



F1000097056B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

97056

(45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 10 1996

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

C 07D 261/20 // C 07D 219/10

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	945854
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	13.12.94
(24) Alkuperä - Löpnummer	11.02.92
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	13.12.94
(44) Nähtävaksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.06.96
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
13.02.91 US 654691 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Incorporated, Route 202-206 North, Somerville, NJ 08876,
USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Shutske, Gregory Michael, 21 Coppermine Village, Flemington, NJ 08822, USA, (US)
2. Kapples, Kevin James, P.O. Box 202, Little York, NJ 08834, USA, (US)
3. Tomer, John Dick, 236 Altem Lane, Perkasi, PA 18944, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

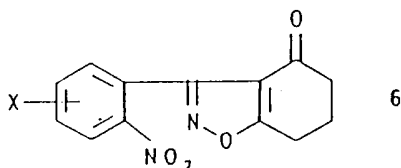
6,7-dihydro-3-(2-nitrofenyyli)bentsisoksatsol-4(5H)-oneja ja menetelmä niiden valmistamiseksi
6,7-dihydro-3-(2-nitrofenyl)bensisoaxazol-4(5H)-oner och förfarande för framställning av dessa

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan: 920566 (kuul.julk. - utl.skr. 96308)

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 179383 (C 07D 219/10), WO A 89/02740 (A 61K 31/47)
Journal of Heterocyclic Chemistry 27 (1990) nro 6, p. 1617-1621
Chemical Abstracts 112 (1990) 98352v

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee dihydrobentsisoksatsolii-
neja, joilla on kaava 6

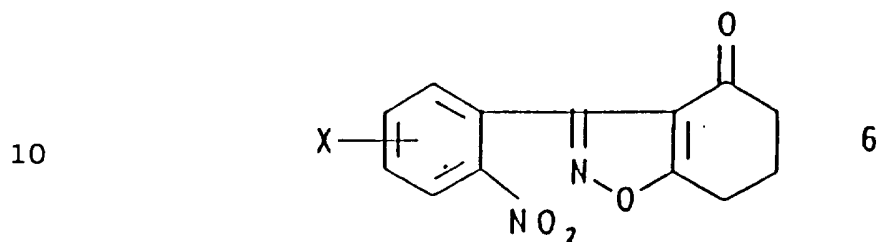
jossa X on vety, alempi alkyyli, halogeeni, alempi alkoksi, hydroksi tai trifluorimetyyli. Kaavan 6 mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia välituotteina terapeuttisesti käyttökelpoisten 9-aminotetrahydroakridiinien valmistamiseksi. Keksintö koskee myös menetelmää kaavan 6 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Uppfinningen avser dihydrobentsisoxazoler med formeln 6, vari X är väte, lägre alkyl, halogen, lägre alkoxi, hydroxi eller trifluormetyl. Föreningarna med formeln 6 är användbara som mellanprodukter vid framställningen av terapeutiskt användbara 9-aminotetrahydroakridiner. Uppfinningen avser även ett förfarande för framställning av föreningarna med formeln 6.

6,7-dihydro-3-(2-nitrofenyyli)bentsisoksatsol-4(5H)-oneja
ja menetelmä niiden valmistamiseksi

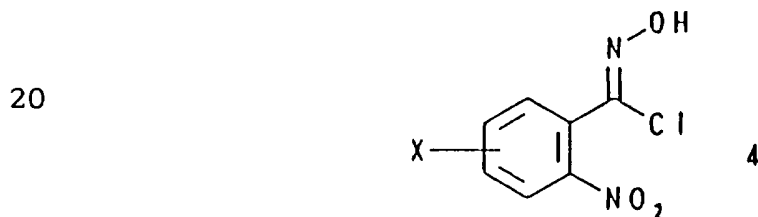
Jakamalla erotettu FI-patenttihakemuksesta 920566.

5 Tämä keksintö koskee 6,7-dihydro-3-(2-nitrofenyyli)bentsisoksatsol-4(5H)-oneja, joilla on kaava 6



jossa X on vety, alempi alkyyli, halogeeni, alempi alkoksi, hydroksi tai trifluorimetyyli.

15 Keksimtö koskee myös menetelmää näiden yhdisteiden valmistamiseksi. Menetelmälle on tunnusomaista, että yhdiste, jolla on kaava 4

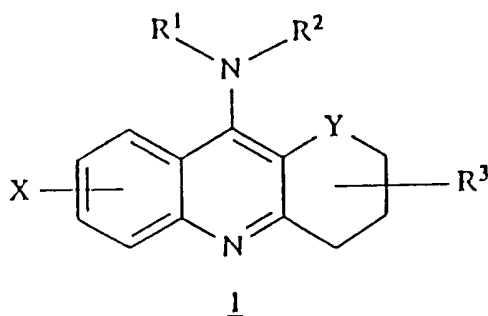


25 jossa X on kuten on edellä määriteltä, kondensoidaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava 5



jossa R⁸ ja R⁹ ovat alempi alkyyli tai ne muodostavat yhdessä N-atomin kanssa morfoliinin.

35 Kaavan 6 mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia välituotteina 9-aminotetrahydroakridiinien valmistamiseksi, joilla on kaava 1



jossa Y on C=O tai CHOH; R¹ on vety tai alempi alkyyli; R² on vety, alempi alkyyli tai fenyyli(alempi alkyyli); R³ on vety, OR⁴, jossa R⁴ on vety, COR⁵, jossa R⁵ on alempi alkyyli; X on vety, alempi alkyyli, halogeeni, alempi alkoksi, hydroksi tai trifluorimetyyli, ja niiden johdannaisten valmistamiseksi. Kaavan 1 mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia muistin toimintahäiriöiden lieventämisessä ja ne soveltuvat täten Alzheimerin taudin hoitoon.

Termi "alkyyli" tarkoittaa käytettynä koko selityksessä ja oheisissa patenttivaatimuksissa suoraa tai haaroittunutta tyydyttynyttä hiilivetyradikaalia, jossa on 1 - 8 hiiliatomia. Esimerkkejä alkyyli ryhmistä ovat metyyli, etyyli, 1-propyyli, 2-propyyli, 1-butyli, 1-pentyyli, 3-heksyyli, 4-heptyyli, 2-oktyyli ja vastaavat. Termi "alkoksi" tarkoittaa monovalenttista substituenttia, joka koostuu alkyyli ryhmästä, joka on sitoutunut eetterin hapen kautta ja jonka vapaa valenssisidos on eetterin hapesta. Esimerkkejä alkoksiryhmistä ovat metoksi, etoksi, propoksi, 1-butoksi, 1-pentoksi, 3-heksoksi, 4-heptoksi, 2-oktoksi ja vastaavat. Termi "alkanoli" tarkoittaa yhdistettä, joka on muodostunut alkyyli ryhmästä ja hydroksiradikaalista. Esimerkkejä alkanoleista ovat metanoli, etanoli, 1- ja 2-propanoli, 2,2-dimetyylietanoli, heksanoli, oktanoli ja vastaavat. Termi "alkanoyylihappo" tarkoittaa yhdistettä, joka on muodostunut karboksyyli ryhmän ja vetyatomien tai alkyyli ryhmän yhdistelmästä. Esimerkkejä alkanoyylihapoista ovat muurahaishappo, etikkahappo, pro-

panoyylihappon, 2,2-dimetyylietikkahappon, heksanoyylihappon, oktanoyylihappon ja vastaavat. Termi "halogeeni" tarkoittaa perheenjäsentä ryhmästä fluori, kloori, bromi tai jodi. Termi "alkanoyyli" tarkoittaa radikaalia, joka on muodostunut poistettaessa hydroksiryhmä alkanoyylihaposta. Esi-
5 merkkejä alkanoyyliryhmistä ovat formyyli, asetyyli, propionyyli, 2,2-dimetyyliasetyyli, heksanoyyli, oktanoyyli, dekanoyyli ja vastaavat. Termi "alkanoyylihapponanhydridi" tarkoittaa yhdistettä, joka on muodostunut kahden alkanoyyliradikaalin ja yhden oksiradikaalin yhdistelmästä. Esi-
10 merkkejä alkanoyylihapponanhydrideistä ovat etikkahapponanhydridi, propanoyylihapponanhydridi, 2,2-dimetyylietikkahapponanhydridi, heksanoyylihapponanhydridi, oktanoyylihapponanhydridi ja vastaavat. Termi "alempi" käytettynä edellä
15 mainittujen ryhmien yhteydessä tarkoittaa ryhmää, jonka hiiliketjussa on 1 - 6 hiiliatomia.

Kaavan 1 mukaiset yhdisteet, joilta puuttuu symmetrisyys esiintyvät optisina antipodeina ja niiden raseemisina muotoina. Optiset antipodit voidaan valmistaa vastaavista raseemisista muodoista tavallisilla optisen resoluution tekniikoilla, käsittäen esimerkiksi niiden läheisten
20 yhdisteiden, joille on tunnusomaista perusaminoryhmän ja optisesti aktiivisen hapon läsnäolo, diastereomeeristen suolojen erottaminen tai optisesti aktiivisten prekursoreiden synteessin.

Tässä esitettyjen 9-aminotetrahydroakridiinidiolien kaavoissa sykloheksaanirengassysteemeihin liittyneet hydroksyyli-
ryhmät voivat olla joko cis- tai transkonfiguraatiossa, eli hydroksyyli-
ryhmät voivat vastaavasti olla sykloheksaanirenkaan keskimääräisen tason samalla tai vastak-
30 kaisella puolella. Jokainen kaava käsittää sekä cis- ja transisomeerin ellei muuten määritellä. Käytetyssä rakennekaavassa paksut viivat (—) osoittavat, että substituentti on sykloheksaanirenkaan keskimääräisen tason yläpuo-
35 lella ja katkoviivat (----) osoittavat, että substituentti

on renkaan keskimääräisen tason alapuolella. Kihara viiva () osoittaa, että substituentti voi olla renkaan keskimääräisen tason ylä- tai alapuolella.

5 Kaavan 1 mukaiset uudet 9-aminotetrahydroakridiinidiolit valmistetaan reaktiokaavioissa A ja B kuvatuilla menetelmillä.

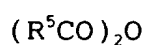
10 Valmistettaessa kaavan 9 mukaista 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridiini-1,4-diolia kondensoidaan 2-nitrobentsihydroksaamiinikloridia 4 sykloheksan-1,3-dioni-enamiinin 5 kanssa, jolloin saadaan 6,7-dihydro-3-(2-nitrofenyyli)-bentsisoksatsol-4(5H)-onia 6, joka syklisoidaan pelkistäen 9-amino-3,4-dihydroakridin-1(2H)-onin N-oksidiksi 7, toisiinnutetaan alkanoyylioksi-9-amino-3,4-dihydroakridin-1-(2H)-oniksi 8 ja pelkistetään ja lohkaistaan dioliksi 9.
15 Katso reaktiokaavio A.

Hydroksaamihappokloridin 4 kondensaatio enamiinin 5 (esim. enamiinin, jossa R⁸ ja R⁹ ovat alkyylejä tai yhdessä muodostavat heterosyklin kuten morfoliinin) kanssa bentsisoksatsoliksi 6 suoritetaan eetteriliuottimessa, kuten 1,2-dimetoksietaanissa, 2-metoksietyylieetterissä, dioksaanissa ja tetrahydrofuraanissa, tetrahydrofuraanin ollessa edullinen. Koska kondensaatiolämpötila ei ole rajoitetusti kriittinen, on edullista suorittaa reaktio reaktioväliaineen palautusjäähdytyslämpötilassa.

25 Bentsisoksatsolonin 6 syklisointi pelkistäen aminoakridinonin N-oksidiksi 7 suoritetaan hydraamalla bentsisoksatsolia 6 katalyytin läsnäollessa happamissa olosuhteissa eetteriliuottimessa. Katalyytteinä voidaan mainita platina, palladium, rhodium ja rutenium yksinään tai kiinnitettynä, esimerkiksi, hiileen, alumiiniin tai kalsiumkarbonaattiin. Palladium hiilellä on edullinen katalyytti. Eetteriliuottimien joukkoon kuuluvat 1,2-dimetoksietaani, 2-metoksietyylieetteri, dioksaani ja tetrahydrofuraani. Tetrahydrofuraani on edullinen. Happamat reaktio-olosuhteet aikaansaadaan suorittamalla reaktio laimeassa mine-

raalihapossa, kuten laimeassa vetykloridi, vetybromidi, typpi tai fosforihapossa. 5-prosenttinen vetykloridihappo on edullinen. Näissä olosuhteissa hydraus etenee kohtuullista vauhtia vedyn paineessa välillä noin ilmakehän paine - noin 100 psi. Noin 50 psi:n hydrauspaine on edullinen.

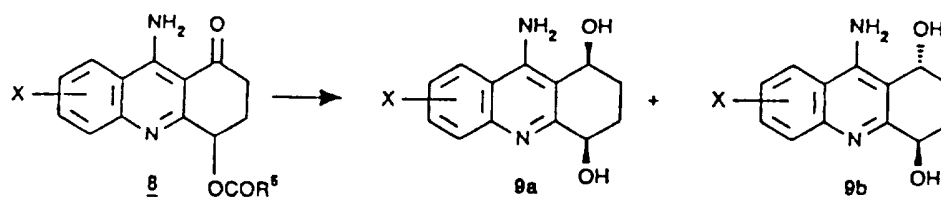
Akridinonin N-oksidin 7 muuttaminen 4-alkanoyylioksiakridinoniksi 8 saadaan aikaan alkanoyylihapoanhydridillä, jolla on kaava 16



16

jossa R^5 on alkyyli, anhydridin 16 toimiessa sekä reagoivana yhdisteenä sekä reaktion liuottimena. Etikkahapon anhydridi on edullinen anhydridi. Toisiintuminen etenee helposti väliaineen palautusjäähdytyslämpötilassa; kuitenkin, niin alhaisia toisiintumislämpötiloja kuin ympäröivän ilman lämpötila voidaan käyttää.

Pelkistys ja lohkaus suoritetaan käsittelemällä 4-alkanoyylioksi-9-aminoakridinonia 8 alkalimetallin alumiinihydridillä, esimerkiksi, litium, natrium tai kaliumalumiinihydridillä, eetteriliuottimessa, esimerkiksi, dietyylieetterissä, 1,2-dimetoksietaanissa, 2-metoksietyylieetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa. Edullinen alkalimetallihydridi on litiumalumiinihydridi ja vastaavasti edullinen eetteriliuotin on tetrahydrofuraani. Lämpötila, jossa pelkistys ja lohkaus suoritetaan ei ole kriittinen, reaktio on kuitenkin edullista suorittaa noin ympäröivän ilman lämpötilassa. Edellä kuvatuissa olosuhteissa muodostuu vastaavasti cis- ja trans-akridiinidien 9a ja 9b seos, joka erotetaan "flash"-kromatografialla.



Jotta päästään sisälle 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridin-1,3-diolisarjoihin, eli valmistetaan kaavan 15 mukaisia dioleja, kondensoidaan antranilonitriili 10 5-(fenyylidialkyyylisilyyli)-1,3-sykloheksaanidionin 11 kanssa, jolloin saadaan 3-(oksosykloheks-1-enyyli)-2-aminobentsonitriili 12, joka syklisoidaan 9-amino-3-(fenyylidialkyyylisilyyli)akridinoniksi 13, joka vuorostaan muunnetaan 9-amino-3-hydroksiakridinoniksi 14 ja pelkistetään dioliksi 15.

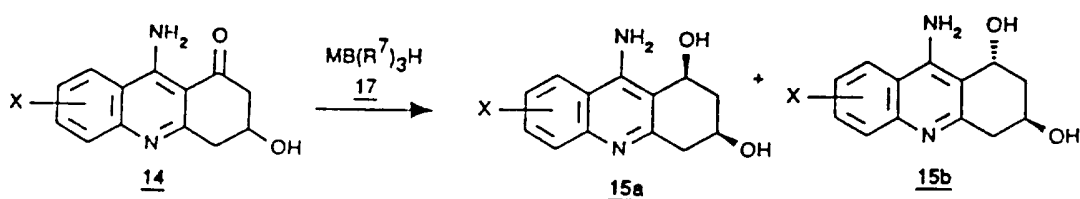
10 Aniliinin 10 kondensaatio dionin 11 kanssa enamioniksi 12 suoritetaan tarkoituksenmukaisesti happokatalyytin läsnäollessa aromaattisessa liuottimessa reaktioväliaineen kiehumispisteessä vettä keräten Dean-Stark -laitteistossa. Happokatalyytteihin sisältyvät mineraalihatot
15 (esim. rikkihappo) ja orgaaniset sulfonihapot (esim. metaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo ja para-tolueenisulfonihappo). Aromaattisiin liuottimiin sisältyvät bentseeni, tolueeni, ksyleeni ja mesityleeni. Edullinen kondensaatioväliaine koostuu para-tolueenisulfonihaposta ja
20 tolueenista.

Enaminonin 16 syklisointi 9-aminoakridinoniksi 13 saadaan aikaan eetteriliuottimessa (esim. 1,2-dimetoksietaanissa, 2-metoksietyylieetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa), joka sisältää emästä (esim. alkali-
25 metallikarbonaattia kuten litium, natrium tai kaliumkarbonaattia) ja promoottorin (esim. kuparihalidin, kuten kuparibromidin tai kloridin). Edullinen eetteriliuottimista on tetrahydrofuraani, emäksistä kaliumkarbonaatti ja vastaa-
vasti promoottereista kuparikloridi. Syklisoinnin edisty-
30 essä kohtuullista vauhtia noin ympäröivän ilman lämpötilassa, transformaatiota voidaan edistää käyttämällä väliaineen korotettuja lämpötiloja palautusjäähdytyslämpötilaan asti. Edullinen syklisointilämpötila on reaktioväliaineen palautusjäähdytyslämpötila.

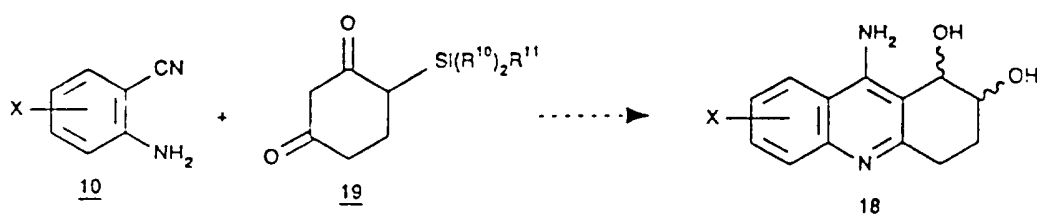
3-(fenyyliidialkyyylisilyyli)akridinonin 13 konversio 3-hydroksiakridinoniksi 14 saadaan aikaan fluoraamalla yhdiste 13, jossa R^{11} on fenyyli 3-(fluoridialkyyylisilyyli)-akridinoniksi 13, jossa R^{11} on fluori, mitä seuraa silyyli-ryhmän hapettava lohkaus. Fluoraus suoritetaan halogenoidussa hiilivedyssä (esim. dikloorimetaanissa, trikloorimeetaanissa tai 1,1- tai 1,2-dikloorietaanissa) tetrafluoriboorihapon tai sen eteraatin läsnäollessa ympäröivän ilman lämpötilassa.

10 Hapettava lohkaus suoritetaan vetyperoksidilla eetteri/alkanoliliuottimessa alkalifluoridin (esim. litium, natrium tai kaliumfluoridin) ja alkalibikarbonaatin (esim. litium, natrium tai kaliumbikarbonaatin) läsnäollessa reaktiolämpötilassa noin 0 - noin 25 °C. Liuottimen 15 eetteri-komponenttien joukosta voidaan mainita 1,2-dimetoksimetaani, 2-metoksietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani ja niiden seokset. Alkanolikomponenttien joukosta voidaan mainita metanoli, etanoli ja 1- tai 2-propanoli. Tetrahydrofuraani/metanoli on edullinen liuotin. Kaliumfluoridi on edullinen alkalifluoridi ja vastaavasti 20 natriumbikarbonaatti edullinen alkalibikarbonaatti. On myös edullista suorittaa hapettava lohkaus aluksi noin 0 °C:ssa ja lopuksi noin 25 °C:ssa.

25 9-amino-3-hydroksiakridin-1(2H)-onin 14 pelkistys 9-aminoakridindioliksi 15 suoritetaan eetteri-liuottimessa (esim. dietyylieetterissä, 1,2-dimetoksietaanissa, 2-metoksietyylieetterissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa) kaavan 17 mukaisella alkali-metallitrialkyyliboorihydridillä (esim litium, natrium tai kaliumtrimetyyli, 30 trietyyli, tri-1- tai 2-propyyliboorihydridillä) ympäröivän ilman lämpötilassa. Litiumtrietyliboorihydridi tetrahydrofuraanissa on edullinen reaktioväliaine. Edellä kuvatuissa olosuhteissa muodostuu cis- ja trans-akridindiolien 15a ja 15b seos, joka erotetaan "flash"-kromatografialla. 35



9-aminoakridin-1,2-dioli 18 voidaan valmistaa 2-aminobentsonitriilistä 10 ja 6-(fenyylidialkyyylisilyyli)-1,3-sykloheksaanidionista 19 seuraamalla reaktiokaaviossa B esitettyjä menetelmiä.



Käytettävien 9-aminoakridindiolien ja niiden johdannaisten, 9-aminohydroksiakridinonien ja 9-aminosilyyliakridinonien, eli kaavojen 8, 9, 13, 14 ja 15 mukaisten yhdisteiden aminoryhmien alkylointi 9-alkyyliamino- ja 9-dialkyyliaminoakridindiolien, -1-hydroksiakridinonien ja -silyyliakridinonien valmistamiseksi voidaan suorittaa käyttämällä tavanomaisia menetelmiä.

Kaavan 1 mukaiset 9-aminotetrahydroakridiinit ovat käyttökelpoisia aineita muistin toimintahäiriöiden lieventämisessä, erityisesti toimintahäiriöiden, jotka liittyvät alentuneeseen kolinergiseen aktiivisuuteen kuten Alzheimerin taudissa on havaittu. Esillä olevien yhdisteiden muistin toimintahäiriöitä lieventävä aktiivisuus on osoitettu "dark avoidance"-kokeella, kokeella, jota käytetään määrittämään skopolamiinilla aiheutetun muistin häiriöiden (joihin liittyy asetyylikoliinin tason aleneminen aivoissa) vaikutuksen palautuminen. Tässä kokeessa käytettiin kolmea 15 CFW uros-hiiren ryhmää: apuaine/apuainekontrolliryhmää, skopolamiini/apuaineryhmää ja skopolamiini/lääkeaineryhmää. Kolmekymmentä minuuttia ennen harjoitusta apuaine/apuaine kontrolli- ja skopolamiini/apuaineryhmät

saivat tislattua vettä ja skopolamiini/lääkeaineryhmä sai testattavaa yhdistettä tislatussa vedessä.

5 Harjoitus/koelaitteisto koostui pleksilasilaatikosta, joka oli arviolta 48 cm pitkä ja 30 cm korkea kaventuen 26 cm leveydestä yläosassa 3 cm leveyteen alaosassa. Laatikon sisus oli jaettu tasaisesti pystysuoralla raja-aidalla valoisaan osastoon (valaistu 25 watin peililampulla, joka oli ripustettu 30 cm:n päähän lattiasta) ja pimeään osastoon (peitetty). Raja-aidan alaosassa oli reikä 10 (2,5 cm leveä ja 6 cm korkea) ja laskuovi, joka voitiin laskea alas estämään eläinten kulku eri osastojen välillä. Coulbourn Intrumentin pieneläin "shocker" liitettiin kahteen metallilevyyn, jotka kulkivat koko laitteiston pituudelta, valokenno sijoitettiin pimeään osastoon 7,5 cm:n 15 päähän pystysuorasta raja-aidasta ja 2 cm:n korkeudelle lattiasta. Käyttäytymis-istuntoa valvottiin PDP 11/34 minitietokoneella.

Esikäsittelyväliajan lopussa eläimet sijoitettiin valoisaan osastoon juuri valaistuskaluston alle, katse 20 käännettynä pois pimeän osaston ovesta. Sitten laitteisto peitettiin ja systeemi aktivoitiin. Jos hiiri kulki raja-aidan läpi pimeään osastoon ja katkaisi valokennon säteen 180 sekunnissa, laskuovi sulkeutui estäen paon valoisaan osastoon ja hiirelle annettiin teholtaan 0,4 milliampeerin 25 sähköshokki kolmen sekunnin ajan. Sitten eläin poistettiin heti pimeästä osastosta ja sijoitettiin kotihäkkiinsä. Jos eläimen ei onnistunut katkaista valokennon sädettä 180 sekunnissa, se pantiin pois. Joka hiiren latenttisuus sekunneissa merkittiin muistiin.

30 Eläimiä testattiin uudelleen 24 tuntia myöhemmin samalla laitteistolla, poikkeuksena se, että pistoksia ei annettu ja että hiiret eivät saaneet shokkia. Testipäivän latenttisuus sekunteina jokaiselle eläimelle merkittiin muistiin ja sitten eläimet pantiin pois.

Havaittu suuri vaihtelevuus (vuodenajasta, asumis-
olosuhteista ja käsittelystä johtuva) yhdessä passiivises-
sa välttämispäädigmakokeessa on hyvin tunnettu. Asian
kontrolluimiseksi jokaiselle kokeelle määriteltiin yksi-
5 lölliset sulku(CO)arvot kompensoimaan kiinnostavaa vaihte-
levuutta. Lisäksi havaittiin, että 5 - 7 % hiiristä skopo-
lamiini/apuaineryhmissä eivät reagoineet skopolamiiniin 3
mg/kg:n mittakaavassa. Täten CO-arvo määriteltiin kontrol-
liryhmän toiseksi suurimpana latenttisuusaikana, jotta se
10 heijastaisi tarkemmin joka testiryhmän 1/15 odotettua
kontrollivastatajaa. Kokeet, joissa oli monenlaisia stan-
dardeja ja joita toistettiin lukuisissa ympäristöllisissä
olosuhteissa johtivat seuraavan empiirisen kriteerin ke-
hittymiseen: pätevässä testissä CO-arvon tulee olla pie-
15 nempi kuin 120 sekuntia ja apuaine/apuaineryhmässä tulee
ainakin 5/15 osalla eläimistä olla latenttisuus suurempi
kuin CO.

I"Dark avoidance"-testin tulokset on ilmaistu eläi-
mien lukumääränä ryhmästä (%), jossa tämä skopolamiinilla
20 aiheutettu muistin vajuus on estetty kuten määritetty la-
tenttisuus ajan kasvuna. Kaavan 1 mukaisia yhdisteitä
edustavien yhdisteiden muistin toimintahäiriöitä lieventä-
vä aktiivisuus on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

		Annos (mg/kg, sc)	Eläinten prosenttiosuus, joilla todettu skopol- amiinilla aiheutetun muistin palautuminen
5	Yhdiste 9-amino-1,2,3,4- tetrahydro-1,3-akri- diinidiolimalaatti, sp. 158 - 160°C	3,0	27
10	9-amino-1,2,3,4- tetrahydro-1,3-akri- diinidiolimalaatti, sp. 179 - 180°C	3,0	20
15	9-amino-1,2,3,4- tetrahydro-1,4-akri- diinidioli, sp. 200°C (hajoaa)	3,0	21
	fysostigmiini	0,31	20

Skopolamiinilla aiheutetun muistin vajauksen palautuminen saatiin aikaan, kun kaavan 1 mukaisia 9-aminotetrahydroakridiineja annosteltiin tällaisen hoidon tarpeessa olevalle yksilölle tehokkaana oraalisena, parenteraalisena tai intravenöösinä annoksena, joka vaihtelee 0,01 - 100 mg/kg ruumiin painoa kohti päivässä. Erityisen edullinen määrä on noin 25 mg/kg ruumiin painoa kohti päivässä. On kuitenkin ymmärrettävä, että jokaiselle yksilölliselle yksilölle tulee sovittaa erityiset annosteluohjeet yksilöllisen tarpeen ja sen henkilön ammatillisen arvostelukyvyn mukaan, joka hoitaa ja valvoo edellä mainitun yhdisteen annostelua. Tulee lisäksi ymmärtää, että annostukset, joita tässä on kuvattu ovat ainoastaan esimerkinomaisia ja, että ne eivät missään määrin rajoita keksinnön piiriä tai käytäntöä.

Kaavan 1 mukaisilla 9-aminotetrahydroakriidiineilla on matala toksisuus (tappavuus) määriteltynä "primary overt effects" -kokeella. Tässä kokeessa käytettiin neljän

Wistar-urosrotan (125 - 300 g) ryhmiä. Ennen testausta eläimet majoitettiin ainakin 24 tunniksi huoneeseen, jonka ilmasto oli kontrolloitu ja jossa oli ruokaa ja juomaa saatavilla mielen mukaan. Testauspäivänä eläimet otettiin
5 pois kotihäkeistään ja sijoitettiin 4/laatikko valkoisiin läpikuultaviin muovilaatikoihin (45 x 25 x 29 cm), joissa oli metallilevykannet ja kuljetettiin testihuoneeseen. Eläimet eivät saaneet ruokaa ja juomaa mihinkään aikaan testauspäivänä.

10 Yhdisteet valmistetaan käyttämällä tislattua vettä ja jos ne ovat liukenemattomia, niihin lisätään pinta-aktiivista ainetta ja muodostuvaa suspensiota sekoitetaan jatkuvasti.

Ennen lääkkeen annostelua kaikki eläimet tutkitaan
15 avoimien poikkeavuuksien vuoksi, jotka voidaan myöhemmin sekoittaa lääkkeen vaikutukseksi. Näihin kuuluvat silmän sijainti, silmän kirkkaus, veri silmien tai nenän ympärillä, epätavallinen käynti, poikkeava käyttäytyminen käsittelyn aikana ja poikkeava käyttäytyminen muovilaatikoissa.
20 Sitten mitataan sisälämpötilat (joko peräsuolesta tai vatsaontelon sisältä).

Sitten eläimille annostellaan lääkettä vatsaontelon sisäisesti kontrolliryhmän saadessa väliainetta.

Eläimiä tarkkaillaan muovilaatikoissa jatkuvasti
25 tunnin kuluessa lääkkeen annostelusta ja kaikki avoimet vaikutukset huomioidaan. Täydellinen tutkimus suoritetaan jokaiselle eläimelle 1, 2, 4 ja 6 tunnin kuluttua lääkkeen annosta ja tulokset merkitään muistiin. Eläimille annetaan ruokaa ja juomaa 6 tunnin kuluttua ja niitä pidetään 24
30 tuntia, minkä aikana niiden yleiskuntoa tarkkaillaan. Jokaisen eläimen kuoleman ajankohta huomioidaan ja aika, jolloin ensimmäiset ja viimeiset kuolemat tapahtuivat ilmoitetaan.

Tulokset ilmaistaan kuolemien lukumääränä ryhmää kohti. Kaavan 1 mukaisia yhdisteitä edustavien yhdisteiden toksisuus esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2

5	Yhdiste	Annos (mg/kg, sc)	Kuolemien luku- määrä ryhmässä
10	9-amino-1,2,3,4- tetrahydro-1,3-akridiini- diolinmaleaatti, sp 158 - 160°C	80	0
	9-amino-1,2,3,4- tetrahydro-1,3-akridiini- diolinmaleaatti, sp 179 - 180°C	80	0
15	9-amino-1,2,3,4-tetra- hydro-1,4-akridiini- dioli, sp 200° C(hajoa)	80	0

Seuraavassta kuvataan keksinnön mukaisen yhdisteen 6 avulla valmistetun kaavan 1 mukaisen lopputuotteen käyttösovellutuksia.

Kaavan 1 mukaisten yhdisteiden tehokkaita määriä voidaan annostella yksilölle eri menetelmillä, esimerkiksi suun kautta kapseleina tai tabletteina, ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti steriileinä liuoksina tai suspensioina ja tietyissä tapauksissa laskimon sisäisesti steriilinä liuoksena. Peruslopputuotteet ja välituotteet, jotka ovat myös tehokkaita, voidaan formuloida ja annostella farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojensa muodossa stabiilisuuden, kiteytyksen sopivuuden, suurentuneen liukoisuuden ja vastaavien vuoksi.

Edullisiin farmaseuttisesti hyväksyttäviin happoadditiosuoloihin kuuluvat mineraalihappojen, esimerkiksi, suolahapon, rikkihapon, typpihapon ja muiden vastaavien suolat, yksiarvoisten karboksyylihappojen, kuten esimerkiksi etikkahapon, propionihapon ja vastaavien suolat,

kaksiarvoisten karboksyylihappojen kuten, esimerkiksi maleiinihapon, fumaarihapon, oksaalihapon ja vastaavien suolat ja kolmearvoisten karboksyylihappojen, kuten esimerkiksi karboksisukkiinihapon, sitruunahapon ja vastaavien suolat.

5 Kaavan 1 mukaisia aktiivisia yhdisteitä voidaan annostella suun kautta, esimerkiksi inertin laimentimen tai syötäväksi kelpaavan kantajan kanssa. Ne voidaan sulkea kelatiinikapseleihin tai puristaa tableteiksi. Suun
10 kautta tapahtuvaa terapeutista annostelua varten edellä mainitut yhdisteet voidaan yhdistää täyteaineiden kanssa ja käyttää tablettien, lääkenappien, kapselien, eliksiirien, suspensioiden, siirappien, vohvelien, purukumin ja vastaavien muodossa. Näissä valmisteissa tulee olla aina-
15 kin 0,5 % aktiivista yhdistettä, mutta määrää voidaan vaihdella erityisestä muodosta riippuen ja se voi sopivasti olla välillä 4 - noin 75 % yksikön painosta. Kaavan 1 mukaisen yhdisteen määrä sellaisessa yhdistelmässä on niin suuri, että saadaan aikaan sopiva annoste. Edulliset yh-
20 distelmät ja valmisteet valmistetaan siten, että suun kautta annettava annosyksikkömuoto sisältää 1,0 - 300 mg aktiivista yhdistettä.

Tabletit, pillerit, kapselit, lääkenapit ja vastaavat voivat sisältää myös seuraavia aineosia: sideainetta
25 kuten mikrokiteistä selluloosaa, traganttikumia tai gelatiinia; täyteainetta kuten tärkkelystä tai laktoosia, hajottavaa ainetta kuten algiinihappoa, Primogeeliä, maisitärkkelystä ja vastaavaa; voiteluainetta kuten magnesiumstearaattia tai Sterotea; liukuainetta kuten kolloidaalista piidioksidia ja niihin voidaan lisätä makeutusai-
30 netta kuten ruokosokeria tai sakariinia tai aromiainetta kuten piparminttua, metyyllisalisylaattia tai appelsiini-
maustetta. Kun annosyksikkömuoto on kapseli, se voi sisältää edellä esitetyn tyyppisten aineiden lisäksi nestemäis-
35 tä kantajaa kuten rasvaöljyä. Muut annosyksikkömuodot voi-

vat sisältää muita erilaisia aineita, jotka modifioivat annosyksikön fysikaalista muotoa, esimerkiksi pinnoitteina. Täten tabletit ja pillerit voidaan päällystää sokerilla, sellakalla tai muilla syötäväksi kelpaavilla pinnoiteaineilla. Siirappi voi sisältää aktiivisten yhdisteiden lisäksi ruokosokeria makeutusaineena ja tiettyjä säilöntäaineita, väriaineita, värjääviä ja aromiaineita. Näiden erilaisten yhdistelmien valmistuksessa käytettävien aineiden tulee olla farmaseuttisesti puhtaita ja myrkyttömiä käytettyinä määrinä.

Ruoansulatuskanavan ulkopuolista terapeutista annostelua varten kaavan 1 mukaiset aktiiviset yhdisteet voidaan yhdistää liuoksiin tai suspensioihin. Näiden yhdisteiden tulee sisältää ainakin 0,1 % edellä mainittua yhdistettä, mutta määrää voidaan vaihdella välillä 0,5 - noin 50 % valmisteen painosta. Aktiivisen yhdisteen määrä sellaisissa yhdistelmissä on niin suuri, että saadaan sopiva annoste. Edullisia yhdistelmiä ja valmisteita valmistetaan siten, että parenteraalinen annosyksikkö sisältää 0,5 - 100 mg aktiivista yhdistettä.

Liuokset tai suspensiot voivat sisältää myös seuraavia komponentteja: steriilin laimentimen, kuten veden injektioon, suolaliuoksen, kiinteitä öljyjä, polyetyleeniglykoleja, glyseriiniä, propyleeniglykolia tai muita synteettisiä liuottimia; antibakteriaalisia aineita, kuten bentsyylialkoholia tai metyyliiparabensiä; antioksidantteja, kuten askorbiinihappoa tai natriumbisulfiittia; kela-toivia aineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappoa; puskureita, kuten asetaatteja, sitraatteja tai fosfaatteja ja joustavuuden säätöaineita, kuten natriumkloridia tai dekstroosia. Parenteraalinen valmiste voidaan sulkea ampulleihin, käytettävissä oleviin ruiskuihin tai monia annoksia sisältäviin lasisiin tai muovisiin lääkepulloihin.

Esimerkki 1

1,3-sykloheksadionimorfoliinienamiinin (20,8 g), tetrahydrofuraanin (150 ml) ja trietyyliamiinin (2 ml) liuokseen, jota palautusjäähdytettiin lisättiin tipoittain 2-nitrobentshydroksaamikloridia (17,7 g) tetrahydrofuraani (100 ml) liuoksessa yli 2 tunnin ajan. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 1 tunnin ajan ja sitten se haihdutettiin. Jäännös erotettiin 3 N:n suolahapon ja etyyliasetaatin välillä. Etyyliasetaattikerros pestiin 3 N:lla suolahapolla, 10 %:lla natriumkarbonaattiliuoksella, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, se kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelipylväällä etyyliasetaatin ollessa eluenttina. Sopivat fraktiot kerättiin ja haihdutettiin. Jäännös uudelleenkitettiin dikloorimetaani/heksaanista, jolloin saatiin 15,0 g (66 %) tuotetta, sp. 125 - 127 °C.

	Laskettu $C_{13}H_{10}N_2O_4$:lle:	60,47%C	3,90%H	10,85%N
25	Saatu:	60,81%C	4,13%H	10,88%N

Esimerkit 2 - 5 kuvaavat kaavan 1 mukaisen yhdisteen valmistusta käyttäen lähtöaineena keksinnön mukaista yhdistettä 6.

Esimerkki 2

30 9-amino-3,4-dihydroakridin-1(2H)-onin N-oksidi

6,7-dihydro-3-(2-nitrofenyyli)-1,2-bentsisoksatso-
li-4(5H)-onin (7,0g), 5 %:n palladium hiilellä -katalyy-
tin (0,7 g), 5 %:n suolahapon (11 ml) ja tetrahydrofuraa-
nin (200 ml) seosta hydrattiin 50 psi:n paineessa. Tunnin

kuluttua lisättiin metanolia (1 l) ja seos suodatettiin celiitin läpi. Suodos väkevöitiin ja haihdutusjäännös "flash"-kromatografioitiin (silika, 3 - 20 % metanoli/-etyyliasetatti; 40 % metanoli/dikloorimetaani). Sopivat fraktiot kerättiin ja väkevöitiin. Jäännös trituroitiin metanoli/dietyylieetteriin, jolloin saatiin 5,4 g (83 %) tuotetta, sp. 290 °C (hajoaa).

Esimerkki 3

4-asetoksi-9-amino-3,4-dihydroakridin-1(2H)-oni
9-amino-3,4-dihydroakridin-1(2H)-onin N-oksidin (5,4 g) ja etikkahapon anhydridin (60 ml) liuosta kuumentettiin palautusjäähdyttäen ja sitten liuos väkevöitiin. Jäännöstä sekoitettiin kylläisessä natriumbikarbonaattiliuoksessa tunnin ajan. Seos suodatettiin ja suodatinkakku pestiin vedellä ja kuivattiin tyhjössä 40 °C:n lämpötilassa kolme tuntia, jolloin saatiin 1,93 g tuotetta, sp. 208 °C (hajoaa). Tuotetta, sp. 208 °C (hajoaa), saatiin 1,38 g lisää uuttamalla suodos etyyliasetaatilla, haihduttamalla etyyliasetattiuute ja trituroimalla jäännös dietyylieetterillä; kokonaissaanto 52 %.

Esimerkki 4

9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-akridiinidioli
3-asetoksi-9-amino-3,4-dihydroakridin-1(2H)-onin (1,5 g) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (75 ml) lisättiin tipoittaen litiumalumiinihydridiä (1,0 M tetrahydrofuraanissa 11,1 ml) samalla sekoittaen. Sekoitusta jatkettiin 15 minuuttia. Reaktioseos sammutettiin metanolilla, väkevöitiin ja jäännös "flash"-kromatografioitiin (silika, 3:10:87 metanoli:trietyyliamiini:dikloorimetaani). Sopivat fraktiot kerättiin ja haihdutettiin. Lisäesimerkki suoritettiin samassa mittakaavassa. Fraktiot yhdistettiin ja jaettiin metyylietyyliketonin ja 10 %:n natriumhydroksidiliuoksen kesken. Orgaaninen fraktio kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos väkevöitiin tyhjössä. Uudelleenkiteyttämällä polaa-

riseempien fraktioiden jäännös vesi/metanolista saatiin 800 mg (31 %) 9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-akridiinidiolia, sp. 200 °C (hajoaa).

Analyysi:

5 Laskettu $C_{13}H_{14}N_2O_2$:lle: 67,81%C 6,13%H 12,17%N

Saatu: 67,72%C 6,28%H 12,11%N

Uudelleenkiteyttämällä vähemmän polaariseempien fraktioiden jäännös vedestä saatiin 304 mg (11,9 %) 9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-akridiinidiolia, sp. 183 °C (hajoaa).

10

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{14}N_2O_2$:lle: 67,81%C 6,13%H 12,17%N

Saatu: 67,62%C 6,33%H 12,06%N

Esimerkki 5

15 9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-akridiinidiolima-
leaatti

9-amino-3,4-dihydro-3-hydroksiakridin-1(2H)-onin (2,07 g) suspension tetrahydrofuraanissa (125 ml), litium-trietyyliboorihydridissä (1 molaarinen tetrahydrofuraanissa, 27 ml) annettiin seistä 0,5 tuntia. Reaktioseos sammutettiin metanolilla. Seos absorboitiin ensin silikalla ja "flash"-kromatografoitiin silikageelillä (1:2:17-dikloorimetaani:trietyyliamiini). Sopivat fraktiot kerättiin. Polaariseempien fraktioiden haihdutus sai aikaan 0,541 g (25,8 %) 9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-akridiinidiolia, sp. 139 - 141 °C.

25

9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-akridiinidioli (sp. 139 - 141 °C) liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin maleiinihapolla (1,1 ekv.). Dietyylieetteriä lisättiin ja sakka kerättiin, jolloin saatiin maleaatti, sp. 158 - 160 °C.

30

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{14}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$:lle: 58,96%C 5,24%H 8,09%N

Saatu: 58,72%C 5,27%H 7,99%N

35

Haihduttamalla vähemmän polaaria fraktioita saatiin

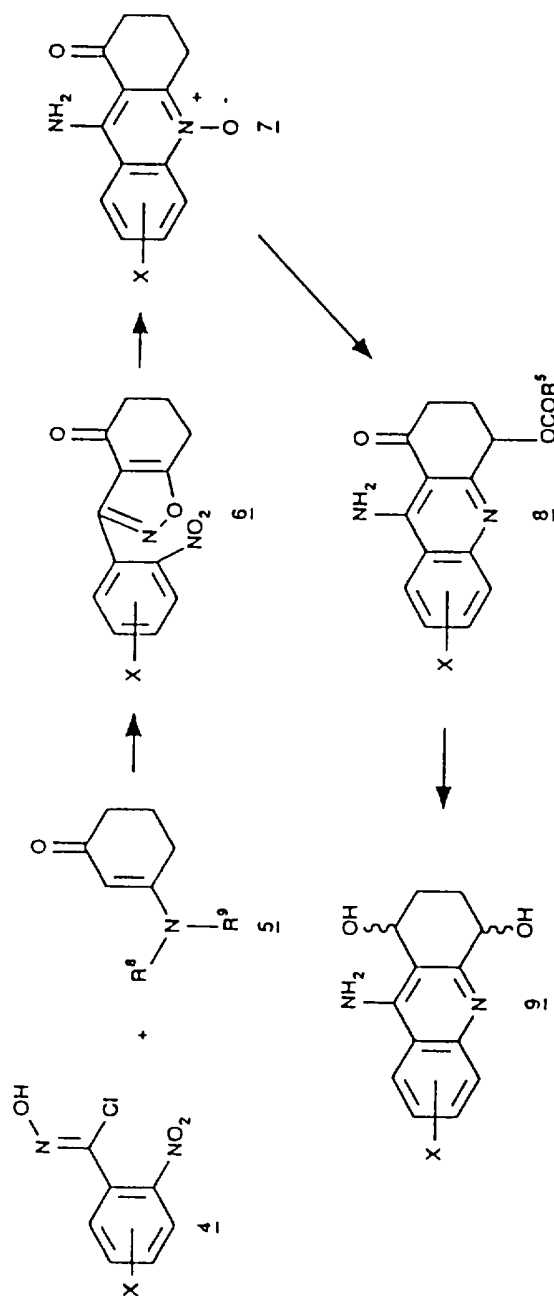
0,784 g (37,3 %) 9-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-akridiini-
diolia, sp. 158 - 162 °C. Maleaatin sp. oli 179 - 180 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{14}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$:lle: 58,96%C 5,24%H 8,09%N

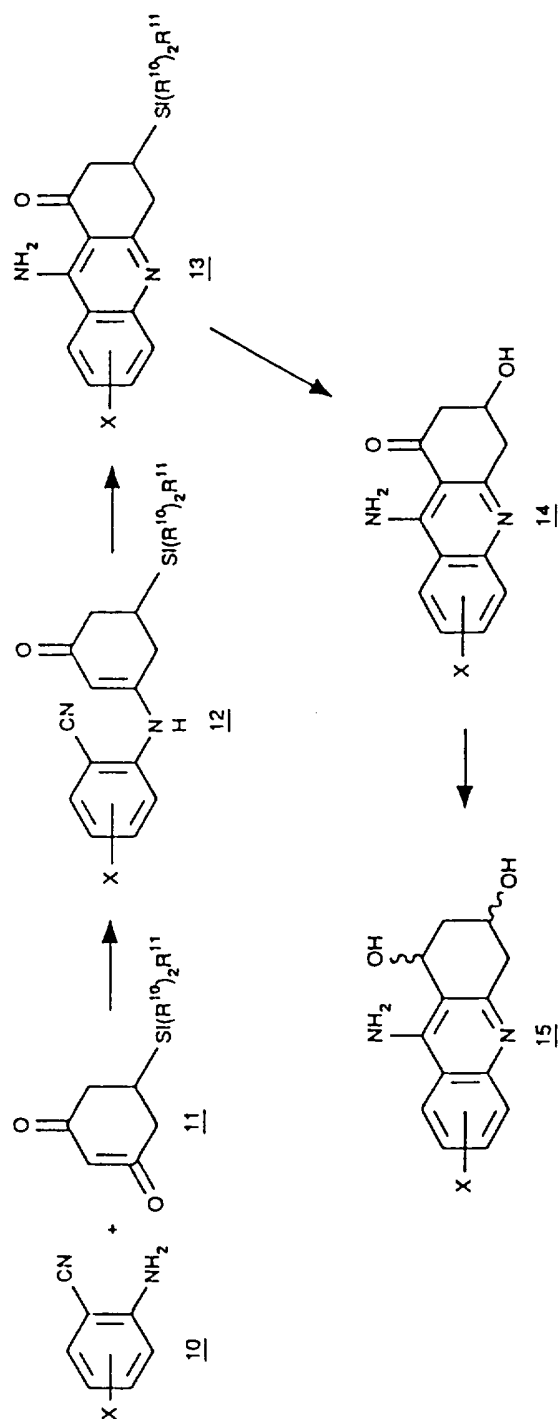
5 Saatu: 58,95%C 5,28%H 8,15%N

Reaktiokaavio A



jossa R⁵, R⁸, R⁹ ja X ovat kuten on edellä määritelty

Reaktiokaavio B

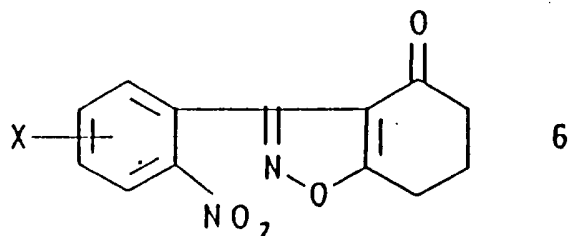


jossa R¹⁰, R¹¹ ja X ovat kuten edellä on määritelty

Patenttivaatimukset:

1. Yhdiste, jolla on kaava 6

5

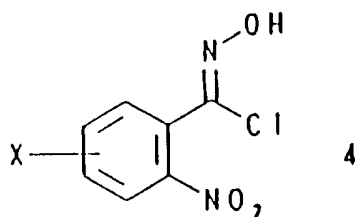


10

jossa X on vety, alempi alkyyli, halogeeni, alempi alkoksi, hydroksi tai trifluorimetyyli.

2. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että kondensoidaan yhdiste, jolla on kaava 4

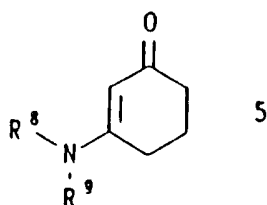
15



20

jossa X on kuten on määriteltä, yhdisteen kanssa, jolla on kaava 5

25



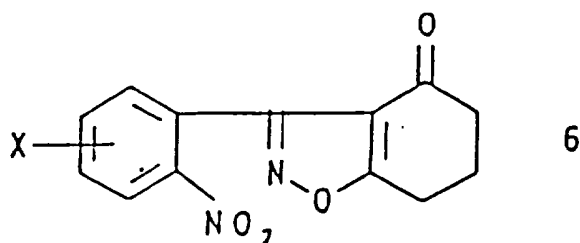
30

jossa R⁸ ja R⁹ ovat alempi alkyyli tai ne muodostavat yhdessä N-atomin kanssa morfoliinin.

Patentkrav

1. Förening med formeln 6,

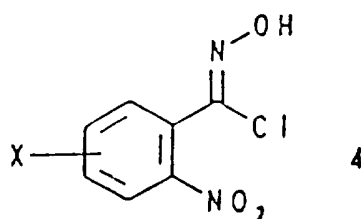
5



10 vari X är väte, lägre alkyl, halogen, lägre alkoxi, hydroxi eller trifluormetyl.

2. Förfarande för framställning av förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av, att förening med formeln 4,

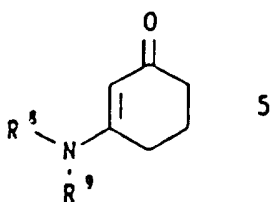
15



20

vari X är som ovan definierats, kondenseras med förening med formeln 5,

25



vari R⁸ och R⁹ är lägre alkyl eller de bildar tillsammans med en N-atom en morfolin.