



H U 0 0 0 2 1 5 5 9 9 B

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

215 599 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 02113

(22) A bejelentés napja: 1995. 07. 12.

(30) Elsőbbségi adatok:

94/08711 1994. 07. 13. FR

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 211/18

A 61 K 31/445

(40) A közzététel napja: 1996. 06. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 01. 28.

(72) Feltalálók:

Frost, Jonathan, Wissous (FR)

Lardenois, Patrick, Bourg/Reine (FR)

Renones, Maria Carmen, Enghien/Bains (FR)

Thenot, Jean Paul, Gif/Yvette (FR)

Wick, Alexander, St. Nom/Breteche (FR)

(73) Szabadalmaz:

SYNTHELABO SA., Le Plessis-Robinson (FR)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

**Alfa-(4-klór-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-metil]-piperidin-1-etanol-észter-
származékok, eljárás előállításukra és a vegyületeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények**

KIVONAT

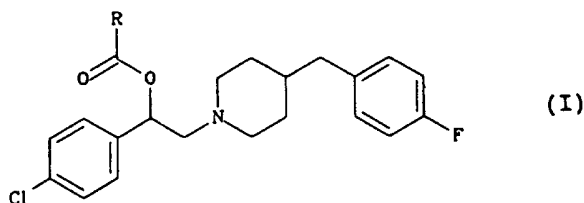
A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek optikailag tiszta enantiomer formában vagy enantiomerkeverék formában, a képletben

R jelentése lineáris vagy elágazó szénláncú 1–19 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy kettős kötést is tartalmaz, 3–6 szénatomos cikloalkil-csoport, 3–6 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, adott

esetben egy halogénatommal szubsztituált fenil-csoport, vagy egy adott esetben egy halogénatommal szubsztituált fenil-metil-csoport,

szabad bázis vagy savaddíciós só formában.

A találmány vonatkozik a vegyületek előállítására szolgáló eljárásra és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.



A találmány tárgya új alfa-(4-klór-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-metil]-piperidin-1-etanol-észterek, eljárás az előállításukra és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények.

A találmány szerinti vegyületek az I általános képlettel írhatók le, ahol

R jelentése lineáris vagy elágazó szénláncú 1–19 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy kettős kötést is tartalmaz, 3–6 szénatomos cikloalkil-csoport, 3–6 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, adott esetben egy halogénatommal szubsztituált fenil-csoport vagy egy adott esetben egy halogénatommal szubsztituált fenil-metil-csoport.

A találmány szerinti vegyületek szerkezetében legalább az egyik szénatom aszimmetriás; a vegyületek tehát előfordulhatnak optikailag tiszta enantiomerként vagy enantiomer-keverék formában. Ezenkívül a vegyületek lehetnek szabad bázis vagy addíciós só állapotban.

A találmány szerint az I általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a II képletű α -(4-klór-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-metil]-piperidin-1-etanol egy $(\text{RCO})_2\text{O}$ általános képletű anhidriddel vagy egy RCOCl általános képletű sav-kloriddal reagáltatjuk, ahol R jelentése a fenti, a jól ismert észteresítési reakciókörülmények közötti.

A kapott vegyületet savval reagáltatva a savaddíciós sót állítjuk elő.

A II képletű vegyület és enantiomerjei az EP–0109317 és az FR–2628740 számú szabadalmi leírásból ismertek.

Az EP 0109317 számú szabadalmi leírás (a megfelelő magyar szabadalom lajstromszáma: 190509) agyi ischémia-ellenes szereket ismerteti, ezek közé tartozik a II képletű vegyület.

Az FR 2628740 számú szabadalmi leírás a II képletű vegyület enantiomerjei előállítását ismerteti.

Hasonló szerkezetű enantiomerek előállítását írják le az FR 2694555 számú szabadalmi leírásban is.

Az RCOCl általános képletű sav-kloridok kereskedelmi forgalomban kaphatók vagy a megfelelő savakból bármely ismert eljárással, például tionil-kloriddal való reagáltatással előállíthatók.

A következőkben néhány találmány szerinti vegyület előállítását a példákban részletesen is bemutatjuk. Az elemanalízisek, az IR- és NMR-spektrumok a kapott vegyületek szerkezetét igazolják.

A példák címében zárójelben szereplő számok a későbbi táblázatban szereplő számoknak felelnek meg.

1. példa (1. számú vegyület)

$(\pm)\text{-}\alpha\text{-(4-klór-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-metil]-piperidin-1-etil-acetát-(E)-but-2-én-dioát (1:1)}$

250 ml-es lombikba 3,47 g (0,01 mol) $(\pm)\text{-}\alpha\text{-(4-klór-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-metil]-piperidin-1-etanol}$ és 20 ml ecetsav-anhidridet helyezünk, majd a keveréket szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük.

Az anhidridfelesleget desztilláljuk, a maradékot 100 ml etilacetáttal felvesszük, és 3 n ammónium-hidroxid-felesleget adunk hozzá. A szerves fázist elválaszt-

juk, a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk, az oldószert vákuumban desztilláljuk, és így 4,5 g olajos terméket kapunk, amelyet oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítunk. Eluensként diklór-metán/metanol 98:2 térfogatarányú elegyét használjuk.

A tisztított frakciót etanolban feloldjuk, és a fumarátot ekvivalens mennyiségű fumársavval állítjuk elő.

A kapott vegyületet kétszer átkristályosítjuk etanóból, majd egyszer propán-2-olból, majd megszáritjuk, és így 0,89 g terméket kapunk. Olvadáspont: 164–165 °C.

2. példa (2. számú vegyület)

$\text{R-(-)-}\alpha\text{-(4-klór-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-metil]-piperidin-1-etil-acetát}$

50 ml-es lombikba 2,62 g (0,00753 mol) $\text{R-(-)-}\alpha\text{-(4-klór-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-metil]-piperidin-1-etanol}$ és 15 ml ecetsav-anhidridet helyezünk, majd az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük.

A reakcióelegyet jeges vízre öntjük, egy órán keresztül keverjük, majd ammónium-hidroxidot adunk hozzá. Fehéres olajos termék képződik, amely azután megszilárdul. Ezt elválasztjuk, majd foszfor-pentoxid jelenlétében megszáritjuk, és így 2,77 g szilárd anyagot kapunk.

Ezt az anyagot propán-2-olból átkristályosítjuk, majd megszáritjuk, 1,87 g balraforgató vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 73–74 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -43,8^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3).

30

3. példa (3. számú vegyület)

$(\text{S})\text{-(+)-}\alpha\text{-(4-klór-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-metil]-piperidin-1-etil-acetát}$

Az előző példa szerinti eljárással 3,16 g (0,0098 mol) $(\text{S})\text{-(+)-}\alpha\text{-(4-klór-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-metil]-piperidin-1-etanol}$ ból 2,35 g jobbraforgató vegyületet állítunk elő.

Olvadáspont: 73–74 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +42,0^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3).

40

4. példa (5. számú vegyület)

$(\pm)\text{-}\alpha\text{-(4-klór-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-metil]-piperidin-1-etil-undekanoát-(E)-but-2-én-dioát (1:1)}$

4,65 g (0,025 mol) undekánsavat egy lombikba helyezünk, hozzáadunk 3,5 g (0,03 mol) tionil-kloridot, és az elegyet olajfürdőn 60 °C-on 2 órán keresztül melegítjük.

A tionil-klorid-felesleget vákuumban desztilláljuk, a nyomokat toluolos desztillációval távolítjuk el, majd a maradékot jeges fürdőn lehűtjük, és cseppenként hozzáadjuk 7 g (0,02 mol) $(\pm)\text{-}\alpha\text{-(4-klór-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-metil]-piperidin-1-etanol}$ 50 ml piridinnel készített oldatát.

Az élénksárga színű elegyet 30 percig keverjük, majd szobahőmérsékleten éjszakán át állni hagyjuk.

55

Az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluensként etil-acetátot használunk.

4 g sűrű olajat kapunk, amelyet 25 ml etanolban feloldunk, hozzáadunk 1 g fumársavat, és az oldatot hideg helyen 2 órán át állni hagyjuk.

60

A kristályosodott anyaghoz 50 ml petrol-étert adunk, és 15 percig keverjük, majd a fehér színű csapadékot szűrővel elválasztjuk. Propán-2-olból végzett átkristályosítás után 0,86 g kívánt vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 144–145 °C.

5. példa (9. számú vegyület)

(±)-α-(4-klór-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-metil]-piperidin-1-etil-(ciklopentán-acetát)-(E)-but-2-én-dioát (1 : 1)

250 ml-es kalcium-klorid-tartállyal ellátott lombikba 3,8 g (0,03 mol) ciklopentán-ecetsavat és 12 g (0,1 mol) tionil-kloridot helyezünk, majd cseppenként N-N-dimetil-formamidot adunk a keverékhez, és azt olajfürdőn 60 °C-on 3 órán át melegítjük.

A reakcióelegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük, majd a tionil-klorid-felesleget desztilláljuk, és a nyomokat toluolos desztillációval távolítjuk el.

Világos színű olajat kapunk, amelyet 5 ml toluollal hígítunk, és az elegyet cseppenként hozzáadjuk 3,47 g (0,01 mol) (±)-α-(4-klór-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-metil]-piperidin-1-etanol 15 ml piridinnel készített oldatához, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük.

Az oldószert vákuumban desztilláljuk, a piridin-nyomokat vizes desztillációval távolítjuk el, a maradék-

ot vízzel és etilacetáttal felvesszük, a szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist kétszer extraháljuk etilacetáttal, majd a szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfát felett megszáritjuk, és az oldószert vákuumban desztilláljuk.

7,9 g olajos terméket kapunk, amelyet izopropil-éterrel előbb hidegen, majd forrásban kezelünk, a szerves fázisokat egyesítjük, a zavarosságot papíron való szűréssel eltávolítjuk, az izopropil-étert vákuumban desztilláljuk, és a maradékot oszlopkromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk. Eluensként izopropil-étert használunk.

3,14 g olajos terméket kapunk, amelyből etanolban egy ekvivalens fumársavval előállítjuk a fumarátot.

Ezt 25 ml propán-2-olból átkristályosítjuk, majd megszáritjuk. Végül 1,94 g fumarátot kapunk. Olvadáspont: 146–147 °C.

A következő táblázatban néhány, találmány szerinti vegyület kémiai szerkezetét és fizikai állandóit adjuk meg. Az „R” oszlopban a „cC₅H₉–” ciklopentil-csoportot jelöl, a „4–F–C₆H₄–” pedig 4-fluor-fenil-csoportot jelöl.

A „só” oszlopban az „–” azt jelzi, hogy a vegyület szabad bázis alakú, a „fum” egy (E)-but-2-én-dioátot (1 : 1) (fumarát) jelöl, a „HCl” hidrokloridot (1 : 1) és az „ox.” etán-dioátot (oxalátot) jelöl (1 : 1).

I. táblázat

I általános képletű vegyületek

A vegyület száma	R	izomer	só	Op. (°C)	[α] _D ²⁰ (c=1)
1.	CH ₃ –	(±)	fum.	164–165	
2.	CH ₃ –	R (–)	–	73–74	–43,8° (CHCl ₃)
3.	CH ₃ –	S (+)	–	73–74	+42,0° (CHCl ₃)
4.	CH ₃ –(CH ₂) ₅ –	(±)	fum.	159–160	–
5.	CH ₃ –(CH ₂) ₉ –	(±)	fum.	144–145	–
6.	(CH ₃) ₂ CH–	(±)	fum.	173–174	–
7.	(CH ₃) ₃ C–	(±)	fum.	181–182	–
8.	cC ₅ H ₉ –	(±)	fum.	169–170	–
9.	cC ₅ H ₉ –CH ₂ –	(±)	fum.	146–147	–
10.	4–F–C ₆ H ₄ –	(±)	fum.	197–198	–
11.	4–F–C ₆ H ₄ –CH ₂ –	(±)	HCl	195–196	–
12.	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ –	(±)	fum.	115–116	–
13.	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ –	R (–)	fum.	116–118	–28,9° (CH ₃ OH)
14.	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ –	S (+)	fum.	116–118	+26,7° (CH ₃ OH)
15.	cisz–CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ –	(±)	ox.	119–120	–
16.	cisz–CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ –	R (–)	ox.	99–100	–27,5° (CH ₃ OH)
17.	cisz–CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ –	S (+)	ox.	99–100	+26,5° (CH ₃ OH)

A találmány szerinti vegyületekkel kísérleteket végeztünk, és így kimutattuk, hogy a vegyületek neuroprotektor és neurotróf hatásúak.

Megvizsgáltuk a vegyületek [³H]ifenprodil kötődést gátló hatását az NMDA receptor komplex poliaminaira érzékeny modulátor helyeken patkányagykéreg-memb-

55 ránban. A vizsgálatot Schoemaker és munkatársai írták le, lásd Eur. J. Pharmacol. (1990), 176, 249–250.

150–230 grammos Sprague–Dawley him patkányokat leölünk, az agykérget 20 térfogatrészes, 50 mmolos Trisz-HCl pufferban (pH=7,4; 0 °C) homogenizáljuk Ultra–Turax (Ikawerk) vagy Polytron (Kine-

matica) márkanévű készülék segítségével. A homogénatúmot kétszer mossuk centrifugálással 10 percig 45 000 g-vel, az üledéket friss pufferben újra szuszpendáljuk. A végső üledéket 20 térfogatrészt ugyanilyen pufferban felvesszük.

A szuszpenzióból 100 µl-es alikvot mennyiséget inkubálunk 1000 µl végső térfogatban 1 nmolos [³H]ifenprodillal (fajlagos aktivitás 30–35 Ci/mmol) 120 percig 0 °C-on, 3 µmolos GBR 12909 (Research Biochemicals Inc., Natick, MA, USA) jelenlétében, a versengő anyag jelenlétében vagy anélkül.

Inkubálás után az elegyet 5 ml jeges, 50 µmolos Trisz-HCl pufferrel (pH=7,4; 0 °C-on) hígítjuk, és a membránokat szűrővel nyerjük ki Whatman GF/B szűrőkön, amelyeket előzetesen 0,05%-os polietiléniminnel kezeltünk, és kétszer 5 ml jéghideg pufferrel mostunk.

Meghatározzuk a 10 µmolos ifenprodillal kapott nem specifikus kötődést, az adatokat ismert eljárással analizáljuk, majd kiszámítjuk a CI_{50} -koncentrációt, amely az a koncentráció, amely a [³H]ifenprodil-kapcsolódást 50%-osan gátolja.

Ebben a kísérletben a legaktívabb vegyületek CI_{50} -értéke 0,4 µmol körüli érték.

Ugyancsak megvizsgáltuk a találmány szerinti vegyületek affinitását egy [³H]ifenprodil-kapcsolódási helyhez nem kapcsolódva NMDA receptorokhoz, amely bizonyos analógiákat mutat a σ_2 helyekkel.

Hímnemű, 150–230 grammos Sprague–Dawley-patkányokat leölünk, majd az agykérget 4 °C-on homogenizáljuk 20 térfogatrészt jéghideg, 50 mmolos, pH=7,4-es Trisz-HCl pufferrel Ultra–Turax (Ikawerk) vagy Polytron (Kinematica) készülék segítségével. 10 percig 45 000 g-vel végzett centrifugálás után a felülúszót eltávolítjuk, és az üledéket még egyszer ugyanilyen körülmények között mossuk, majd a kiindulási puffertérfogatban újra szuszpenzióba visszük.

100 µl-es alikvot mennyiségű membrán szuszpenziókat 30 percig 37 °C-on inkubálunk 1 ml pufferban, amely tartalmazza a vizsgálandó vegyületeket és 0,5 nmol [³H]ifenprodilt. A nem specifikus kötődést 10 µmolos ifenprodil jelenlétében határoztuk meg. A kötődött radioaktivitást Whatman GF/B szűrőkön végzett szűrővel választjuk el, a szűrőket előzetesen 0,05%-os polietiléniminnel kezeljük, majd kétszer 5 ml jeges pufferrel mossuk. Az eredményeket ismert eljárásokkal analizáljuk, és kiszámítjuk azt a koncentrációt, amely 50%-ban gátolja a [³H]ifenprodil kapcsolódását.

Ebben a vizsgálatban a legaktívabb vegyületek CI_{50} -értéke 0,04 és 0,4 µmol közötti.

Végül a találmány szerinti vegyületekkel elvégeztük egereknél a globális agyi ischémiás vizsgálatot. Az ischémiát szív megállással váltjuk ki, amelyet magnézium-klorid gyors intravénás injekciójával indukálunk. Ebben a kísérletben a „túlélési időt” mérjük, vagyis az intervallumot, amely eltelik a magnézium-klorid injekciójának pillanata és az egyes egereknél megfigyelhető utolsó légzőmozgás között. Ezt az utolsó mozgást tekintjük a központi idegrendszer utolsó működési jelének.

A légzés megállása körülbelül 19 másodperccel a magnézium-klorid injekció után következik be az összehasonlító egereknél.

Hímnemű egereket (Charles River CD1) vizsgálunk tízes csoportokban. A vizsgálat előtt az egerek tetszés szerint fogyaszthatnak ételt és italt. A túlélési időt 10 perccel a találmány szerinti vegyületek intraperitoneális adagolása után mérjük. Kiszámítjuk a különbséget a vizsgálandó vegyületet kapott tízes egércsoportnál mért túlélési idő és a csak vívfolyadékot kapott tízes egércsoportnál mért túlélési idő között.

A túlélési idő meghosszabbodását a találmány szerinti vegyület dózisének függvényében grafikusán ábrázoljuk féllogaritmikus görbén.

Ez a görbe lehetővé teszi az úgynevezett „három másodperces hatékony dózis” ($DE_{3''}$) kiszámítását, vagyis azt a dózist mg/kg-ban, amely 3 másodperccel megnöveli a túlélési időt a kezeletlen összehasonlító egércsoporthoz képest.

Három másodperces túlélési idő-növekedés statisztikusan szignifikáns és ugyanakkor reprodukálható.

Ebben a kísérletben a legaktívabb vegyületek $DE_{3''}$ -értéke intraperitoneálisan adagolva körülbelül 3 mg/kg.

Az elvégzett vizsgálatok eredményeiből arra következtethetünk, hogy a találmány szerinti vegyületek neuroprotektor és neurotróf hatással rendelkeznek.

Ebből a hatásból az következik, hogy a vegyületek különféle neurológiai rendellenességek kezelésére és megelőzésére használhatók, ilyen rendellenességek például azok, amelyek ischémiás roham, szívleállás vagy légzésleállás, továbbá trombózis vagy agyi embólia, koponya- vagy gerincvelősérülés következtében lépnek fel. A találmány szerinti vegyületek használhatók ezenkívül agyi szenilitás, többszörös infarktus utáni elmezavar, érrendszeri eredetű elmezavar, sclerosis multiplex, olivo-pontocerebelláris atrofia és egyéb neurodegeneratív betegségek, például Alzheimer-kór, Pick-kór vagy Huntingtor-kór kezelésére.

A vegyületek használhatók perifériás idegi betegségek, például sérülésszerű, ischémiás, metabolikus, fertőzős, alkoholos, orvosi eredetű vagy genetikai jellegű rendellenességek kezelésére, valamint a motoneuronokat megtámadó betegségek, például az izomsorvadásos oldalmerevedés és az izomsorvadások kezelésére.

Glaukómában szenvedő betegeknek használható a látóideg vagy a retina degenerálódásának megakadályozására.

Végül elképzelhető a vegyületek alkalmazása görcsös állapotban, migrén kezelésére, narkotikus fájdalomcsillapítókhoz való hozzászokás és/vagy függőségi állapotok kezelésére és hanyás elleni szerként.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók egyedül vagy egyéb gyógyhatású anyagokkal, például trombolitikus hatású szerrel, például rekombináns plazminogén szövetaktivátorral együtt tromboembolikus típusú agyi infarktus kezelésére vagy egy olyan vegyülettel együtt, amely csökkenti az intraokuláris nyomást glaukóma kezelésére, vagy rákellenes szerrel együtt ez utóbbi mellékhatásainak (neuropátiák és egyebek) csökkentése érdekében.

Ebből a célból a vegyületek előfordulhatnak bármely olyan gyógyszerészeti formában, amely alkalmas enterális vagy parenterális adagolásra, megfelelő, a gyógyszerkészítésben szokásos vivőanyagokkal együtt, például tabletta, draszté, kapszula, lágy kapszula, kúp, tapasz, iható vagy injektálható oldat vagy szuszpenzió formában, amelyek annyi hatóanyagot tartalmaznak, hogy a hatóanyagból a napi 1–1000 mg adagolást lehetővé teszik.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek optikailag tiszta enantiomer formában vagy enantiomer-keverék formában, a képletben
R jelentése lineáris vagy elágazó szénláncú 1–19 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy kettős

kötést is tartalmaz, 3–6 szénatomos cikloalkil-csoport, 3–6 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, adott esetben egy halogénatommal szubsztituált fenil-csoport vagy egy adott esetben egy halogénatommal szubsztituált fenil-metil-csoport,

szabad bázis vagy savaddíciós só formában.

2. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az alfa-(4-klór-fenil)-4-[(4-fluor-fenil)-metil]-piperidin-1-etanolt egy $(\text{RCO})_2\text{O}$ általános képletű anhidriddel vagy egy RCOCl általános képletű sav-kloriddal reagáltatjuk, a képletekben R jelentése az 1. igénypontban megadott, és kívánt esetben a kapott vegyületet savval reagáltatjuk.

3. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyületet és egy, a gyógyszerkészítésben szokásos vivőanyagot tartalmaz.

