

3491/93

15385

KÖZZÉTÉTELI
FELDÁNY

OPTIKAILAG AKTÍV AMINO-KUMARÁN-SZÁRMAZÉKOK KRISTÁLYOS
SÓI, ELJÁRÁS EZEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA ÉS ALKALMAZÁSUK

Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japán

A bejelentés napja: 1993. 12. 08.

Elsőbbsége: 1992. 12. 09. (329683/1992) Japán

K I V O N A T

A találmány ^{leírása} az 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-
-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán enantiomerjeinek
kristályos sóira vonatkozik, amelyek stabilak és vízben jól
oldódnak, fenti tulajdonságaik következtében kiválóan alkal-
masak lipidperoxid-képződést gátló hatású készítmények előál-
lítására.

Benzo[b]furán

36 91/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

1535

A

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

NSZOG 607D 405/06

AGIK 31/445

OPTIKAILAG AKTÍV AMINO-KUMARÁN-SZÁRMAZÉKOK KRISTÁLYOS
SÓI, ELJÁRÁS EZEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA ÉS ALKALMAZÁSUK

Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japán

Feltalálók:

OHKAWA Shigenori, Osaka,

MIKI Shokyo, Osaka,

Japán

A bejelentés napja: 1993. 12. 08.

Elsőbbsége: 1992. 12. 09. (329683/1992) Japán

A találmány optikailag aktív amino-kumarán-származékok kristályos sóira vonatkozik, amelyek gyógyásztilag hatásos vegyületek, különösen agyvérzéssel vagy koponyai traumával kapcsolatos agyi rendellenességek javítására, kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók.

Mivel kimutatták, hogy a lipidperoxid-képződés és a kapcsolatos gyökös reakciók in vivo különféle káros hatásokat fejtenek ki az élő szervezetre a membrán rendellenességek, enzim rendellenességek, stb. útján, számos kísérlet történt az antioxidánsok és a lipidperoxid-képződés inhibitorai gyógyászati alkalmazására.

A gyógyászat területén napjainkban alkalmazott fontosabb lipidperoxid-képződés inhibitorok a természetes antioxidánsok, például a C-vitamin, E-vitamin és hasonlók származékai, valamint a fenol-származékok [Kenji Fukuzawa, Japanese Journal of Clinical Medicine, 46, 2269-2276 (1988)]. Azonban gyenge hatásuk és mellékhatásaik miatt egyikük gyógyászati alkalmazása sem kielégítő.

Saját, EP-A-0483772 számú szabadalmi leírásunkban olyan (A) általános képletű amino-kumarán-származékokat és sóikat ismertettünk, amelyek kiválóan gátolják a lipidperoxid-képződést. A fenti képletben

R^1 és R^2 jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom, acilcsoport, alkoxi-karbonil-csoport, adott esetben szubsztituált alifás vagy adott esetben szubsztituált aromás csoport;

R^3 , R^4 és R^5 jelentése azonosan vagy eltérően adott esetben acilezett hidroxilcsoport, adott esetben

- szubsztituált aminocsoport, adott esetben
szubsztituált alkoxics csoport, vagy adott esetben
szubsztituált alifás csoport, vagy
- R^3 , R^4 és R^5 közül kettő egymással összekapcsolódva adott
esetben szubsztituált karbociklusos csoportot
képeznek;
- R^6 és R^7 jelentése azonosan vagy eltérően adott esetben
szubsztituált alifás csoport, azzal a megkö-
téssel, hogy R^6 és R^7 közül legalább az egyik α -
helyzetben egy metilénecs csoportot tartalmaz,
- R^8 és R^9 jelentése azonosan vagy eltérően hidrogénatom,
vagy adott esetben szubsztituált alifás csoport,
vagy adott esetben szubsztituált aromás csoport.

Az (A) általános képletű amino-kumarán-származékok kö-
zül a (B) képletű 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-pi-
peridino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furánt mint szabad for-
mában vízben rosszul oldódó vegyületet közelebbről is ismer-
tettük. Mivel a fenti vegyület molekulaszervezetében aszimmet-
riás szénatomokat tartalmaz, két optikai izomer formájában,
mégpedig R- és S-konfigurációban létezhet. A fenti publiká-
cióban a (B) képletű vegyületet a fenti enantiomerek elegye-
ként (racemátként) ismertettük. A fenti vegyület azonban gyó-
gyászati készítményben való alkalmazás céljára nem megfelelő,
mivel higroszkópos, és ezért instabil. Nem is ismeretes olyan
injektálható lipidperoxidáz-képződést gátló inhibitor, amely a
hatás, vízoldékonyság, stabilitás (raktározási stabilitás) és
egyéb szempontokból is kielégítő lenne. Ezért szükség van az
ilyen szerek kifejlesztésére.

Találmányunk célja a fenti problémák megoldása volt. Közelebbről, az (A) általános képletű vegyületek közül kiválasztottuk a fenti (B) képletű 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furánt és megkíséreltük izolálni annak optikai izomerjeit és sóit, amelyek agyvérzéssel vagy koponyai traumával kapcsolatos agyi rendellenességek javítására, kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók. Azon általánosan elfogadott nézet ellenére, hogy egy vegyületet nehéz első alkalommal kristályosítani, a (B) képletű vegyület enantiomerjének sikerült előállítanunk egy kristályos sóját, és nem várt módon azt találtuk, hogy ez a só stabil és vízben oldható, ezért injektálható készítmények előállítására nagyon alkalmas. Találmányunk a fenti felismerésen alapul.

Ennek megfelelően a találmány tárgya az 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán enantiomerjének kristályos sója, különösen dihidrogén-kloridja és fumarátja, eljárás ezek előállítására, és a fenti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó, lipidperoxidáz-képződést gátló gyógyászati készítmények. A találmány szerinti kristályos só az (I) vagy (II) képletű vegyület (enantiomer) kristályos sója. Az (I) képlet ábrázolja a vegyület (S)-konfigurációját, míg a (II) képlet a vegyület (R)-konfigurációját.

A találmány szerinti kristályos sók az 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán (I) vagy (II) képletű enantiomerjének gyógyászatilag elfogadható savakkal, például szervetlen savakkal,

úgy mint hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, kénsavval vagy foszforsavval; vagy szerves savakkal, például ecetsavval, fumársavval, maleinsavval, borkősavval, mandulasavval, metánszulfonsavval, benzolszulfonsavval vagy toluolszulfonsavval; vagy aminosavakkal, például aszparaginsavval vagy glutaminsavval képzett kristályos sói.

A találmány szerinti kristályos sók mono- vagy disavók lehetnek.

A találmány szerinti kristályos só előnyösen egy di(hidrogén-klorid), fumarát vagy hasonló, még előnyösebben az (S)-(+) -konfigurációjú vegyület di(hidrogén-klorid)-ja vagy hasonló.

A találmány szerinti kristályos sót úgy állítjuk elő, hogy

1) a (B) képletű 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furánt egy optikailag aktív szerves savval reagáltatjuk, vagy

2) a (B) képletű vegyület valamely enantiomerjét egy savval reagáltatjuk.

A fenti 1) eljárás szerint a találmány szerinti kristályos sót konkrétan az alábbi a) vagy b) eljárásokkal állítjuk elő:

a) a (B) képletű vegyületet és egy optikailag aktív szerves savat oldószerben elegyítve homogén oldatot állítunk elő, vagy

b) a (B) képletű vegyületet egy optikailag aktív szerves savval kondenzálva amidok diasztereomer elegyét állítjuk elő, ezt elválasztjuk és tisztítjuk, majd hidrolizáljuk.

A fenti a) vagy b) eljárásban optikailag aktív szerves savként szerves karbonsavakat, szerves foszforsavakat és szerves szulfonsavakat alkalmazhatunk, amelyek molekuláikban egy aszimmetria-centrumot tartalmaznak. Az optikai aktív szerves savakra példaként előnyösen említhetjük a (-)- vagy (+)-borkősavakat, például a (-)- (+)-diacetil-borkősavat, (-)- vagy (+)-ditoluil-borkősavat, (-)- vagy (+)-dibenzoil-borkősavat stb.; a (-)- vagy (+)-borkősavat, (-)- vagy (+)-almasavat, (-)- vagy (+)-mandulasavat, (-)- vagy (+)-tejsavat, (+)-kámfor-10-szulfonsavat, (+)-3-bróm-kámfor-10-szulfonsavat, MTPA-t [α -metoxi- α -(trifluor-metil)-fenil-ecetsavat], metoxi-ecetsavat, stb.; különösen a (-)- vagy (+)-mandulasavat, stb. az a) eljárásban, és az MTPA-t, metoxi-ecetsavat, stb. a b) eljárásban.

Az a) eljárásban oldószerként például vizet, alkoholokat (például metanolt, etanolt, propanolt, izopropanolt, butanolt), étereket (például dietil-étert, tetrahidrofuránt, dioxánt), észtereket (például etil-acetátot, metil-acetátot), ketonokat (például acetont), nitrileket (például acetonitrilt), amidokat (például dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot) és dimetil-szulfoxidot alkalmazhatunk. A fenti oldószereket külön-külön vagy egymással kombinálva is alkalmazhatjuk. Előnyösen metanolt, acetonitrilt, etil-acetátot, dietil-étert alkalmazunk oldószerként.

Az a) eljárásban az optikailag aktív szerves savat mintegy 0,5-5 ekvivalens, előnyösen mintegy 0,5-2 ekvivalens mennyiségben alkalmazzuk 1 ekvivalens (B) képletű vegyületre vonatkoztatva. Noha az oldószer (B) képletű vegyülethez vi-

szonyított mennyisége az oldószer fajtájától függ, rendszerint mintegy 5-30 tömegrész oldószert alkalmazunk 1 tömegrész (B) képletű vegyületre vonatkoztatva metanol/acetonitril oldószer esetén. Az a) eljárást 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 20-50 °C-on hajtjuk végre. A (B) képletű vegyület és az optikailag aktív szerves sav összekeverésekor azonnal kristályos só képződik.

A b) eljárásban az amidok diasztereomer elegyét úgy állítjuk elő, hogy a (B) képletű vegyületet egy optikailag aktív szerves savval kondenzáljuk ismert eljárással, például savkloridos módszerrel, stb.

A b) eljárásban az amidok diasztereomer elegyét szokásos módon választhatjuk szét és tisztíthatjuk, például frakcionált kristályosítással, vagy szilikagélen végzett kromatográfiával.

A b) eljárásban alkalmazott hidrolízis savas hidrolízis (szervetlen sav, például sósav, kénsav vagy foszforsav; vagy szerves sav, például metánszulfonsav; vagy savas ioncserélő gyanta alkalmazásával) vagy lúgos hidrolízis (valamely bázis, például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid; csak víz, vagy víz és egy szerves oldószer, például metanol vagy etanol elegye alkalmazásával) lehet.

Kívánt esetben az 1) eljárással kapott kristályos sót tartalmazó oldathoz szerves oldószert adhatunk, amelyben a só rosszul oldódik (például étert, hexánt, etil-acetátot, stb.) mintegy 1-50-szeres, előnyösen mintegy 3-10-szeres mennyiségben az oldat mennyiségére vonatkoztatva; az elegyet ezután mintegy 0-30 °C-on mintegy 0,5-24 órán keresztül állni

hagyjuk, és a kapott csapadékot (az optikailag aktív szerves sav sóját) szűréssel összegyűjtjük.

Úgy is eljárhatunk, hogy az 1) eljárással kapott kristályos sót tartalmazó oldatot (vákuumban vagy egyéb körülmények között) mintegy 20-100 °C-on eredeti térfogatának felére-negyedére koncentráljuk, és ezután adjuk hozzá azt a szerves oldószert, amelyben a só rosszul oldódik.

A 2) eljárásban a (B) képletű enantiomert egy savval, például egy fent említett gyógyászatilag elfogadható savval reagáltatjuk. Közelebbről és (B) képletű enantiomert a savval valamely oldószerben elegyítjük, hogy homogén oldatot kapjunk.

A fenti eljárásban oldószerként ugyanolyan oldószereket alkalmazhatunk, mint amelyeket az 1) eljárásban említettünk. A reakció hőmérséklete és a reakcióidő ebben az eljárásban is azonos az 1) eljárásra ismertettekkel.

Kívánt esetben a kívánt terméket a kívánt kristályos sót tartalmazó 2) eljárással kapott oldatból elválaszthatjuk, ugyanolyan módon, mint amelyet az 1) eljárással kapcsolatban ismertettünk.

A 2) eljárásban kiindulási anyagként alkalmazott (B) képletű enantiomert úgy állíthatjuk elő, hogy az 1) eljárással előállított, optikailag aktív szerves savval képzett sóhoz egy szervetlen bázis, például egy alkálifém-karbonát, -hidrogén-karbonát vagy -hidroxid, például kálium-karbonát, nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid vizes oldatát adjuk, majd szűréssel vagy oldószeres extrakcióval elválasztjuk. Az alkalmazott bázis mennyisége mintegy 1-10 tömegrész 1 tömegrész sóra vonatkoztatva.

A (B) képletű vegyület enantiomerjét úgy is előállíthatjuk, hogy a (B) képletű vegyületet vagy annak sóját (például egy fent említett gyógyászatilag elfogadható savval alkotott sóját) kromatografáljuk enantiomerek szétválasztására alkalmas oszlopon (királis oszlopon), például ENANTIO-OVM (Tosoh Corporation) vagy CHIRALCEL sorozatba tartozó (Daisel Chemical Industries, Ltd.) oszlopon, és a kromatogramot egy vagy több szerves oldószerezrel, például vízzel, különféle pufferekkel (például foszfát pufferrel), alkoholokkal (például metanollal, etanollal), nitrilekkel (például acetonitrillel), éterekkel (például tetrahidrofuránnal) és szénhidrogénekkel (például hexánnal) kifejlesztjük.

A találmány szerinti kristályos só előállítására kiindulási anyagként használt (B) képletű vegyületet az EP-A-0483772 számú szabadalmi leírás 67. példája szerint állítjuk elő.

A találmány szerinti kristályos só javítja a hosszabb szénláncú telítetlen zsírsavak (például linolsav, γ -linolénsav, α -linolénsav, arahidonsav, di-homo- γ -linolénsav, eikozapentaénsav) metabolizmusát és különösen keringési rendszert javító hatással és antiallergiás hatással, például lipid-peroxidáz-képződést gátló aktivitással (antioxidáns hatással) rendelkezik, gátolja az 5-lipoxigenáz-rendszer metabolitok [például leukotriének, 5-hidroperoxi-eikozatetraénsav (HPETE), 5-hidroxi-eikozatetraénsav (HETE), lipoxinok, leukotoxinok] keletkezését, tromboxán A_2 -szintetáz-gátló hatással, prosztaglandin I_2 -szintetáz retenciót elősegítő hatással, LTD₄ receptor antagonistá aktivitással és aktiv oxigénfajtákat eli-

mináló hatással rendelkezik.

A fenti hatások közül a találmány szerinti kristályos só jelentős lipidperoxid-képződést gátló aktivitást (anti-oxidáns hatást) fejt ki.

A találmány szerinti kristályos só toxicitása alacsony, és a mellékhatások gyakorisága kicsi.

A találmány szerinti kristályos só ezért gyógyászati-lag és profilaktikusan hatásos vérlemezke agglutináció következtében fellépő trombózis, artériás símaizom összehúzódás vagy a szív, tüdő, agy vagy vese érgörcsének következtében fellépő iszkémiás betegségek (például miokardiális infarktus, agyvérzés), idegdegenerációs betegségek (Parkinson-kór, Alzheimer-kór, Lou Gehrig-féle betegség, miodiszτροφία), a központi idegrendszeri károsodások következtében fellépő funkcionális rendellenességek, például koponyai trauma és gerinc-trauma, memória- és érzelmi rendellenességek (oxigénhiány, agykárosodás, agyvérzés, agy-infarktus, agytrombózis, stb. által okozott idegsejt nekrozisokkal kapcsolatos rendellenességek), agyvérzést, agy-infarktust, agysebészeti beavatkozások vagy koponyai traumát követő görcsök és epilepsziák, nefritisz, tüdőbaj, hörgőasztma, gyulladások, érelmeszesedés, atheroszklerózis, hepatitisz, akut hepatitisz, májcirrózis, hiperszenzitiv hepatitisz, immunhiányok, keringési betegségek (miokardiális infarktus, agyvérzés, agy-ödéma, nefritisz stb.) ellen, amelyek az enzimek, szövetek, sejtek, stb. aktív oxigénfajták (például szuperoxid, hidroxilezett gyökök) által okozott károsodásából erednek, szövetfibrózis, rák és egyéb betegségek ellen emlősökben (például egérben, patkányban,

nyúlban, kutyában, majomban, emberben) és gyógyászati lag alkalmazhatók trombózisellenes szerként, görcsoldószerként, antiasztmatikus szerként, antiallergiás szerként, szív/agyi keringést javító szerként, nefritisz kezelésére, hepatitisz kezelésére, szövetfibrózis gátlásra, aktív oxigénfajták eliminálására, az arachidon kaszkád anyag szabályozását javító szerként, és egyéb célokra.

A találmány szerinti kristályos só biztonságosan adagolható orálisan vagy nem-orálisan, önmagában vagy gyógyászati készítményekben (például tablettákban, kapszulákban, folyadékokban, injekciókban, kúpokban) gyógyászati lag elfogadható hordozóanyagokkal, segédanyagokkal és egyéb adalékanyagokkal együtt. A találmány szerinti kristályos só vízben oldódik, és előnyösen injekciós készítmény formájában adagoljuk. Noha az alkalmazott dózis a kezelendő alanytól, az alkalmazás módjától, a szimptomáktól és egyéb faktoroktól függ, a találmány szerinti kristályos sőt előnyösen mintegy 0,01-20 mg/testtömeg kg, előnyösen mintegy 0,1-10 mg/testtömeg kg, még előnyösebben mintegy 0,5-10 mg/testtömeg kg mennyiségben adagoljuk dózisonként, 1-3-szor naponta, ha felnőtt betegeknek keringési betegségek kezelésére nem-orálisan adjuk.

A találmányt közelebbről - a korlátozás szándéka nélkül - az alábbi példákkal kívánjuk ismertetni.

1. példa

(S) - (+) -5-Amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b] furán - (S) - (+) -mandelát

35,4 g (+) -5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b] furán 500 ml kloroformmal

készült oldatához hozzáadjuk 14,78 g (S)-(+) -mandulasav 300 ml metanollal készült oldatát, majd az elegyet koncentráljuk. A maradékhoz mintegy 500 ml étert adunk; a kivált csapadékot szűréssel összegyűjtjük, és éterrel mossuk. 35,4 g nyers kristályt kapunk, amelyet az alábbi átkristályosítási eljárással tisztítunk. A nyers kristályt 1 liter 2:1 arányú metanol/acetonitril elegyben oldjuk. Az oldatot körülbelül 100 ml térfogatra koncentráljuk, majd hozzáadunk 500 ml étert, és az elegyet 20 °C-on állni hagyjuk. A kapott csapadékot finomra őröljük, majd szűrjük, és éterrel mossuk. A fenti eljárást kétszer megismételve (az első hozam 21,96 g) 19,90 g (S)-(+) -5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-(S)-(+) -mandelátot kapunk.

Olvadáspont: 186-190 °C

$[\alpha]^{27}_D$: +57,1° (c = 1,230, metanol)

Elemanalízis a $C_{24}H_{32}N_2O \cdot C_8H_8O_3$ összegképlet alapján:

számított: C = 74,39%, H = 7,80%, N = 5,42%;

talált: C = 74,31%, H = 7,83%, N = 5,38%.

2. példa

(R)-(-)-5-Amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-(R)-(-)-mandelát

Az 1. példában kapott anyalúgot szárazra pároljuk.

28,2 g maradékot kapunk, amelyet 500 ml etil-acetát és 500 ml 0,5 n vizes nátrium-hidroxid-oldat között megosztunk. A szerves fázist egymás után 0,5 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-karbonát felett szárítjuk, és szárazra pároljuk. A kapott 20 g maradékot és

8,35 g (R)-(-)-mandulasavat az 1. példában leírtak szerint kezelve 20,41 g (R)-(-)-5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-(R)-(-)-mande-látot kapunk

Olvadáspont: 186-191 °C.

$[\alpha]^{27}$: -57,0° (c = 1,090, metanol)

Elemanalízis a $C_{24}H_{32}N_2O \cdot C_8H_8O_3$ összegképlet alapján:

számított: C = 74,39%, H = 7,80%, N = 5,42%;

talált: C = 74,26%, H = 7,78%, N = 5,54%.

3. példa

(S)-(+)-5-Amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperi-dino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-di(hidrogén-klo-rid)

19,8 g (S)-(+)-5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-(S)-(+)-mande-látot 500 ml etil-acetát és 500 ml 0,5 n vizes nátrium-hid-roxid-oldat között megosztunk. A szerves fázist egymás után 0,5 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal, telített, vizes ná-trium-hidrogén-karbonát-oldattal, és telített sóoldattal mos-suk, és vízmentes nátrium-karbonát felett szárítjuk, és végül szárazra pároljuk. A kapott mintegy 15 g maradékot 140 ml me-tanolban és 23,3 ml 4 n hidrogén-kloriddal készült etil-ace-tát-oldatban oldjuk, majd szárazra pároljuk. A kapott mara-dékot etil-acetátból átkristályosítva kapjuk a nyers, kris-tályos anyagot, amelyet metanol/etil-acetát elegyből újból át-kristályosítunk. 13,84 g (S)-(+)-5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-di(hid-rogén-klorid)-ot kapunk.

Olvadáspont: 226 °C (bomlás közben)

$[\alpha]^{26}$: +27,8° (c = 1,054, metanol)

Elemanalízis a $C_{24}H_{32}N_2O \cdot H_2Cl_2$ összegképlet alapján:

számított: C = 65,90%, H = 7,83%, N = 6,40% Cl = 16,21%;

talált: C = 65,60%, H = 7,89%, N = 6,37% Cl = 16,01%.

4. példa

(R)-(-)-5-Amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-di(hidrogén-klorid)

A 3. példában leírtak szerint eljárva 15,55 g (R)-(-)-5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-di(hidrogén-klorid)-ot kapunk 20,03 g (R)-(-)-5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-(R)-(-)-mandelátból.

Olvadáspont: 226 °C (bomlás közben)

$[\alpha]^{26}$: -27,9° (c = 1,284, metanol)

Elemanalízis a $C_{24}H_{32}N_2O \cdot H_2Cl_2$ összegképlet alapján:

számított: C = 65,90%, H = 7,83%, N = 6,40% Cl = 16,21%;

talált: C = 65,76%, H = 7,95%, N = 6,31% Cl = 16,04%.

5. példa

(S)-(+)-5-Amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-di(metánszulfonát)

800 mg (S)-(+)-5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-di(hidrogén-klorid)-ot 10 ml etil-acetát és 10 ml 0,5 n vizes nátrium-hidroxid-oldat között megosztunk. A szerves fázist egymás után telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, és telí-

tett sóoldattal mossuk, majd vízmentes nátrium-karbonát felett szárítjuk, és szárazra pároljuk. A kapott maradékot és 351 mg metánszulfonsavat metanolban oldjuk, majd szárazra pároljuk. A kapott kristályos maradékhoz etil-acetátot adunk; a kapott csapadékot szűrjük, és etil-acetáttal mossuk. 950 ml kristályos (S) - (+) - 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-di(metánszulfonát)-ot kapunk.

Olvadáspont: 202-211 °C

$[\alpha]^{26}_D$: +21,4° (c = 1,340, metanol)

Elemanalízis a $C_{24}H_{32}N_2O \cdot C_2H_8S_2O_6$ összegképlet alapján:

számított: C = 56,09%, H = 7,24%, N = 5,03% S = 11,52%;

talált: C = 55,91%, H = 7,25%, N = 4,95% S = 11,23%.

6. példa

(S) - (+) - 5-Amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-fumarát

Az 5. példában leírtak szerint eljárva 543 mg (S) - (+) - 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-fumarátot kapunk 800 mg (S) - (+) - 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-di(hidrogén-klorid)-ból és 212 mg fumársavból.

Olvadáspont: 177-180 °C

$[\alpha]^{26}_D$: +32,2° (c = 1,070, metanol)

Elemanalízis a $C_{24}H_{32}N_2O \cdot C_4H_4O_4$ összegképlet alapján:

számított: C = 69,98%, H = 7,55%, N = 5,83%;

talált: C = 69,97%, H = 7,54%, N = 6,07%.

7. példa

(R) - (-) - 5-Amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-di(hidrogén-bromid)

860 mg (R) - (-) - 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furánt metanolban oldunk, és az oldathoz 0,5 ml 25% hidrogén-bromidot tartalmazó ecetsavas oldatot adunk, majd az elegyet koncentráljuk. A maradékot metanolban oldjuk, és állni hagyjuk. A kapott kristályokat szűréssel összegyűjtjük, és etanollal mossuk. 810 mg (R) - (-) - 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-di(hidrogén-bromid)-ot kapunk. Olvadáspont: 220,5 °C (bomlás közben)

$[\alpha]^{20}_D$: +23,6° (c = 0,86%, metanol)

Elemanalízis a $C_{24}H_{32}N_2O \cdot 2HBr$ összegképlet alapján:

számított: C = 54,77%, H = 6,51%, N = 5,32%;

talált: C = 54,47%, H = 6,60%, N = 5,17%.

8. példa

(R) - (-) - 5-Amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-L-tartarát

870 mg (R) - (-) - 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furánt és 354 mg L-borkősavat metanolban oldunk és az oldatot koncentráljuk. A maradékot etanolban oldjuk, és állni hagyjuk. A kapott kristályos anyagot szűréssel összegyűjtjük, és etanollal mossuk. 970 mg (R) - (-) - 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-L-tartarát-monoetanolt kapunk.

Olvadáspont: 130,5 °C

$[\alpha]^{20}_D$: +35,0° (c = 0,755%, metanol)

Elemanalízis a $C_{24}H_{32}N_2O_6 \cdot C_4H_6O_6 \cdot C_2H_5OH$ összegképlet alapján:

számított: C = 64,26%, H = 7,90%, N = 5,00%;

talált: C = 64,32%, H = 8,11%, N = 4,92%.

1. analitikai példa

Az EP-A-0483772 számú szabadalmi leírás 67. példája szerinti vegyületet és az 1. példa szerinti vegyületet nagy-nyomású folyadékkromatográfiás eljárással analizáljuk, optikai rezolváló oszlop alkalmazásával.

Vizsgálati körülmények:

oszlop: Chiral Cell OD (4,6 x 250 mm)

mozgó fázis: 100:0,5:0,1 térfogatarányú n-hexán/etanol/dietil-amin

átfolyási sebesség: 1 ml/perc

detektálás: UV 254 nm.

Az analízis eredményeket az 1. ábra (EP-A-0483772 számú szabadalmi leírás 67. példája szerinti vegyület) és a 2. ábra (1. példa szerinti vegyület) mutatja.

Az abszcisszán a retenciós időt tüntetjük fel percben. Az 1. és 2. csúcs az (S)-(+) -, illetve (R)-(-)-konfigurációnak felel meg.

2. analitikai példa

A 3. példa szerint előállított vegyület por röntgen diffrakciós képét ($CuK\alpha$, 40 kV, 40 mA) a 3. ábra mutatja. A jellegzetes csúcsok 13,89, 7,12, 5,36, 4,26, 4,05, 4,00, 3,31, 3,21 rácstávolságnál (d) vannak.

1. kísérlet**A találmány szerinti vegyületek hatása egerekben FeCl_2 gerincoszlopba való injektálásával indukált viselkedésbeli változásra**

5 hetes hím SIc:IcR egereket vizsgáltunk, csoportonként 10 állatot. Az állatoknak az ágyéki VI gerincagytól a keresztcsonti I gerincagyig terjedő szubarachnoidális üregébe 50 mmol/l oldott vas(II)-kloridot tartalmazó fiziológiás sóoldatot injektálunk 5 μl /egér dózistérfogatban, majd az állatok viselkedésbeli változásait az injektálást követő 15. perctől 1 óráig figyeljük. A viselkedési változásokat az alábbi kritériumok szerint értékeljük.

<u>Pont</u>	<u>Viselkedésbeli változás</u>
0	normális
1	végtagok és has alsó részének gyakori harapdálása
2	az alábbi három válasz közül egy látható: a) a test alsó részének erős harapdálása alkalmanként hempergéssel; b) külső stimulálásra válaszként hiperszenzitív aggresszív viselkedés; c) reszketés
3	rángásos györcs
4	tónusos györcs, vagy végtagok egyoldali vagy kétoldali bénulása
5	halál

A százalékos gátlásokat a fenti módon kapott pontszámokból számoljuk ki (százalékos gátlás = $[\text{pontszám}/5] \times 100$). A vizsgált vegyületet orálisan adagoljuk a vas(II)-klorid-oldat

beadagolása után 30 perccel.

Az 1. táblázatban közöljük az átlagos pontszámokat és a százalékos gátlásokat, amelyeket a 3., illetve a 4. példa szerinti vegyület 25 mg/kg dózisban való orális adagolása után kaptunk.

1. táblázat

<u>Átlagos pontszám</u>			
	<u>25 mg/kg dózis</u>	<u>Fiziológiás só-</u>	<u>Gátlás</u>
	<u>adagolása</u>	<u>oldat adagolása</u>	<u>(%)</u>
3. példa	0,2	5,0	96
4. példa	1,3	4,7	72,3

Az 1. táblázat eredményei azt bizonyítják, hogy a találmány szerinti kristályos sók hatásosan gátolják a vas(II)-klorid által kiváltott lipidperoxid-képződéssel kapcsolatos központi idegrendszeri rendellenességeket.

A találmány szerinti lipidperoxid-képződést gátló anyagok, közelebbről az 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furan enantiomer-jének kristályos sói alkalmasak agyvérzés vagy koponyai traumával kapcsolatos agyi rendellenességek javítására, kezelésére és megelőzésére. A találmány szerinti kristályos sók vízben jobban oldódnak és stabilabbak, mint a szabad formában lévő vegyület.

Szabadalmi igénypontok

1. Az 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán enantiomerjének kristályos sója.

2. Az 1. igénypont szerinti kristályos só, ahol az enantiomer az (S)-(+)-5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán.

3. Az 1. igénypont szerinti kristályos só, ahol az enantiomer az (R)-(-)-5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán.

4. A 2. igénypont szerinti kristályos só, amely a di(hidrogén-klorid).

5. A 4. igénypont szerinti kristályos só, amelynek por röntgen diffrakciós spektrumában a jellegzetes csúcsok 13,89, 7,12, 5,36, 4,26, 4,05, 4,00, 3,31, 3,21 rácstávolságnál (d) vannak.

6. A 2. igénypont szerinti kristályos só, amely fumarátsó.

7. 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-di(hidrogén-klorid).

8. A 7. igénypont szerinti vegyület, amely kristályos.

9. 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán-fumarát.

10. A 9. igénypont szerinti vegyület, amely kristályos.

11. Eljárás az 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán enantiomerje kristályos sójának előállítására, a z z a l j e l l e -

m e z v e , hogy

1) az 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furánt egy optikailag aktív szerves savval reagáltatjuk, vagy

2) az 5-amino-2,4,6,7-tetrametil-2-(4-fenil-piperidino-metil)-2,3-dihidro-benzo[b]furán enantiomerjét egy savval reagáltatjuk.

12. Gyógyászati készítmények lipidperoxid-képződés gátlására, amelyek hatóanyagként egy 1. igénypont szerinti kristályos só és valamely gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot, hígítóanyagot vagy segédanyagot tartalmaznak.

13. A 12. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyet agyi rendellenességek megelőzésére és/vagy kezelésére alkalmazunk.

14. Eljárás lipidperoxid-képződés gátlására aktív oxigénfajták által okozott betegségben szenvedő betegben, a z - z a l j e l l e m e z v e , hogy a kezelendő betegnek egy 1. igénypont szerinti kristályos só hatásos mennyiségét adagoljuk valamely gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal, hígítóanyaggal vagy segédanyaggal együtt.

15. Az 1. igénypont szerinti kristályos só alkalmazása lipidperoxid-képződést gátló hatású gyógyászati készítmények előállítására.

A meghatalmazott:

Aktaszámunk: 78472-5372 SI

Ügyintézőnk: dr. Kiss Ildikó

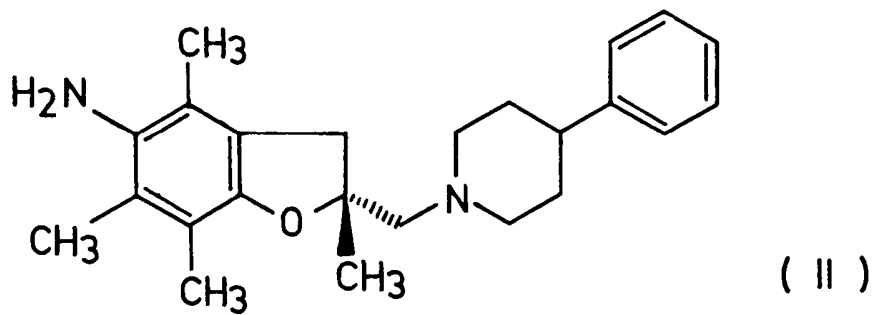
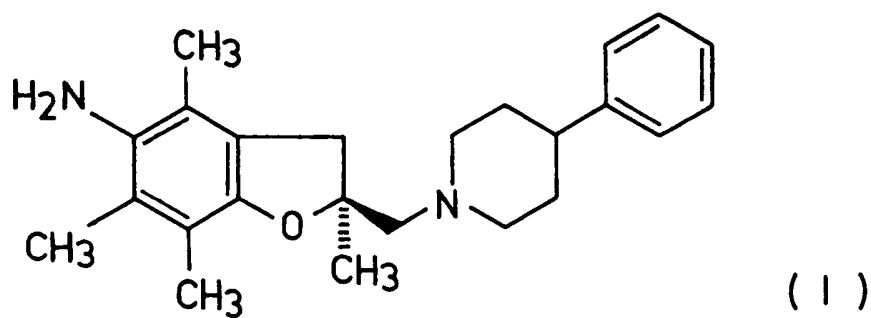
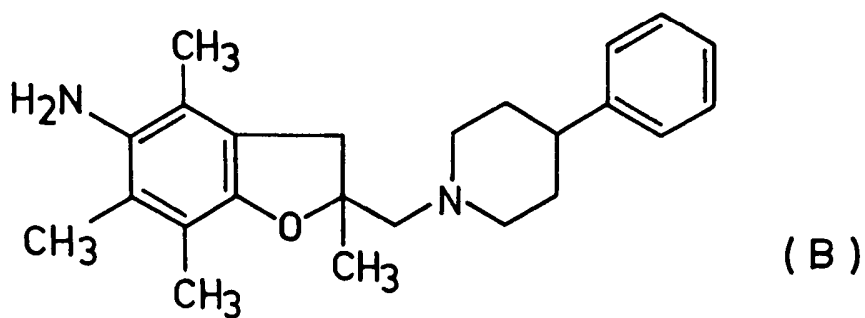
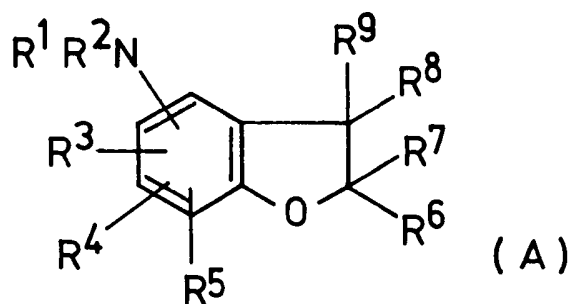
Buzsáki József, 2023.04.14 + 3 old

34 91/93

15385

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

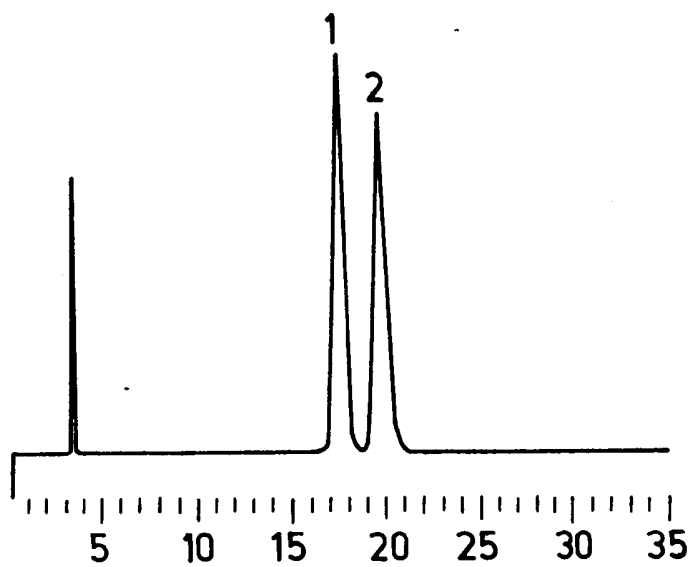
3/1



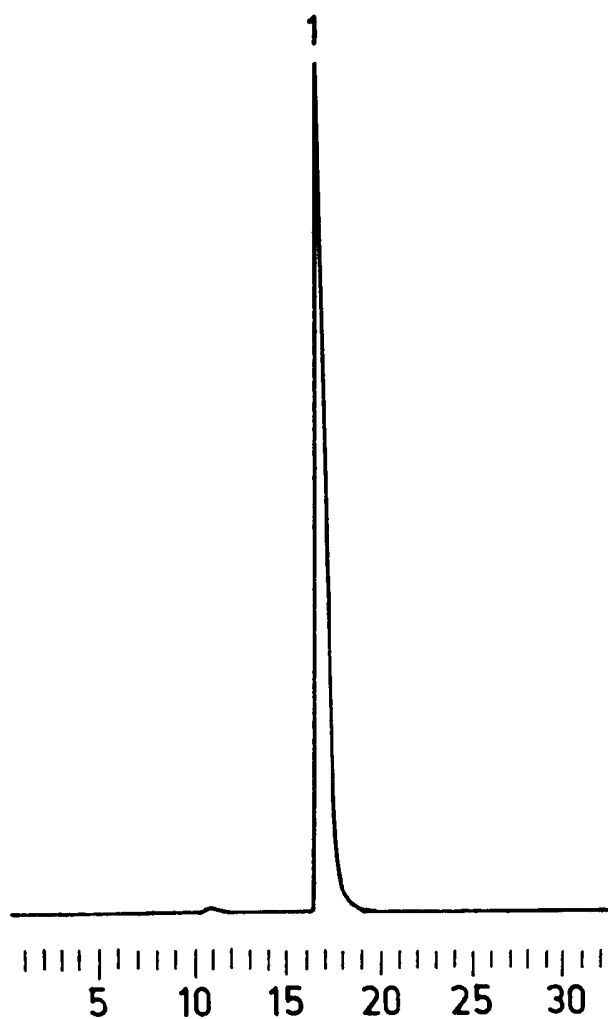
[Handwritten signature]

15385

3/2

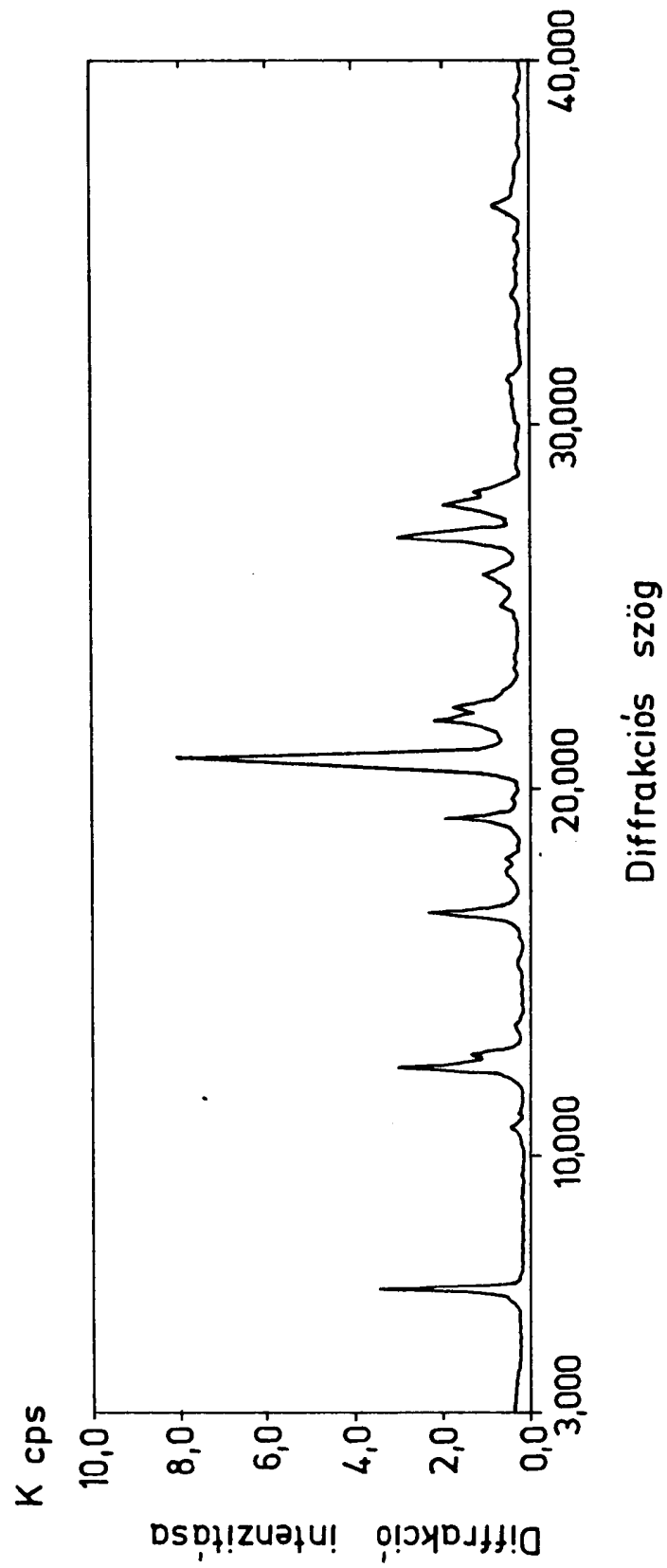


1. ábra



2. ábra

[Handwritten signature]



3. ábra

Handwritten signature or initials.