenességek kezelésére, vagy megelőzésére, különösképpen a központi idegrendszer és a gasztrointesztinális rendszer területén.

A központi idegrendszer szintjén ezek a rendellenességek magukba foglalják a kognitív zavarokat, ezen belül a memória zavarokat, de ugyanígy a figyelmi zavarokat, amelyek az Alzheimer kórral, a patológiás öregedéssel (Age Associated Memory Impairment, AAMI), a Parkinson kórral, a mongoloid kórral (Down szindrómával), a Korsakoff alkohol szindrómával és a vaszkuláris demenciával (multi-infarktusos demenciával, MID) kapcsolatosak.

A találmány szerinti vegyületek hasznosak lehetnek ezenkívül a Parkinson kór és más idegrendszeri betegségek, például a Huntington's chorea, a Tourette's szindróma, a tardív diszkinézia és hiperkinézia esetén megfigyelt motorikus rendellenességek kezelésében.

A találmány szerinti vegyületek ezenkívül gyógyító, vagy tüneti kezelést jelenthetnek agyi ér katasztrófáknál és agyi hipoxiás epizódoknál. Használhatók pszichiátriás rendellenességeknél: szkizofréniánál, depressziónál, szorongásnál, pánikos rohamoknál, erőszakos és rögeszmés viselkedésnél.

Megakadályozhatják az elvonásos szimptómák kialakulását dohányzás, alkohol és különböző anyagok, így kokain, LSD, kannabis és benzodiazepinek megvonásánál. Végül, használhatók fájdalom kezelésére.

A gasztrointesztinális rendszer szintjén a találmány szerinti vegyületek használhatók a Crohn betegség, a fekélyes vastagbélgyulladás, az irritábilis bél szindróma és elhízás kezelésére.

Ezen cél eléréséhez a találmány szerinti vegyületek lehetnek bármely készítmény formájában, amely alkalmas enterális, parenterális, vagy transzdermális adásra, így lehet tabletta, cukor bevonatos tabletta, kemény és lágy zselatin kapszula, iható, vagy injektálható szuszpenzió, vagy oldat, így szirup vagy ampulla, transzdermális tapasz, stb., megfelelő segédanyagokal kombinálva, és amelyek lehetővé teszi a napi 0.01 – 20 mg/kg dózis adagolását.

Igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyület, tiszta geometriai vagy optikai izomerek, vagy ezek keverékei formájában,

- ahol

R_1 jelentése hidrogénatom, $(C_1$-$C_4)$alkil csoport, fenil$(C_1$-$C_4)$alkil csoport, fenil-hidroxi$(C_1$-$C_4)$alkil csoport, furanil$(C_1$-$C_4)$alkil csoport, vagy furanil-hidroxi$(C_1$-$C_4)$alkil csoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil, ciano, hidroxil, nitro, acetil, $(C_1$-$C_6)$alkil, $(C_1$-$C_6)$alkoxi csoport, vagy pedig egy NR_4R_5 általános képletű csoport, amelyben R_4 hidrogénatom, $(C_1$-$C_4)$alkil, $(C_1$-$C_4)$alkanoil csoport, R_5 hidrogénatom, $(C_1$-$C_4)$alkil csoport, vagy R_4 és R_5 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy C_4-C_7 gyűrűt képez, vagy pedig fenil csoport, naftil csoport, amely adott esetben halogénatommal, trifluor-metil, trifluor-metoxi, ciano, hidroxil, nitro, acetil, $(C_1$-$C_6)$alkil, $(C_1$-$C_6)$alkoxi csoporttal van szubsztituálva, vagy a fenilcsoport 2-es és 3-as pozíciójához metilén-dioxi csoport kapcsolódik,

R_3 jelentése pedig hidrogénatom, halogénatom, vagy $(C_1$-$C_4)$alkil csoport,

bázisként, vagy egy savaddíciós só formájában.

2. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet, amelyben R_2 és R_3 jelentése a fent megadott, savas közegben dehidratációnak, majd magas hőmérsékleten átrendeződésnek vetünk alá, ily módon az (Ia) általános

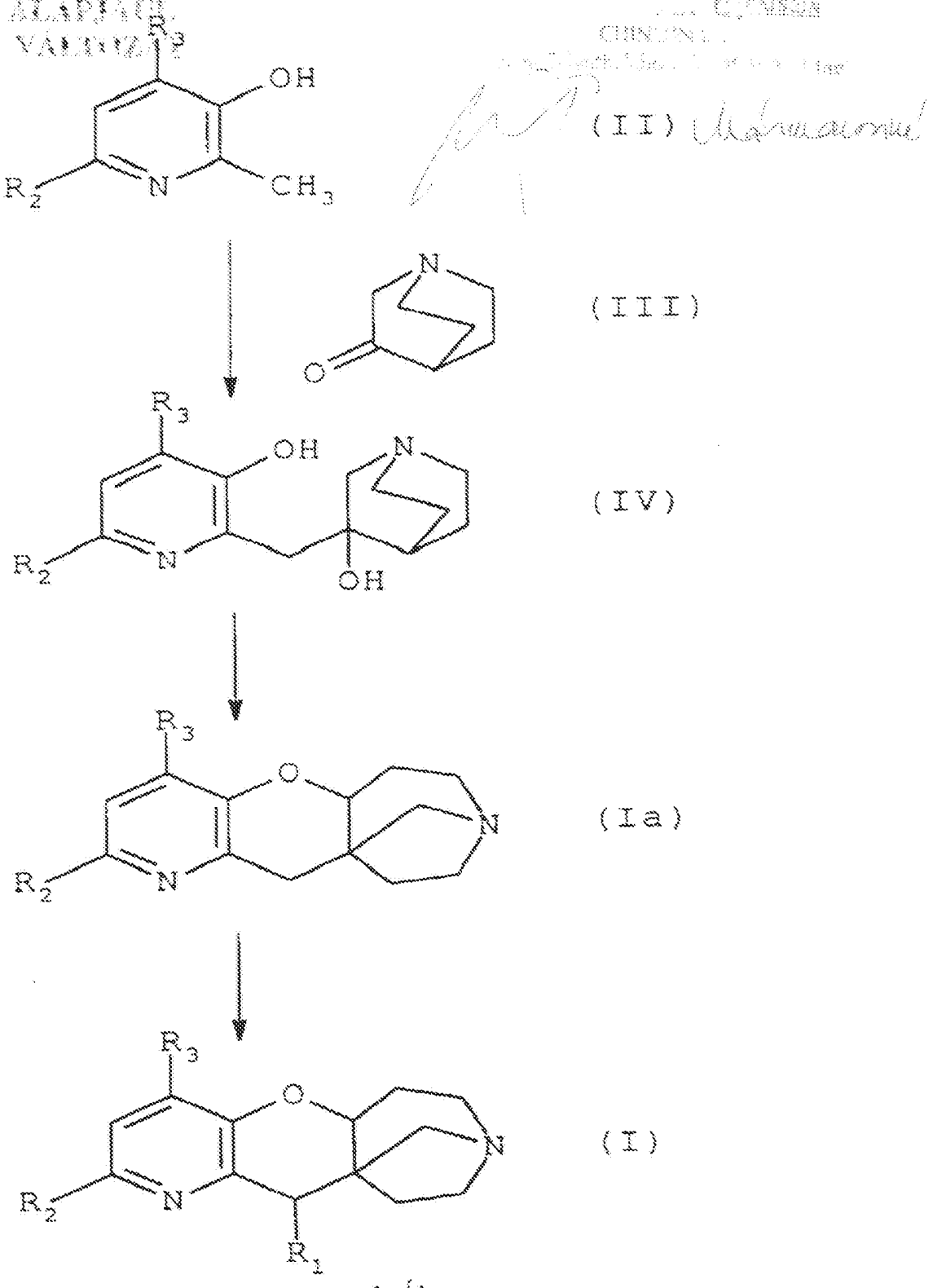
képletű vegyületet nyerve, amelynél, ha úgy kívánjuk, az R_2 és R_3 szubsztituenseket módosítjuk, és/vagy az 1. igénypontban meghatározott R_1 szubsztituenst bevezetjük.

3. Gyógyszer, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmazza hatóanyagként.

4. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmazza hatóanyagként, egy segédanyaggal kombinálva.

Bejelentő helyett a Meghatalmazott

Bejelentő: Sanofi-Synthelabo, Párizs, Franciaország SSY-27



1. Ábra