

76.865/SZE

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Ingerlő aminosav receptor antagonisták és e vegyületeket tartalmazó gyógy-
ászati készítmények** és eljárás a vegyületek előállítására.

A találmány tárgyát az (I) képletű vegyület gyógyászatilag megfelelő sói vagy prekurzorjai, valamint az (Ia) általános képletű vegyület gyógyászatilag megfelelő sója képezi; ahol gyógyászatilag megfelelő sóként metil(-)-mandulasavsó^{at} vagy 1,5-naftalin-diszulfonsav^{at} ~~van választva~~ alkalmaznak.

A találmány tárgyát képezik e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint a vegyületek alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány tárgyához tartozik az (Ia) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás is. Az (Ia) általános képletben a szubsztituensek jelentése az alábbi:

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-20 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, (1-6 szénatomos alkil)-aril-, (1-6 szénatomos alkil)-(3-10 szénatomos cikloalkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-N,N-(1-6 szénatomos dialkil)-amin-, (1-6 szénatomos alkil)-pirrolidin-, (1-6 szénatomos alkil)-piperidin- vagy (1-6 szénatomos alkil)-morfolin-csoport, azzal a feltétellel, hogy R^1 és R^2 közül legalább az egyik je-

lentése hidrogénatomtól eltérő; ahol

a gyógyászatilag megfelelő só D-(-)-mandulasavsó vagy 1,5-naftalin-diszulfonsavsó közül választott.

~~Az (1a) általános képletű vegyületek előállításánál úgy járnak el, hogy (2) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^2 jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, Pg jelentése megfelelő nitrogén védőcsoport, továbbá LgO jelentése megfelelő kilépő csoport, alkalmas oldószerben megfelelő bázissal kezelnek, majd az elegyhez (3) általános képletű vegyületet adnak, ahol a képletben R^1 jelentése a fentiekben megadottal azonos, majd oxidációt végeznek és az így nyert (5) általános képletű vegyületet halogénezik, végül a nitrogén védőcsoportot eltávolítják.~~

A találmány szerinti vegyületek az iGluR5 receptor receptor altípus szelektív antagonistái és ezért eredményesen adhatók különböző neurológiai rendellenességek és neurodegeneratív betegségek kezelésére anélkül, hogy nemkívánatos mellékhatásokkal kellene számolni. A találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók különböző fájdalmak, így a súlyos, krónikus fájdalmak, különösen a migrénes fejfájás kezelésére.

PK

jelölő címe (1) és (1a)

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

A2

76.865/SZE

Ingerlő aminosav receptor antagonisták és e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és eljárás a vegyületek előállítására

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát ingerlő (excitátoros) aminosav receptor antagonisták és e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik.

Az emlősök központi idegrendszerében (CNS) az ideg impulzusok átvitelét neurotranszmitterek szabályozzák, a transzmittert egy küldő neuron és egy fogadó neuronon lévő felületi receptor választja ki, ami a fogadó neuron ingerlését idézi elő. A központi idegrendszerben leggyakrabban előforduló neurotranszmitter az L-glutamát, ami az emlősöknél a főbb ingerútvonalakat mediálja; az L-glutamátot ingerlő (excitátoros) aminosavként (EAA) tekintik. Azokat a receptorokat, amelyek a glutamatra válaszolnak, ingerlő (excitátoros) aminosav receptoroknak (EAA receptorok) nevezik [lásd: Watkins & Evans, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 21, 165 (1981); Monaghan, Bridges és Cotman, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 29, 365 (1989); Watkins, Krogsgaard-Larsen, és Honore, Trans. Pharm. Sci., 11, 25 (1990)]. Az ingerlő aminosavak fontos fiziológiai komponensek, különböző fiziológiai folyamatokban játszanak szerepet, mint például a hosszú távú potencírozásnál (tanulás és memória), a szinaptikus plaszticitás kialakításánál, a motoros szabá-

zásnál, lélegzésnél, a szív- és érrendszeri szabályozásnál és az érzékszervi észlelésnél.

Az ingerlő (excitátoros) aminosav receptorokat két általános típusba sorolják. Azokat a receptorokat, amelyek közvetlenül kapcsolódnak a kation csatorna nyitáshoz a neuronok sejtmembránjában „ionotróp” receptoroknak nevezik. Ezen receptorokat legalább három altípusra osztják, a csoportosítás a szelektív agonisták, mint N-metil-D-aszpartát (NMDA), α -amino-3-hidroxi-5-metil-izoxazol-4-propionsav (AMPA) és kainsav (KA) depolarizáló hatása alapján történik. A molekuláris biológiai tanulmányok szerint az AMPA receptorok GluR₁-GluR₄ alegységekből épülnek fel, amelyek összekapcsolódva működő ioncsatornákat képezhetnek. Öt kainát receptorról megállapították, hogy ezek vagy nagy affinitásúak (KA₁ és KA₂) vagy alacsony affinitásúak (GluR₅, GluR₆ és/vagy GluR₇ alegységekből állnak) [Bleakman és munkatársai, Molecular Pharmacology, 49, 4. szám 581 (1996)]. A receptoroknak második típusát a G fehérjéhez kapcsolódó, vagy második messengerhez kapcsolódó „metabotropikus” ingerlő aminosav receptorok képezik. Ezen második receptor típus különböző második messenger rendszerekhez kapcsolódik, ami fokozott foszfoinozítid hidrolízist, a foszfolipáz D aktiválódását idézi elő, vagy a cAMP képződést fokozza vagy csökkenti, továbbá az ioncsatorna funkcióját megváltoztatja [Schoepp és Conn, Trends in Pharmacol. Sci., 14, 13 (1993)]. Mindkét típusú ingerlő aminosav receptor nemcsak mediálja a normális szinaptikus transzmissziót az ingerlési útvonal mellett, de részt vesz a fejlődés és az egész élet során a szinaptikus kapcsolatok módosításában [Schoepp, Bockaert és Sladeczek, Trends

in Pharmacol. Sci., 11, 508 (1990); McDonald and Johnson, Brain Research Reviews, 15, 41 (1990)].

Az ingerlő (excitátoros) aminosav receptorok túlzott mértékű és nem megfelelő stimulálása neuronális sejtkárosodáshoz, valamint az ingerlési toxicitásként (excitotoxicitásként) is ismert mechanizmushoz vezet. Ezen folyamatról feltételezik, hogy számos neurológiai rendellenesség és állapot neuronális degenerációját mediálja. Ezen neuronális degeneráció következményei miatt a degeneratív neurológiai folyamatok enyhítése fontos terápiás cél. Például az ingerlő aminosav receptorok ingerlési toxicitása számos neurológiai rendellenesség kialakulását idézheti elő, ide értve a szív bypass műtéti beavatkozás és átültetés után fellépő agyi deficitet, a sztrókot, agyi ischémiát, a trauma vagy gyulladás nyomás fellépő gerinc-agy károsodást, a születés körüli oxigénhiányt, szíveállást és hipoglicémia által előidézett neuronális károsodásokat. Ezen túlmenően az ingerlési toxicitás szerepet játszik olyan krónikus neurodegeneratív állapotok kialakulásánál, mint az Alzheimer betegség, Huntington Chorea, öröklött ataxia, AIDS által előidézett dementia, izom-sorvadásos laterális sclerosis, spontán vagy kábítószer hatására fellépő Parkinson-féle betegség, valamint szemkárosodások és retina megbetegedés. Az ingerlési toxicitással kapcsolatos egyéb neurológiai rendellenességek és/vagy glutamát diszfunkció hatására fellépő rendellenességek közül megemlíthetők az izomgörcsök, ide értve a tremorokat, kábítószer toleranciát és az elvonásnál fellépő rendellenességeket, továbbá itt említhető az agyödéma, görcsös rendellenességek, mint epilepszia, továbbá depresszió, szorongás, valamint szorongással kapcsolatos rendellenességek, mint traumát követő stressz szindróma, retardált dyskinesia, depresszióval kapcsolatos pszichózis, skizofrénia, bipoláros rendellenesség, mánia,

kábítószer mérgezés vagy kábítószer függés [lásd az 5 446 051 és 5 670 516 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokat]. Az ingerlő (excitátoros) aminosav receptor antagonisták eredményesek lehetnek analgetikus szerként való alkalmazásra, továbbá a fejfájás különböző formáinak kezelésére vagy megelőzésére, ide értve a kétoldali fejfájást, feszültségtípusú fejfájást és a krónikus napi fejfájást. A WO 98/45720 számú nemzetközi közrebocsátási iratban beszámolnak arról, hogy az ingerlő aminosav receptorok ingerlési toxicitása szerepet játszik olyan akut és krónikus fájdalomállapotok kialakulásában, mint a súlyos fájdalom, kezelhetetlen fájdalom, neuropátiás fájdalom, traumát követő fájdalom és hasonlóak.

Ezen kívül ismeretes, hogy a trigeminális ganglionok és ezekkel kapcsolatos idegútvonalak összefüggésbe hozhatók a fej és arc fájdalomérzeteivel, mint a fejfájással, különösen migrénnel. Moskowitz [Cephalalgia, 12, 5-7 (1992)] feltételezi, hogy eddig ismeretlen hatáskiváltók stimulálják a trigeminális ganglionokat, amelyek viszont az agyszövetekben idegekkel átszövik az érszövetet, ami az érre ható neuropeptidek kibocsátását idézi elő az érrendszer ideghálójához tartozó axonokból. Ezen neuropeptidek számos elváltozást idéznek elő, amelyek az agyhártya neurogén gyulladásához vezetnek, aminek következtében fájdalom lép fel. Ezen neurogén gyulladás szumatripánnal blokkolható olyan dózisokban, mint amelyet humán betegeknél az akut migrén kezelésére alkalmaznak. Azonban a szumatripán ezen dózisainak beadása kontraindikált a szumatripán érösszehúzó tulajdonságai miatt [MacIntyre, P. D. és munkatársai, British Journal of Clinical Pharmacology, 34, 541-546 (1992); Chester, A. H. és munkatársai, Cardiovascular Research, 24, 932-937 (1990); Conner, H. E. és munkatársai, European Journal of Pharmacology, 161 (91-94 (1990))]. Újabban beszámoltak arról, hogy az ionotróp

glutamát receptorok mind az öt kainát altípusa expresszálódik a patkánytól származó trigeminális ganglion neuronokon, különösen nagy koncentrációban észlelték a GluR₅ és KA2 jelenlétét [Sahara és munkatársai, The Journal of Neuroscience, 17(17), 6611 (1997)]. A migrén még olyan neurológiai rendellenesség, ami kapcsolatban állhat a glutamát receptor ingerlési toxicitásával.

Feltételezik ezért, hogy a fent említett rendellenességek kezelhetők vagy megelőzhetők és/vagy csökkenthetők ezen rendellenességekkel kapcsolatos neurológiai károsodások, amennyiben a betegek neuroprotektív szereket, mint ingerlő (excitátoros) aminosav receptor antagonistákat kapnak. Így például különböző tanulmányokban bemutatták, hogy az AMPA receptor antagonisták neuroprotektív hatást fejtenek ki fokális és globális ischemiás modelleknél. A kompetitív AMPA receptor antagonistáról az NBQX-ről (2,3-dihidroxi-6-nitro-7-szulfamoiil-benzo[f]-kinoxalinról) megállapították, hogy eredményesen adható a globális és fokális ischemiás károsodások enyhítésére [Sheardown és munkatársai, Science, 247, 571 (1990); Buchan és munkatársai, Neuroreport, 2, 473 (1991); Le Peillet és munkatársai, Brain Research, 571, 115 (1992)]. A nem-kompetitív AMPA receptor antagonistáról, mint a GKYI 52466 jelzésű vegyületről megállapították, hogy hatásosan szerepel neuroprotektív szerként patkány globális ischemia modelleknél [LaPeillet és munkatársai, Brain Research, 571, 115 (1992)]. Az 590789A1 számú európai szabadalmi bejelentés közrebocsátási iratában, valamint az 5 446 051 és 5 670 516 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban néhány dekahidroizo-kinolin származékot mutatnak be, amelyekről megállapították, hogy AMPA receptor antagonisták és eredményesen alkalmazhatók számos rendellenesség és állapot kezelésére, ide értve a fájdalmat és a migrénes fejfájást. A WO

98/45270 számú nemzetközi közrebocsátási iratban néhány dekahidroizokinolin származékot mutatnak be, mint az iGluR₅ receptor szelektív antagonistáját, e vegyületekről megállapítják, hogy eredményesen adhatók különböző fájdalom, így a súlyos, krónikus, kezelhetetlen és neuropátiás fájdalom kezelésére.

Találmányunk keretein belül új vegyületeket mutatunk be, amelyek az iGluR₅ receptor altípus szelektív antagonistái és ezért eredményesen adhatók a fentiekben tárgyalt neurológiai rendellenességek és neurodegeneratív betegségek kezelésére. Ezen szelektív antagonisták régóta észlelt hiányt pótolhatnak és várhatóan eredményesen alkalmazhatók neurológiai rendellenességek kezelésére anélkül, hogy nemkívántos mellékhatásokkal kellene számolni. Ily módon a neurológiai rendellenességek és neurodegeneratív betegségek kezelése a találmány szerinti megoldásokkal tovább javítható.

A találmány összefoglalása

A találmány tárgyát az (I) képletű vegyület vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója vagy prekursorja képezi. A találmány előnyös megoldását képezik az (Ia) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sói, ahol a képletben

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-20 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 1-6 szénatomos alkil)-aril-, (1-6 szénatomos alkil)-(3-10 szénatomos cikloalkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-N,N-(1-6 szénatomos dialkil)-amin-, (1-6 szénatomos alkil)-pirrolidin-, (1-6 szénatomos alkil)-piperidin- vagy (1-6 szénatomos alkil)-morfolin-csoport, azzal a feltétellel, hogy R¹ és R² közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő.

A találmány különösen előnyös megoldását képezik az (I) vagy (Ia) képletű vegyületek D-(-)-mandulasavsói, ahol az (I) és (Ia) képletek jelentése a fentiekben megadottal azonos.

A találmány egy másik megoldása szerint a találmány tárgyát képezi egy eljárás is neurológiai rendellenességek vagy neurodegeneratív állapotok kezelésére vagy megelőzésére, ahol a kezelés során a betegnek, akinek erre szüksége van, hatásos mennyiségben (I) képletű vegyületet vagy (Ia) általános képletű vegyületet vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk. Ezen neurológiai rendellenességek vagy neurodegeneratív állapotok közül példaként említhetők a szív bypass műtétet és átültetést követő agyműködési deficitek; sztrók; agyi ischemia; trauma után fellépő vagy gyulladásból származó gerincagy sérülések; születés körüli hypoxia; szív-leállás; hipoglicémiás neuronális károsodás; Alzheimer-féle betegség; Huntington-féle Chorea; öröklött mozgás-rendezettségi zavar; AIDS által előidézett dementia; izomsorvadásos laterális sclerosis; spontán vagy kábítószer által előidézett Parkinson-féle betegség; szemkárosodás és recehártya bántalom; izomgörcs, ideértve az izomremegést is; kábítószer tolerancia és elvonási jelenségek; agyödéma; görcsös rendellenességek, ideértve az epilepsziát; depresszió; szorongás és szorongással kapcsolatos rendellenességek, mint traumát követő stressz-szindróma; retardált mozgászavar; pszichózissal kapcsolatos depresszió; skizofrénia; bipoláros rendellenesség; mánia; kábítószer mérgezés vagy kábítószer függés; fejfájás, ideértve a kétoldali fejfájást, a feszültségérzéssel járó fejfájást, krónikus napi fejfájást; migrén; akut és krónikus fájdalomállapotok, ideértve a súlyos fájdalmat, kezelhetetlen fájdalmat, neuropátiás fájdalmat és a traumát követő fájdalmat.

A találmány szerinti eljárás különösen előnyösen alkalmazható migrén kezelésére vagy megelőzésére, aholis a betegnek, akinek erre szüksége van, hatásos mennyiségben (I) vagy (Ia) képletű vegyületet vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóját adjuk.

Még specifikusabban, a találmány szerinti eljárásnál a migrén kezelésére vagy megelőzésére a kezelt betegnek, akinek erre szükséges van, hatásos mennyiségben az (I) vagy (Ia) képletű vegyületek D-(-)-mandulasavsóját adjuk.

A találmány tárgyát képezi az (Ia) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás is, amelynek során (2) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos, Pg jelentése megfelelő nitrogén védőcsoport, továbbá LgO jelentése megfelelő kilépő csoport, alkalmas oldószerben megfelelő bázissal kezelünk, majd az elegyhez (3) általános képletű vegyületet adunk, ahol a képletben R^1 jelentése a fentiekben megadottal azonos, majd oxidációt végzünk és az így nyert (5) általános képletű vegyületet halogénezzük, végül a nitrogén védőcsoportot eltávolítjuk.

Ezen túlmenően a találmány tárgyához tartoznak az (I) és/vagy (Ia) általános képletű vegyületet vagy e vegyületek gyógyászatilag megfelelő sóit és hidrátjait tartalmazó gyógyászati készítmények, amelyek eredményesen alkalmazhatók neurológiai rendellenességek vagy neurodegeneratív állapotok kezelésére; a találmány szerinti gyógyászati készítmények hatóanyagként (I) képletű vagy (Ia) általános képletű vegyületet tartalmaznak gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal, hígítószerrel vagy segédanyaggal elegyítve. A találmány tárgyához tartoznak ezen kívül az új közbenső termékek is, valamint eljárás az (I) képletű és (Ia) képletű vegyületek előállítására.

Még közelebbről, a találmány szerinti megoldáshoz tartoznak olyan gyógyászati készítmények, amelyek migrén kezelésére vagy megelőzésére adhatók; ezen készítmények hatóanyagként az (I) képletű vegyület vagy (Ia) általános képletű vegyület D-(-)-mandulasav sóját tartalmazzák egy vagy több gyógyászatiilag megfelelő vivőanyaggal, hígítószerrel vagy segédanyaggal elegyítve.

A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) vagy (Ia) általános képletű vegyületek alkalmazása neurológiai rendellenességek vagy neurodegeneratív állapotok kezelésére adható gyógyászati készítmények előállítására.

Még közelebbről, a találmány tárgyához tartozik az (I) képletű vegyület vagy (Ia) általános képletű vegyületek alkalmazása migrén kezelésére vagy megelőzésére adható gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány részletes ismertetése

A találmány szerinti vegyületek és ezek gyógyászatiilag megfelelő sói, prekursorjai, valamint e vegyületeket tartalmazó készítmények szelektív iGluR₅ receptor antagonistaként viselkednek.

A találmány tárgyához tartozik ezen kívül egy eljárás is neurológiai rendellenességek vagy neurodegeneratív állapotok kezelésére. Közelebbről, a találmány szerinti eljárás alkalmas a migrén kezelésére, ami egy speciális mechanizmus segítségével, a neurogén agykéreg fehérje kilépésének gátlásával igazolható. Migrénben szenvedő személyt az iGluR₅ receptorral szemben szelektív antagonistát tartalmazó készítménnyel vagy vegyülettel kezelve a migrént mediáló neurogén kilépés gátolható anélkül, hogy jelentkezne a szumatriptán erősszehúzó mellékhatása.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti eljáráshoz alkalmazható vegyületek prekursor tartalmú készítmények formájában is készülhet-

nek. A leírásban szereplő „prekurzor” kifejezés szerkezetileg módosított (I) képletű vegyületre vonatkozik, ami in vivo körülmények között, például hidrolitikus, oxidatív, redukzív vagy enzimatis felszakítás hatására az (I) képletű vegyületet (így például a hatóanyag karbonsav vagy dikarbonsav alakját) adja le. Ezen prekursorok képezhetők a -COOH csoportot tartalmazó (I) képletű vegyületből például metabolikusan labilis észter vagy diészter származék formájában. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy mindezen prekursorok, így az (I) képletű vegyület metabolikusan labilis észter vagy diészter származékai is mind a találmány oltalmi körébe tartoznak. Minden esetben a leírásban ismertetett vegyületeket alkalmazhatjuk prekursorok formájában is; gyakran előnyös a vegyületeket prekuzorként alkalmazni, ezek mind „a vegyületek” kifejezés alá tartoznak. Az előnyös prekuzorokhoz tartoznak az (I) képletű vegyület diészter származékai. A prekuzorok előállítás és kiválasztása a szakember számára jól ismert művelet.

Közelebbről, az (I) képletű vegyület prekuzorjaira példaként mutatjuk be az (Ia) általános képlet alá tartozó vegyületeket, amelyek a találmány oltalmi körébe tartoznak, ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-20 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, (1-6 szénatomos alkil)-aril-, (1-6 szénatomos alkil)-(3-10 szénatomos cikloalkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-N,N-(1-6 szénatomos dialkil)-amin-, (1-6 szénatomos alkil)-pirrolidin-, (1-6 szénatomos alkil)-piperidin- vagy (1-6 szénatomos alkil)-morfolin-csoport, azzal a feltétellel, hogy R^1 és R^2 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő;

az oltalmi körbe tartoznak az (Ia) képletű vegyületek gyógyászatiilag megfelelő sói is.

Hangsúlyozni kívánjuk, hogy jelen találmány szerinti szelektív iGluR₅ receptor antagonisták gyógyászatilag megfelelő sók formájában is képződhetnek, így ezek is a találmány oltalmi körébe tartoznak. A „gyógyászatilag megfelelő só” kifejezés jelen találmányhoz tartozó vagy a találmány szerinti megoldáshoz alkalmazott vegyületek olyan sóit jelöli, amelyek az élő szervezetekben lényegében nem toxikusak. A gyógyászatilag megfelelő sókhoz tartoznak azon sók, amelyeket a jelen találmány szerinti vegyületekből állítunk elő, ezeket gyógyászatilag megfelelő szervesetlen vagy szerves savval vagy szerves vagy szervesetlen bázissal reagáltatva. Ezen sókat savaddíciós és bázisaddíciós sóként ismertek.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy jelen találmány szerinti vegyületek legtöbbje vagy mindegyike képes só képzésére, általában a hatóanyagokat só formájában alkalmazzuk, minthogy gyakorta ezek könnyebben kristályosíthatók és tisztíthatók, mint a szabad bázisok. Gyakran előnyösebb a hatóanyagokat só formájában alkalmazni; a vegyületek megnevezésébe belefoglaltaknak a gyógyászatilag megfelelő sók is.

A savaddíciós sók képzéséhez általában alkalmazott savakhoz tartozik a só-sav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, kénsav, foszforsav és hasonló, továbbá szerves savak, mint p-toluolszulfonsav, mandulasav, 1,5-naftalin-diszulfonsav, metánszulfonsav, oxálsav, p-bróm-fenil-szulfonsav, karbonsav, borostyánkősav, citromsav, benzoésav, ecetsav és hasonló. A gyógyászatilag megfelelő sókra példaként említhetők a szulfát, piroszulfát, biszulfát, szulfít, biszulfít, foszfát, monohidrogén-foszfát, dihidrogén-foszfát, metafoszfát, pirofoszfát, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanóát, kaprilát, akrilát, formát, hidroklorid, dihidroklorid, izobutirát, kaproát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, szukcinát, szuberát,



szebakát, fumarát, maleát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, klór-benzoát, metil-benzoát, hidroxibenzoát, metoxibenzoát, ftalát, xilolszulfonát, fenil-acetát, fenil-propionát, fenil-butirát, citrát, laktát, α -hidroxibutirát, glikolát, tartarát, metánszulfonát, propánszulfonát, naftalin-1-szulfonát, naftalin-2-szulfonát, mandelát, napadiszilát sók és hasonlóak. A gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sók közül előnyösek a hidroklorid- és hidrogén-bromidsók, valamint a D-(-)-mandulasavval, 1,5-naftalin-diszulfonsavval, maleinsavval és metánszulfonsavval képzett sók.

A bázisaddíciós sókhoz tartoznak a szerves bázisokkal, így ammóniummal vagy alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidokkal, -karbonátokkal, -hidrogén-karbonátokkal és hasonlókkal készült sók. A találmány szerinti sók előállításához eredményesen alkalmazható bázisokhoz tartoznak az alábbiak: nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, ammónium-hidroxid, kálium-karbonát, nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, kálium-hidrogén-karbonát, kalcium-hidroxid, kalcium-karbonát és hasonlóak. Különösen előnyösek a kálium- és nátriumsók. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a találmány szerinti sók bármelyikében jelenlévő ellenion nem játszik döntő szerepet, amennyiben a só egészében véve gyógyászatilag megfelelő és az ellenion nem viszi át a sóra nemkívánatos tulajdonságokat. Nyilvánvaló, hogy a sók hidrat formájában is képződhetnek.

A leírásban szereplő „sztereoizomer” kifejezés olyan vegyületekre vonatkozik, amelyek azonos atomokból azonos kötésekkel épülnek fel azzal az eltéréssel, hogy a vegyületek háromdimenziós szerkezete egymással nem felcserélhető. A háromdimenziós szerkezetet konfigurációnak nevezzük. A leírásban szereplő

„enantiomer” kifejezés két sztereoizomerre vonatkozik, ahol a molekulák egymást át nem fedő tükörképei. A „királis központ” kifejezés olyan szénatomra vonatkozik, amelyhez négy egymástól eltérő csoport kapcsolódik. A leírásban szereplő „diasztereomerek” kifejezés olyan sztereoizomereket jelöl, amelyek nem enantiomerek. Ezen túlmenően, egy adott királis centrumhoz tartozó, egymástól eltérő szerkezetű két diasztereomert a leírásban „epimerekként” is nevezünk. A „racemát”, „racém elegy” „racém módosulat” azonos arányban jelenlévő enantiomerek elegyére vonatkozik.

A leírásban szereplő „enantiomerben feldúsított” kifejezés azt jelenti, hogy az egyik enantiomer mennyisége megnövekszik a másik enantiomer mennyiségéhez viszonyítva. Az enantiomer feldúsulás kifejezésére általában alkalmazott módszer az „enantiomer felesleg” kifejezés és az „ee” jelzőszám alkalmazása, amit az alábbi egyenlettel számíthatunk ki:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100,$$

ahol E^1 értéke az első enantiomer mennyisége, E^2 értéke pedig a másik enantiomer mennyiségét jelöli. Így amennyiben a két enantiomer aránya az induláskor 50:50, mintahogy az egy racém elegynél szokásos, és az enantiomer bedúsítása során a komponensek végső aránya 50:30, úgy az ee értéke az első enantiomerre nézve 25 % lesz. Amennyiben a végtermékben az enantiomerek aránya 90:10, úgy az első enantiomerrel vonatkozó ee érték 80 % lesz. Előnyös, ha az ee értéke 90 % felett van, még előnyösebb, ha az ee értéke 95 % felett van, legelőnyösebb, ha az ee értéke 99 % feletti. Az enantiomer bedúsítás eredményét a szakember standard mű-

veletekkel határozhatja meg, így gázkromatográfia vagy nagyteljesítményű folyadékkromatográfia segítségével királis oszlopot használva. Az enantiomerpár szétválasztásához szükséges megfelelő királis oszlop, eluens és körülmények megválasztása a szakember szokásos ismereteihez tartozik. Ezen túlmenően az (I) képletű vegyületek vagy (Ia) általános képletű vegyületek enantiomerjeinek rezolválása elvégezhető a szakember számára jól ismert standard műveletekkel a szakirodalomban ismertetett módszerek szerint is [Jacques, J. és munkatársai, „Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley and Sons, Inc., (1981)].

A találmány szerinti vegyületekben egy vagy több királis központ van jelen, így e vegyületek különféle sztereoizomer konfigurációban képződhetnek. Ezen királis központok következtében a találmány szerinti vegyületek racemátok, enantiomer elegyek és különálló enantiomerek, továbbá diasztereomerek és diasztereomer elegyek formájában képződhetnek. Mindezen racemátok, enantiomerek és diasztereomerek a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A leírásban szerelő „R” és „S” megjelölést a szerves kémiában a királis központok speciális konfigurációjának jelölésére szolgál. Az „R” (rektus) jelzés a királis központ olyan konfigurációjára vonatkozik, ahol a csoport prioritás (a legmagasabb a legalacsonyabb előttihez viszonyítva) az óra járása szerinti elhelyezkedést jelenti, amennyiben a legalacsonyabb prioritási csoport felé néző kötést szemléljük. Az „S” (sinister) jelzés a királis központ olyan konfigurációját jelzi, amely a csoport prioritásoknak az óra járásával ellentétes viszonyát mutatja (a legmagasabb prioritású az utolsó előtti legalsóhoz viszonyítva) amennyiben a legalacsonyabb prioritású csoport felé irányuló kötést vesszük figyelembe. A csoport prioritás a csoportok atomszáma alapján van meghatározva (csökkenő atomszámok felé halad-

va). A prioritások listájával és a sztereokémiával a szakirodalom részletesen foglalkozik [Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (Fletcher, J. H. és munkatársai szerkesztők, 103-120. oldalak (1974)].

Az (I) képletű és (Ia) általános képletű vegyületek sztereoizomerjei és enantiomerjei a szakember számára jól ismert módszerekkel állíthatók elő [lásd például Eliel és Wilen „Stereochemistry of Organic Compounds”, (A szerves vegyületek sztereokémiája) John Wiley & Sons, Inc., 7. fejezet „Sztereoizomerek elkülönítése, rezolválás és racém elegy képzése (1994); továbbá Collet és Wilen, „Enantiomers, Racemates, Resolutions” John Wiley & Sons, Inc. (1981)]. Így például speciális sztereoizomerek és enantiomerek előállítása történhet sztereospecifikus előállítással, ahol a kiindulási vegyület enantiomeriai és geometriai szempontból tiszta oldatot képez, vagy az enantomeria és geometria szempontjából be van dúsítva. Ezen túlmenően a sztereoizomerek és enantiomerek rezolválhatók és elkülöníthetők olyan ismert módszerekkel, mint kromatográfiával, ahol királis állófázisokat alkalmaznak, vagy enzimatis rezolválással vagy frakcionált átkristályosítással, ahol különböző reagensekkel addíciós sókat képeznek.

A leírásban szereplő „Pg” kifejezés megfelelő nitrogén védőcsoportot jelöl. A megfelelő nitrogén védőcsoportok közül például alkalmazhatók olyan csoportok, amelyek képesek a nitrogénatomot tartalmazó csoportot védeni vagy a szintetikus előállítási művelet alatt a nemkívánatos reakciókkal szemben blokkolni. A megfelelő nitrogén védőcsoport megválasztása függ az elvégzendő reakciólépésekben szereplő körülményektől; a védőcsoport megválasztása a szakember ismereteihez tartozik. Az általában alkalmazott nitrogén védőcsoportokat a szakirodalomban részletesen ismertetik [Greene, „Protective Groups in Organic Synthesis”, John

Wiley & Sons, New York (1981)]. A megfelelő nitrogén védőcsoportokhoz tartoznak az acilcsoportok, mint formil-, acetil-, propionil-, pivaloil-, terc-butil-acetil-, 2-klór-acetil-, 2-bróm-acetil-, trifluor-acetil-, triklór-acetil-, ftalil-, o-nitro-fenoxi-acetil-, α -klór-butiril-, benzoil-, 4-klór-benzoil-, 4-bróm-benzoil-, 4-nitro-benzoil-csoport és hasonló; alkalmazhatók erre a célra szulfonilcsoportok, mint benzolszulfonil-, p-toluolszulfonil-csoport és hasonló; karbamátképző csoportok mint benzil-oxi-karbonil-, p-klór-benzil-oxi-karbonil-, p-metoxi-benzil-oxi-karbonil-, p-nitro-benzil-oxi-karbonil-, 2-nitro-benzil-oxi-karbonil-, p-bróm-benzil-oxi-karbonil-, 3,4-dimetoxi-benzil-oxi-karbonil-, 3,5-dimetoxi-benzil-oxi-karbonil-, 2,4-dimetoxi-benzil-oxi-karbonil-, 4-metoxi-benzil-oxi-karbonil-, 2-nitro-4,5-dimetoxi-benzil-oxi-karbonil-, 3,4,5-trimetoxi-benzil-oxi-karbonil-, 1-(p-bifenilil)-1-metil-etoxi-karbonil-, α,α -dimetil-3,5-dimetoxi-benzil-oxi-karbonil-, benzhidril-oxi-karbonil-, terc-butil-oxi-karbonil-, diizopropil-metoxi-karbonil-, izopropil-oxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, metoxi-karbonil-, allil-oxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, fenoxi-karbonil-, 4-nitro-fenoxi-karbonil-, fluorenil-9-metoxi-karbonil-, ciklopentil-oxi-karbonil-, adamantil-oxi-karbonil-, ciklohexil-oxi-karbonil-, fenil-tio-karbonil-csoport és hasonló; alkilcsoportok, mint benzil-, trifenil-metil-, benzil-oxi-metil-csoport és hasonló; szililcsoportok, mint trimetil-szilil-csoport és hasonló. A nitrogén védőcsoportok közül előnyösen alkalmazhatók a formil-, acetil-, metoxi-karbonil-, benzoil-, pivaloil-, terc-butil-acetil-, fenil-szulfonil-, benzil-, terc-butil-oxi-karbonil- (Boc) és benzil-oxi-karbonil-csoport (Cbz).

A leírásban szereplő „1-4 szénatomos alkil” kifejezés egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos egyértékű telített alifás láncot jelöl, a korlátozás szándéka

nélkül ezek közül megemlíjtük a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, -csoportot és hasonlókat.

A leírásban szereplő „1-6 szénatomos alkil” kifejezés 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű telített alifás láncot jelöl, ezek közül megemlíjtük a korlátozás szándéka nélkül a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, terc-butil-, n-pentil-, n-hexil-csoportot és hasonlókat.

A leírásban szereplő „1-10 szénatomos alkil” kifejezés 1-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű telített alifás láncot jelöl, ezekhez tartozik a korlátozás szándéka nélkül említve a metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, hexil-, 2,3-dimetil-2-butil-, heptil-, 2,2-dimetil-3-pentil-, 2-metil-2-hexil-, oktil-, 4-metil-3-heptil-csoport és hasonlókat.

A leírásban szereplő „1-20 szénatomos alkil” kifejezés 1-20 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű telített alifás láncot jelent, ide tartoznak a korlátozás szándéka nélkül említve a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, hexil-, 3-metil-pentil-, 2-etil-butil-, n-heptil-, n-oktil-, n-nonil-, n-decil-, n-undecil-, n-dodecil-, n-tridecil-, n-tetradecil-, n-pentadecil-, n-hexadecil-, n-heptadecil-, n-nonadecil-, n-eiklozil-csoport és hasonlókat. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy az „1-4 szénatomos alkil”, „1-6 szénatomos alkil” és „1-10 szénatomos alkil” kifejezések az „1-20 szénatomos alkil” kifejezésbe beletartoznak.

A leírásban szereplő „Me”, „Et”, „Pr”, „iPr”, „Bu” és „terc-Bu” megjelölés metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- és terc-butil-csoportot jelent.

A leírásban szereplő „1-4 szénatomos alkoxi” megjelölés olyan oxigénatomra vonatkozik, amely 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű, telített

alifás láncot hordoz, ide tartozik például a metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-csoport és hasonló.

A leírásban szereplő „1-6 szénatomos alkoxi” megjelölés olyan oxigénatomot jelent, amely 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű, telített alifás láncot hordoz, ide tartozik például a metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, n-pentoxi-, n-hexoxi-csoport és hasonló.

A leírásban szereplő „(1-6 szénatomos alkil)-(1-6 szénatomos alkoxi)” megjelölés 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű, telített alifás láncot jelent, ahol az alifás lánchoz 1-6 szénatomos alkoxicsoporthoz kapcsolódik.

A leírásban szereplő „halo”, „halogenid” vagy „Hal” kifejezések ha csak más-ként nincs meghatározva, klóratomot, brómatomot, jódatomot vagy fluoratomot jelentenek.

A leírásban alkalmazott „2-6 szénatomos alkenil” kifejezés 2-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű, telítetlen alifás láncot jelöl. A tipikus 2-6 szénatomos alkenilcsoportokhoz tartozik például az etenil-, (vinilcsoportként is ismert), 1-metil-etenil-, 1-metil-1-propenil-, 1-butenil-, 1-hexenil-, 2-metil-2-propenil-, 1-propenil-, 2-propenil-, 2-butenil-, 2-pentenil-csoport és hasonló.

A leírásban szereplő „aril” kifejezés egy vagy több kondenzált vagy nem kondenzált fenilgyűrűt tartalmazó egyértékű karbociklusos csoportot jelöl, ezekre példaként említhető a fenil-, 1- vagy 2-naftil-, 1,2-dihidronaftil-, 1,2,3,4-tetrahidronaftil-csoport és hasonló. A „szubsztituált aril” megjelölés egy vagy két csoporttal szubsztituált arilcsoportot jelent, ahol a szubsztituensek választhatók halogénatom, hidroxil-, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-(3-10 szénatomos cikloalkil)-, 1-6 szénatomos alkil-aril-, 1-6 szénatomos

alkoxi-karbonil-, védett karboxi-, karboxi-metil-, hidroxil-metil-, amino-, amino-metil- vagy trifluor-metil-csoport közül.

A leírásban szereplő „1-6 szénatomos alkil-aril” kifejezés 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű telített alifás láncot jelent, ahol az alifás lánchoz arilcsoport kapcsolódik. Az 1-6 szénatomos alkil-aril-csoportok közül példaként említjük meg az (A-1), (A-2), (A-3) és (A-4) képletű csoportokat és hasonlókat.

A leírásban szereplő „aril-(1-6 szénatomos alkil)” kifejezés olyan arilcsoportra vonatkozik, ahol az arilcsoporthoz 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű telített alifás lánc kapcsolódik. Az „aril-(1-6 szénatomos alkil)” kifejezésre példaként említjük meg az (Ar-1), (Ar-2), (Ar-3), valamint (Ar-4) képletű csoportokat és hasonlókat.

A leírásban szereplő „3-10 szénatomos cikloalkil” kifejezés telített szénhidrogén gyűrűs szerkezetet jelent, amely 3-10 szénatomból álló egy vagy több kondenzált vagy nem kondenzált gyűrűt tartalmaz. A 3-10 szénatomos cikloalkilcsoportok tipikus képviselőiként megemlítjük a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, valamint adamantilcsoportot és hasonlókat.

A leírásban szereplő „1-6 szénatomos alkil)-(3-10 szénatomos cikloalkil)” kifejezés 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű telített alifás láncot jelent, ahol az alifás lánchoz 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport kapcsolódik. Az „(1-6 szénatomos alkil)-(3-10 szénatomos cikloalkil)” megjelölésre példaként említjük meg a (C-1), (C-2), (C-3), (C-4), (C-5), (C-6), (C-7), (C-8), (C-9), (C-10), (C-11), (C-12), (C-13), (C-14), (C-15), (C-16), (C-17), (C-18), (C-19) vagy (C-20) képletű csoportokat és hasonlókat.

A leírásban szereplő „(1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil” kifejezés olyan karbonilcsoportot jelent, ahol ehhez 1-6 szénatomos alkilcsoport kapcsolódik egy oxigénatomon keresztül. Ezen csoportokra példaként említhető a terc-butoxi-karbonil-, metoxi-karbonil-csoport és hasonlóak.

A leírásban szereplő „heterociklusos” kifejezés 5- vagy 6 tagú gyűrűt jelent, amely 1-4 heteroatomot tartalmaz oxigénatom, kénatom és nitrogénatom közül választva. A gyűrűben lévő többi atom szénatomot képez. A gyűrű lehet telített vagy telítetlen. A heterociklusos gyűrűkre példaként említjük meg a tienil-, furil-, pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, tiazolil-, tiazolidinil-, izotiazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, triazolil-, tiadiazolil-, oxadiazolil-, tetrazolil-, piridil-, pirimidinil-, pirazinil-, piridazinil, triazinil-, imidazolil-, dihidropirimidil-, tetrahidropirimidil-, pirrolidinil-, piperidinil-, piperazinil-, pirazolidinil-, pirimidinil-, imidazolidinil-, morfolinil-, piranil-, tiomorfolinil-csoportot és hasonlókat. A „szubsztituált heterociklusos” kifejezés egy vagy két csoporttal szubsztituált heterociklusos csoportot jelent, ahol szubsztituensként választható halogénatom, hidroxil-, ciano-, nitro-, oxi-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-(3-10 szénatomos cikloalkil)-, 1-6 szénatomos alkil-aril-, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-, védett karboxil-, karboxi-metil-, hidroxil-metil-, amino-, amino-metil- vagy trifluor-metil-csoport közül.

A leírásban szereplő N,N-(1-6 szénatomos dialkil)-amin” megjelölés olyan nitrogénatomot jelent, amely két 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű, telített alifás láncsal van szubsztituálva. Az N,N-(1-6 szénatomos dialkil)-amin-csoportokhoz tartozik az -N-(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂ csoport és hasonlóak.



A leírásban szereplő „(1-6 szénatomos alkil)-N,N-(1-6 szénatomos dialkil)-amin” megjelölés olyan 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú telített alifás láncot jelent, amelyhez N,N-(1-6 szénatomos dialkil)-amin-csoport kapcsolódik. Az „(1-6 szénatomos alkil)-N,N-(1-6 szénatomos dialkil)-amin”-csoportokhoz tartoznak az alábbi csoportok: (N-1), (N-2), (N-3), (N-4), (N-5), (N-6), (N-7), (N-8), (N-9), (N-10), (N-11) és az (N-12) képletű csoport és hasonlók.

A leírásban szereplő „(1-6 szénatomos alkil)-pirrolidin” kifejezés 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű telített alifás láncot jelöl, ahol az alifás lánchoz pirrolidin gyűrű kapcsolódik. Az „(1-6 szénatomos alkil)-pirrolidin” csoportokhoz tartoznak a (P-1), (P-2), (P-3), (P-4), (P-5), (P-6) képletű csoportok és hasonlók.

A leírásban szereplő „(1-6 szénatomos alkil)-piperidin” kifejezés 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű telített alifás láncot jelöl, ahol az alifás lánchoz piperidin gyűrű kapcsolódik. Az „(1-6 szénatomos alkil)-piperidin”-csoportokhoz tartoznak a (Pi-1), (Pi-2), (Pi-3), (Pi-4), (Pi-5) vagy a (Pi-6) képletű csoportok és hasonlók.

A leírásban szereplő „(1-6 szénatomos alkil)-morfolin” megjelölés olyan 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú, egyértékű telített alifás láncot jelent, amelyhez morfolincsoport kapcsolódik. Az „(1-6 szénatomos alkil)-morfolin” kifejezésre példaként említjük az (M-1), (M-2), (M-3), (M-4), (M-5) és az (M-6) képletű csoportokat és hasonlókat.

A „” megjelölés olyan kötést jelöl, amely a lap síkjából felfelé irányul.

A „” megjelölés olyan kötést jelöl, amely a lap síkjából hátrafelé irányul

A leírásban szereplő „iGluR₅” kifejezés kainát ionotróp glutamát receptor 5-ös altípusát jelenti, ami az ingerlő (excitátoros) aminosav receptorok nagyobb osztályához tartozik.

A leírásban szereplő „migrén” kifejezés az idegrendszer olyan rendellenességét jelenti, amelyre jellemzők a visszatérő fejfájás rohamok (amit nem az agy szerkezeti rendellenessége, mint daganat vagy sztrók okoz), gyomor- és bél zavarok és egyéb lehetséges neurológiai szimptómák, mint látási torzulások. A jellegzetes migrénes fejfájások általában egy napig tartanak és rendszerint együtt járnak hányással, hányingerrel és fénykerüléssel.

A migrén krónikus állapotot vagy akut epizódot jelenthet. A leírásban alkalmazott „krónikus” kifejezés lassú előrehaladású, hosszantartó állapotot jelent. A krónikus állapotot diagnosztizálás után kezelik, a kezelés a betegség teljes időtartama alatt folytatódik. Ezzel szemben az „akut” kifejezés egy felfokozott állapotot vagy rohamot jelent, ami rövid lefutású, és amit egy javulási időszak követ. Így a migrén kezelésénél az akut események és krónikus állapotok egyaránt figyelembe vannak véve. Az akut eseménynél a találmány szerinti vegyületet a szimptómák megjelenésekor adjuk be, majd a kezelést abbahagyjuk, amikor a szimptómák eltűnnek. Mint a fentiekben említettük, a krónikus állapot kezelése a betegség egész időtartama alatt tart.

A leírásban szereplő „beteg” kifejezés emlősre vonatkozik, az emlősök közül megemlítjük az egeret, versenyegeret (Gerbillus), tengerimalacot, patkányt, kutyát és humán személyeket. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a betegek közül előnyösen humán személyeket kezelünk.

A leírásban szereplő „szelektív iGluR₅ receptor antagonista” kifejezés azon ingerlő aminosav receptor antagonistákra vonatkozik, amelyek szelektív módon kötődnek az iGluR₅ kainát receptor altípushoz az iGluR₂ AMPA receptor altípushoz viszonyítva. A találmány szerinti eljáráshoz alkalmazható szelektív iGluR₅ antagonisták előnyösen legalább 10-szer nagyobb kötési affinitást mutatnak az iGluR₅-tel szemben, mint az iGluR₂-vel szemben, még előnyösebben ez az affinitás legalább 100-szor nagyobb. A szelektív iGluR₅ receptor antagonisták könnyen hozzáférhetőek vagy előállíthatók a szakember számára az alábbi ismert módszerek szerint. Így például a WO 98/45270 számú nemzetközi közrebocsátási irat szelektív iGluR₅ receptor antagonistákat és e vegyületek előállítására alkalmas módszereket ismertet.

A leírásban szereplő „kezelní”, „kezelés” kifejezések a megadott betegség szimptómáinak enyhítését, a szimptómákat előidéző okok megszüntetését jelenti időlegesen vagy véglegesen, továbbá az adott betegségnél a szimptómák megjelenésének gátlását, lelassítását vagy a betegség előrehaladásának megfordítását vagy a szimptómák súlyosságának enyhítését jelenti. A találmány szerinti eljárás magában foglalja a terápiás és profilaktikus kezelést egyaránt.

A leírásban szereplő „hatásos mennyiség” kifejezés a vegyület azon mennyiségét vagy dózisát jelenti, amelyet a betegnek egyetlen vagy több adag formájában beadva az adott diagnózis esetében a betegnél a kívánt hatást biztosítja. A szakterületen járatos kezelőorvos ismert módszerekkel és az analóg körülmények között elért eredmények figyelembevételével könnyen meghatározza a hatásos mennyiséget. A beadandó vegyület hatásos mennyiségének vagy dózisának meghatározásánál a kezelőorvos számos tényezőt kell figyelembe vegyen, ezek közül megem-

líjtjuk a korlátozás szándéka nélkül a kezelt emlős fajtáját, méretét, korát, általános egészségi állapotát; a betegség vagy a szóban forgó migrén súlyosságát; az egyes betegeknel észlelt válaszokat; a választott vegyület típusát, a beadás módját; a beadandó készítmény biológiai hozzáférhetőségének jellemzőit, a választott kezelési rendet; az egyidejűleg adott egyéb gyógyszereket, és egyéb, a kezelést érintő körülményeket.

A találmány szerinti kezelési eljárásnál a beadandó vegyület tipikus napi dózisa mintegy 0,01 mg/kg és mintegy 100 mg/kg között van. Előnyösen a napi dózis mintegy 0,05 mg/kg és mintegy 50 mg/kg közötti, még előnyösebben mintegy 0,1 mg/kg és mintegy 25 mg/kg közötti.

A találmány szerinti vegyületek esetében a kezelés előnyös módja az orális beadás, a vegyületeket adhatjuk önmagukban vagy olyan vegyületekkel kombinálva, amelyek szelektív iGluR₅ receptor antagonistaként viselkednek. Az orális beadás azonban nem az egyetlen beadási mód és nem is az egyetlen előnyös beadási út. Az egyéb előnyös beadási módokhoz tartozik a transzdermális, percután, intravénás, intramuszkuláris, intranazális, bukkális vagy intrarektális beadási mód. Amennyiben a szelektív iGluR₅ receptor antagonistát egy további vegyülettel kombinálva adjuk be, úgy a beadandó vegyületek egyikét adhatjuk az egyik úton, így például orálisan, miközben a másikat transzdermálisan, percután, intravénásan, intramuszkulárisan, intranazálisan, pulmonárisan, bukkálisan vagy intrarektális úton adjuk az adott körülményektől függően. A beadás útja tetszés szerint változtatható, figyelembe véve a beadott vegyület fizikai tulajdonságait, valamint a kezelt beteg és a kezelő személy igényeit.

A találmány szerinti megoldásnál alkalmazott vegyületek adhatók gyógyászati készítmények formájában, így a találmány fontos megoldását képezik az (I) képletű vagy (Ia) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények. Ezen készítmények előállíthatók bármely gyógyászatiilag megfelelő fizikai alakban, különösen előnyösek az orálisan beadható gyógyászati készítmények. Ezen gyógyászati készítmények hatóanyagként hatásos mennyiségben (I) képletű vegyületet vagy (Ia) általános képlet alá tartozó vegyületet tartalmaznak, ide értve e vegyületek gyógyászatiilag megfelelő sóit, prekursorjait és hidrátjait is, a hatóanyag hatásos mennyisége a beadandó vegyület napi dózisára vonatkozik. Mindegyik dózisegység tartalmazhatja a beadandó vegyület napi adagját vagy a napi adagnak egy részletét, így a dózis felét vagy egyharmadát. A dózisegységben lévő vegyület mennyisége függ a kezeléshez választott adott vegyület típusától és egyéb tényezőktől, mint a kezelt betegség indikációjától. A találmány szerinti gyógyászati készítményeket oly módon készítjük el, hogy ezek a hatóanyagot gyorsan vagy tartós hatóanyagleadás formájában vagy késleltetve adják le, miután jól ismert módszerrel a kezelt betegnek a készítmény beadása megtörtént.

A készítményeket előnyösen dózisegységek formájában állítjuk elő, mindegyik dózis mintegy 1 és mintegy 500 mg közötti mennyiségben tartalmazza az egyes vegyületeket, vagy pedig a dózisegységben előnyösen mintegy 5 és mintegy 300 mg közötti mennyiség van jelen (így például 25 mg). A „dózisegység alak” kifejezés a betegnek szánt adag fizikailag elkülönített egységét jelenti, ahol mindegyik egység előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz a kívánt terápiás hatás biztosítására és ahol a dózisegységben gyógyászatiilag megfelelő vivőanyag, hígítószer vagy segédanyag van jelen.

A gyógyászati készítményekben lévő közömbös komponensek kiválasztása és a készítmények előállítása szokásos módon történik. A készítmények előállítása a gyógyszertechnológiában általában alkalmazott módszerekkel végezhető. Bármely általában alkalmazott készítménytípus figyelembe jöhet, ide értve a tablettákat, szopogatóra szánt tablettákat, kapszulákat, oldatokat, parenterális oldatokat, intranazális spray-ket vagy porokat, pasztillákat, kúpokat, transzdermális tapaszokat és kúpokat. Általában a készítmények mintegy 0,5 és mintegy 50 % hatóanyagot tartalmaznak függően a választott dózistól, valamint az előállítandó készítmény típusától. A hatóanyag mennyiségét célszerűen a „hatásos mennyiség”-gel azonos adagként állapítjuk meg, ami a vegyület azon mennyiségét jelenti, ami a kezelendő beteg szempontjából a kívánt hatást biztosítja. A találmány szerinti megoldásnál alkalmazott vegyületek hatása nem függ a készítmény típusától, így a készítmények kiválasztásánál és elkészítésénél kizárólag a célszerűséget és gazdaságosságot kell figyelembe venni.

A kapszulák előállításánál úgy járunk el, hogy a hatóanyagot megfelelő hígítószerrel és töltőanyaggal elegyítjük, majd az elegy megfelelő mennyiségét a kapszulákba töltjük. Hígítószerként általában alkalmazhatók közömbös elporított anyagok, így keményítők, por alakú cellulóz, különösen kristályos és mikrokristályos cellulóz, cukrok, mint fruktóz, mannit és szacharóz, gabonalisztek és étkezésre alkalmas egyéb hasonló porok.

A tabletták előállíthatók direkt préssel, nedves granulálással vagy száraz granulálással. A tabletták készítéséhez a hatóanyag mellett általában alkalmazhatók hígítószer, megkötő szerek, csúsztatószer és szétesést elősegítő szerek. A tipikus hígítószerhez tartoznak például a különböző típusú keményítők, laktóz,

mannit, kaolin, kalcium-foszfát vagy szulfát, szervesetlen sók, mint nátrium-klorid és elporított cukor. Az elporított cellulóz származékok szintén eredményesen alkalmazhatók. A tablettákhoz megkötő szerként általában olyan anyagok alkalmazhatók, mint keményítő, zselatin és cukrok, mint például laktóz, fruktóz, glükóz és hasonlóak. Eredményesen alkalmazhatók a természetes és szintetikus gumik, ide értve az akáciát, alginátokat, metil-cellulózt, poli(vinil-pirrolidin)t és hasonlókat. Megkötő szerként használható polietilén-glikol, etil-cellulóz és különböző viaszok is.

A tablettákat gyakran cukorbevonattal látják el a megfelelő íz és a lezárás biztosítására. A hatóanyagok elkészíthetők szopogatható tabletták formájában, nagymennyiségű kellemes ízű anyagokat, mint mannitot alkalmazva a készítményekben jól ismert módszer szerint. Újabban gyakran állítanak elő instans oldékonyságú tablettá alakú készítményeket abból a célból, hogy a kezelt beteg bevegye az előírt dózist és elkerüljék a szilárd anyag lenyelésével járó nehézségeket, ami némely beteg esetében akadályt képezhet.

A tabletta készítésnél gyakran szükséges csúsztatószer alkalmazni abból a célból, hogy meggátolható legyen a tablettának és a sajtolószerszám felső részének a matricához való tapadása. Csúsztatószerként alkalmazhatók síkosító anyagok, mint talkum, magnézium- és kalcium-sztearát, sztearinsav és hidrogénezett növényi olajok.

A tabletták szétesését elősegítő szerek nedvesség hatására megduzzadnak, így a tabletták feltörnek és a hatóanyag felszabadul. Szétesést elősegítő szerként alkalmazhatók keményítők, agyagok, cellulózok, alginok és gumik. Közelebbről, erre a célra használható például kukorica- és burgonyakeményítő, metil-cellulóz, agar, bentonit, facellulóz, elporított természetes szivacs, kationcserélő gyanták, alginok, alginsav,

guargumi, citrus gyümölcsök pépje és karboxi-metil-cellulóz, valamint nátrium-lauril-szulfát.

Gyakran alkalmazhatók enterális készítmények a hatóanyagnak a gyomor erősen savas közegétől való védelmére. Ezen készítmények előállításánál a dózis-alakot szilárd bevonattal kell ellátni, erre a célra alkalmasak a savas környezetben oldhatatlan polimer filmbevonatok, amelyek bázikus körülmények között viszont oldhatók. Film képzés céljára például használható cellulóz-acetát-ftalát, polivinil-acetát-ftalát, hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát vagy hidroxipropil-metil-cellulóz-acetát-szukcinát.

Amennyiben a hatóanyagot kúp formájában kívánjuk beadni, úgy szokásos kúp alapanyagok használhatók. Hagyományosan a kúpok készítéséhez kakaóvaját alkalmaznak, ami viasz hozzáadásával módosítható abból a célból, hogy az olvadáspont kicsit magasabb legyen. A vízzel elegyedő kúp bázisokhoz tartoznak a széles körben alkalmazott, különböző móltömegű polietilénlglikolok is.

Újabban népszerűvé váltak a transzdermális tapaszok is. Ezek általában gyantás készítményt képeznek, amelyben a hatóanyag fel van oldva vagy részben fel van oldva, ahol a hatóanyag a bőrrel egy filmen keresztül érintkezik, ahol a film a készítmény védelmét biztosítja. Számos szabadalmi leírásban foglalkoznak a transzdermális tapaszokkal. Ismertek egyéb komplikáltabb tapasz készítmények is, különösen azok, ahol számtalan pórussal perforált membrán van jelen, amely lyukakon keresztül ozmótikus hatás segítségével a hatóanyagok kiszívhatók.

Az alábbiakban a találmány szerinti vegyületekből előállítható alkalmas készítmények kerülnek bemutatásra, a készítmények kizárólag a személtetés célját szolgálják a találmány korlátozása nélkül.

1. Készítmény

Kemény zselatinkapszulákat állítunk elő az alábbi komponensekből:

	<u>mennyiség (mg/kapszula)</u>
hatóanyag	250
keményítő, szárított	200
magnézium-sztearát	<u>10</u>
összesen:	460 mg

A fenti komponenseket elegyítjük, majd az elegyet 460 mg-os adagokban kemény zselatinkapszulákba töltjük.

2. Készítmény

Tablettákat állítunk elő az alábbi komponensekből:

	<u>mennyiség (mg/tabletta)</u>
hatóanyag	250
cellulóz, mikrokristályos	400
szilikon-dioxid, lecsapott	10
sztearinsav	<u>5</u>
összesen:	665 mg

A fenti komponenseket elegyítjük, majd az elegyből 665 mg tömegű tablettákat préselünk.

3. Készítmény

Aeroszol oldatot állíthatunk elő az alábbi komponensekből:

	tömeg%
hatóanyag	0,25

etanol	29,75
22-es hajtóanyag (klór-difluor-metán)	70,00
összesen:	100,00

A fent megadott mennyiségű hatóanyagot etanollal elegyítjük az elegyet -30°C hőmérsékletre lehűtött 22-es hajtóanyag egy részletéhez hozzáadjuk, majd az elegyet töltőkészülékbe töltjük. A kívánt mennyiséget ebből rozsdamentes acéltartályba töltjük, majd a hajtóanyag megmaradt mennyiségével meghígítjuk. A tartóedényre ezután a szelepegységet felszereljük.

4. Készítmény

60 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat állítunk elő az alábbi komponensekből:

hatóanyag	60,0 mg
keményítő	45,0 mg
mikrokristályos cellulóz	35,0 mg
polivinil-pirrolidon	4,0 mg
nátrium-karboxi-metil-keményítő	4,5 mg
magnézium-sztearát	0,5 mg
talkum	1,0 mg
összesen:	150 mg

A fenti megadott mennyiségű hatóanyagot, keményítőt és cellulózt 0,34 mm szitanyílású szitán átszítáljuk és alaposan elkeverjük. Az így nyert por elegyet polivinil-pirrolidon oldattal elkeverjük, majd a masszát 1,19 mm nyílású szitán áttörjük. Az így nyert granulátumot 50°C hőmérsékleten szárítjuk, majd 0,9 mm szitanyílású szitán áttörjük. A fent megadott mennyiségű nátrium-karboxi-metil-

-keményítőt, magnézium-sztearátot és talkumot 0,25 mm szitanyílású szitán átszítjuk, majd a fenti granulátumhoz keverjük, keverés után tablettázó berendezés alkalmazásával egyenként 150 mg tömegű tablettákat préselünk.

5. Készítmény

80 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulákat állíthatunk elő az alábbi komponensekből:

hatóanyag	80 mg
keményítő	59 mg
mikrokristályos cellulóz	59 mg
magnézium-sztearát	<u>2 mg</u>
összesen:	200 mg

A fent megadott mennyiségű hatóanyagot, cellulózt, keményítőt és magnézium-sztearátot elegyítjük, az elegyet 0,34 mm szitanyílású szitán átszítjuk, majd 200 mg-os adagokban kemény zselatinkapszulákba töltjük.

6. Készítmény

225 mg hatóanyag tartalmú kúpokot állíthatunk elő az alábbi komponensekből:

hatóanyag	225 mg
telített zsírsav-gliceridek	<u>2000 mg</u>
összesen:	2225 mg

A hatóanyagot 0,25 mm szitanyílású szitán átszítjuk, majd minimális hőkezeléssel előzőleg megolvasztott telített zsírsav-glicerid olvadékban szuszpendáljuk. Az elegyet ezután 2 g nominális kapacitású kúp öntőformába öntjük és lehűtjük.

7. Készítmény

5 ml-es adagokban 50-50 mg hatóanyagot tartalmazó szuszpenzió előállításához az alábbi komponenseket alkalmazzuk:

hatóanyag	50 mg
nátrium-karboxi-metil-cellulóz	50 mg
szirup	1,25 ml
benzoesavoldat	0,10 ml
ízanyag	tetszés szerint
színezék	tetszés szerint
tisztított víz összesen	5 ml

A hatóanyagot 0,34 mm szitanyílású szitán átszítáljuk, a hatóanyagot nátrium-karboxi-metil-cellulózzal és sziruppal elkeverve sima pasztát készítünk. A benzoesavoldatot, ízanyagot és színezéket kis mennyiségű vízzel meghígítjuk, majd keverés közben a pasztához elegyítjük. Az így nyert elegyet kellő mennyiségű vízzel a kívánt térfogatra feltöltjük.

8. Készítmény

Intravénás készítményt állíthatunk elő az alábbi komponensekből:

hatóanyag	100 mg
mannit	100 mg
5 normál nátrium-hidroxid-oldat	200 ml
tisztított víz, összesen	5 ml

A szakember számára a fentiekből nyilvánvaló, hogy a fentiekben ismertetett eljárással neurológiai rendellenességek vagy neurodegeneratív állapotok, különö-

sen migrén kezelhetők; a kezelés során a betegnek hatásos mennyiségben (I) képletű vagy (Ia) általános képletű vegyületet adunk.

Az (I) képletű és (Ia) általános képletű vegyületek előállíthatók például az I. reakcióvázlat szerinti eljárással. A reakcióvázlatokban bemutatott módszerek a találmány oltalmi körét semmilyen módon nem korlátozzák. A szubsztituensek jelenléte, hacsak másként nincs feltüntetve, a fentiekben megadottakkal azonos. A műveletekhez alkalmazott reagensek és kiindulási vegyületek a szakember számára hozzáférhetők. Így például a kiindulási vegyületek némelyike előállítható az 5 356 902 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (megadás napja: 1994. október 18., valamint az 5 446 051 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (megadás napja: 1995. augusztus 29.) ismertetett módszerek szerint.

Az I. reakcióvázlat A) lépése szerint (1) képletű 6-(hidroxi-metil)-2-(metoxi-karbonil)-dekahidroizokinolin-3-karboxilátot (ahol a képletben Pg jelentése a fentiek szerint definiált megfelelő nitrogén védőcsoport, előnyösen metoxi-karbonil-csoport) standard körülmények között Lg-Hal általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben Lg jelentése megfelelő kilépő csoport és Hal jelentése klóratom, brómatom vagy jódatom, így (2) képletű vegyületet kapunk. Így például az (1) képletű vegyület megfelelő szerves oldószerrel, mint diklór-metánnal készült oldatát 0°C hőmérsékletre lehűtjük, majd az oldatot felesleges mennyiségű szerves bázissal, így trietil-aminnal, majd ezután mintegy 1-2 ekvivalens Lg-Hal általános képletű vegyülettel kezeljük. Az Lg-Hal általános képlet alá tartozó vegyületek közül példaként említjük meg az alábbiakat: m-nitro-benzolszulfonil-klorid, p-nitro-benzolszulfonil-klorid, p-bróm-benzolszulfonil-klorid, p-toluolszulfonil-klorid, benzol-

szulfonil-klorid, metánszulfonil-klorid, trifluor-metánszulfonil-klorid és hasonló. Ezen túlmenően, a szakember számára nyilvánvaló, hogy LgO helyett megfelelő kilépő csoportként alkalmazható halogénatom is, így klóratom, brómatom vagy jód-atom. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre felmelegítjük, majd mintegy 5-20 óra hosszat keverjük. A (2) képletű vegyületet ezután standard módszerrel elkülönítjük. Így például a reakcióelegyet vízzel mossuk, a szerves fázist elkülönítjük, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így (2) képletű nyers vegyületet kapunk. Ezután oszlopkromatográfiás tisztítással (szilikagél, eluens, mint 10 → 50 % etil-acetát/hexán) (2) képletű tiszta vegyületet kapunk.

Az I. reakcióvázlat B) lépése szerint (2) képletű vegyületet standard körülmények között (3) általános képletű pirrolidin vegyülettel reagáltatunk, amikor is (4) általános képletű vegyülethez jutunk. Így például (2) képletű vegyületet mintegy 1-1,5 ekvivalens mennyiségű 4-hidroxi-L-prolin-etil-észterrel elkeverünk (R^3 jelentése etilcsoport), majd 1-1,5 ekvivalens mennyiségű kálium-karbonát hozzáadása után a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával megfelelő oldószerben, így acetonitrilben 60-70 óra hosszat hőkezeljük. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd vákuumban az oldószert eltávolítjuk. Az (4) általános képletű vegyület elkülönítése ezután standard módszerekkel, így például extrakciós művelettel történhet. Így például a reakcióelegyet víz és szerves oldószer, mint dietil-éter elegyével kirázzuk, majd a vizes fázist dietil-éterrel 2-6-szor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük, így (4) általános képletű vegyülethez jutunk. Az így nyert

(4) általános képlet alá tartozó vegyületet kromatográfiás művelettel tisztítjuk, ezen lépésben szilikagél és megfelelő oldószert, mint 10 → 50 % etil-acetát/hexán vagy metanol/kloroform elegyet használunk.

Másik lehetőségként a B) lépés szerint (3) általános képletű pirrolidin vegyületet megfelelő gyanta szűrőlepennyel elegyítünk, majd az így nyert elegyet (2) képletű vegyülettel kezelve (4) általános képletű vegyülethez jutunk. Így például Amberlite IRA 67 jelzésű gyantát vízzel kezeljük, majd keverés után leszűrjük, a szűrőlepenyt megfelelő oldószerezrel, így acetonnal mossuk, amíg a mosófolyadék víztartalma mintegy 5 tömeg% alá nem csökken. A szűrőlepenyt ezután 4-hidroxi-L-prolin-etil-észter-hidrokloriddal és acetonnal elegyítjük, majd az elegyet szobahőmérsékleten mintegy 1-2 óra hosszat keverjük. Az elegyet ezután leszűrjük, a szűrőlepenyt ismét acetonnal mossuk. A hidroxi-prolin-etil-észter ezen leszűrt oldatát ezután közvetlenül felhasználjuk. Amberlite IRA 67 gyantának vízzel készült szuszpenzióját keverjük, majd az elegyet leszűrjük. A szűrőlepenyt megfelelő oldószerezrel, így acetonnal mossuk, amíg a vizes mosófolyadékban a víztartalom 5 tömeg% alá nem csökken. Az így nyert második szűrőlepenyt a fenti hidroxi-prolin-etil-észter-oldattal és a (2) képletű vegyület oldatával elegyítjük, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk. 24 óra eltelte után a reakcióelegyet lehűtjük és szűrjük. A szűrőlepenyt mintegy 300 ml diklór-metánnal mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban betöményítjük. Az így nyert maradékot ezután diklór-metánból néhányszor betöményítjük, amikor is (4) általános képletű vegyülethez jutunk olaj formájában, ezt közvetlenül használjuk fel a következő lépésben.

Az I. reakcióvázlat C) lépése szerint a (4) általános képletű vegyületeket standard körülmények között oxidálva (5) általános képletű vegyülethez jutunk. Így például diklór-metán oldatot foszfor-pentoxiddal kezeljük, majd a reakcióelegyet mintegy -10°C hőmérsékletre lehűtjük. Keverés közben az elegyhez dimetil-szulfoxidot adunk, majd a (4) általános képlet alá tartozó vegyület diklór-metánnal készült oldatával kezeljük. A reakcióelegyet mintegy 4-5 óra alatt $20-22^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre felmelegítjük, ezután 8-20 óra hosszat keverjük, majd 0°C hőmérsékletre történő lehűtés után az elegyhez trietil-amint adunk olyan ütemben, hogy a reakció hőmérséklete mintegy 5°C alatt maradjon. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, mintegy 1 óra hosszat tovább keverjük, ezután 0,1 normál HCl oldathoz adjuk olyan ütemben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 10°C alatt maradjon. Az így nyert (5) általános képletű vegyületet standard művelettel különítjük el. Így például a reakcióelegyhez diklór-metánt adva, az elegyet megosztjuk. A vizes fázist diklór-metánnal 2-6-szor extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 1 normál NaHCO_3 oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük; így (5) általános képlet alá tartozó vegyületet kapunk. Az így nyert nyers vegyületet kromatográfiás művelettel tisztíthatjuk, e lépéshez szilikagél és megfelelő eluenst, mint 10-50 % etil-acetát/toluol vagy metanol/diklór-metán elegyet alkalmazunk.

Az I. reakcióvázlat D) lépése szerint az (5) általános képletű vegyületet fluorozva (6) általános képlet alá tartozó vegyületet kapunk. Így például az (5) általános képlet alá tartozó vegyület etanollal készült oldatát megfelelő szerves oldószerben, így 1,2-diklór-etánban feloldjuk, az oldathoz Deoxofluort ([bisz(2-metoxi-etil)-amino]-kén-trifluoridot) adunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten mintegy 20-25 óra

hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután koncentrált NaHCO_3 oldattal kezeljük, majd mintegy 15 percig keverjük. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist toluollal 2-6-szor extraháljuk. A fázisokat elkülönítjük, az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így (6) általános képlet alá tartozó vegyülethez jutunk. A nyers terméket kromatográfiás művelettel tisztíthatjuk, ennek során szilikagél és megfelelő eluálószer, mint toluol/hexán 50:50 arányú és/vagy 10-50 % etil-acetát/toluol elegyet használunk.

Az I. reakcióvázlat E) lépése szerint (6) általános képlet alá tartozó vegyület-ről a védőcsoportot standard körülmények között ismert módon eltávolítva (la) általános képlet alá tartozó vegyülethez jutunk. Így például amennyiben Pg jelentése metoxi-karbonil védőcsoport, úgy a (6) általános képlet alá tartozó vegyületet megfelelő szerves oldószerben, így diklór-metánban nitrogénatmoszféra alatt feloldjuk, majd trimetil-szilil-jodiddal kezeljük. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 10-20 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután telített vizes NaHCO_3 oldat hozzáadásával meghígítjuk. A vizes fázist diklór-metánnal 2-6-szor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 1 normál nátrium-tioszulfát oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így (la) általános képlet alá tartozó vegyületet kapunk. Az így nyert anyagot kromatográfiás művelettel tisztíthatjuk, e lépéshez szilikagél és megfelelő eluens, mint metanol/diklór-metánt alkalmazva tisztított (la) általános képlet alá tartozó vegyületet kapunk.

Az I. reakcióvázlat F) lépése szerint az (la) általános képletű alá tartozó vegyületet adott esetben hidrolizálva (I) képletű vegyülethez jutunk a szakember számára ismert körülmények között. Így például az (la) általános képletű vegyületet

megfelelő szerves oldószerben, így metanolban feloldjuk, majd az oldatot felesleges mennyiségű megfelelő bázissal kezeljük. Megfelelő bázisként például alkalmazható vizes lítium-hidroxid-, nátrium-hidroxid-, kálium-hidroxid-oldat, ezek közül előnyösen lítium-hidroxidot használunk. A reakcióelegyet mintegy 10-20 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután normál HCl oldattal 6-os pH-ra semlegesítjük, majd vákuumban betöményítést végezve (I) képletű nyers vegyületet kapunk. Az így nyert anyagot a szakember számára jól ismert műveletekkel, így kromatográfiás módszerrel kezelve (megfelelő oldószer alkalmazásával) tisztított termékhez jutunk.

Az I. reakcióvázlat G) lépése szerint (6) általános képletű vegyületet egyidejűleg hidrolizálva és a védőcsoportot eltávolítva (I) képletű vegyületet kapunk. Így például a (6) általános képletű vegyületet 6,0 normál HCl oldatban feloldjuk, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával az oldatot mintegy 15-20 óra hosszat forraljuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd vákuumban betöményítve (I) képletű vegyületet kapunk. Az (I) képletű vegyületet ezután ismert módszerekkel, így például kationcserélő kromatográfiás eljárással tisztíthatjuk, ahol a kromatográfiás lépéshez eluensként metanol/víz elegyet, majd 2 normál ammónia/metanol vagy /etanol oldatot használva (I) képletű tiszta vegyületet kapunk.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy standard körülmények között az (I) képletű vegyületet észterszármazékká alakítva (Ia) általános képletű vegyülethez jutunk. Így például az (I) képletű vegyületet megfelelő szerves oldószerben, így etanolban feloldva az oldatot felesleges mennyiségű megfelelő savval kezeljük. Savként célszerűen alkalmazható sósavgáz, vizes kénsavoldat, p-toluolszulfonsav és hasonló, ezek közül legelőnyösebb a sósavgáz használata. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával kellő ideig forraljuk. Ezután a reakcióelegyet betö-

ményítjük, például vákuumban, amikor is (Ia) általános képlet alá tartozó nyers terméket kapunk. Az így nyert anyagot ezután jól ismert módszerekkel, így például kationcserélő kromatográfiás művelettel tisztítjuk (ahol eluensként alkalmazható metanol/víz elegy, ezután etanollal készült 2 normál ammónia oldat), így (Ia) általános képlet alá tartozó tisztított terméket kapunk.

A találmány szerinti (I) képletű és (Ia) általános képletű vegyületek közös közbenső termékből a 6-(hidroxi-metil)-2-(metoxi-karbonil)-dekahidroizokinolin-3-karboxilátból vannak szintetizálva. Ez a közbenső termék maga 6-oxo-2-metoxi-karbonil-dekahidroizokinolin-3-karbonsav közbenső termékből van szintetizálva, e vegyület előállítását pedig a 4 902, 659, 5 446 051 és az 5 356 902 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetik (ahol ezen közleményeket teljes egészükben találmányunknál referenciaként tekintjük).

A találmány szerinti vegyületek előállításához alkalmazható 6-(hidroxi-metil)-2-(metoxi-karbonil)-dekahidroizokinolin-3-karboxilát közbenső termék előállítását a IIa és IIb reakcióvázlatok szemléltetik; a IIa reakcióvázlat A) lépése szerint 6-oxo-dekahidroizokinolin-3-karbonsavat metil-trifenil-foszfónium-bromiddal reagáltatva (i-a) képletű 6-metilidin-dekahidroizokinolin-3-karbonsavhoz jutunk. Például e műveletnél úgy járunk el, hogy 1 ekvivalens mennyiségű 6-oxo-2-metoxi-karbonil-dekahidroizokinolin-3-karbonsav és mintegy 1,4 ekvivalens mennyiségű metil-trifenil-foszfónium-bromid THF-fel és DMF-fel készült szuszpenzióját nitrogénatmoszférában mechanikus úton keverjük, miközben -10°C hőmérsékletre lehűtjük. Ekkor mintegy 10 perc alatt 2,4 ekvivalens kálium-terc-butoxid THF-fel készült oldatát csepegtetjük az elegyhez. A szuszpenziót ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 2,5 óra hosszat tovább keverjük (a TLC vizsgálat szerint ezen idő

eltelte után a reakció már teljessé vált). A reakcióelegyet víz és EtOAc elegyével kirázzuk, majd a fázisokat elkülönítjük. A szerves fázist vízzel kétszer extraháljuk, az egyesített vizes fázisokat diklór-metánnal 2-6-szor mossuk. A vizes oldatot 6 normál HCl oldat hozzáadásával megsavanyítjuk, majd diklór-metán hozzáadásával 2-6-szor extraháljuk. A három utolsó szerves extraktumot egyesítjük, nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, így (i-a) képletű vegyülethez jutunk.

A IIa reakcióvázlat B) lépése szerint az (i-a) képletű 6-metilidin-dekahiroizokinolin-3-karbonsav közbenső terméket R^2 -Br általános képletű vegyülettel észte-
rezzük (ahol a képletben R^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos), így (ii) általános képletű 6-metilidin-dekahidroizokinolin-3-karbonsav közbenső termékhez jutunk. Például e művelet során úgy járunk el, hogy 6-metilidin-2-metoxi-karbonil-dekahidroizokinolin-3-karbonsavat acetonitrilben feloldunk, majd az oldatot trietil-aminnal és bróm-etánnal kezeljük. A reakcióelegyet mintegy 3 óra hosszat 50°C hőmérsékleten hőkezeljük, ezután lehűtjük, majd etil-acetát/heptán (50:50) és 1 normál HCl elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, telített nátrium-klorid-oldattal háromszor mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így (ii) általános képletű vegyülethez jutunk. Az így nyert nyers vegyületet 10 % etil-acetát/heptán elegyben feloldjuk, majd szilikagéllel töltött oszlopra visszük fel (10 g szilikagél, 10 % etil-acetát/heptán). Az oszlop eluálásához 10 % etil-acetát/heptán, 15 % etil-acetát/heptán és 25 % etil-acetát/heptán elegyeket alkalmazunk. Az eluátumokat egyesítve és vákuumban betöményítve (ii) általános képletű tisztított vegyületet kapunk.

A IIa reakcióvázlat C) lépése szerint a 6-metilidin-dekahidroizokinolin-3-karboxilát közbenső terméket ((ii) általános képletű vegyület) hidrogén-bromiddal kezeljük, majd oxidáljuk, így (1) általános képlet alá tartozó vegyületet kapunk. Például etil-6-metilidin-2-metoxi-karbonil-dekahidroizokinolin-3-karboxilátot THF-ben feloldunk, az oldatot nitrogénatmoszférában keverés közben mintegy -15°C hőmérsékletre lehűtjük. 5-7 perc alatt az elegyhez $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1 mól/liter koncentrációjú oldatát csepegtetjük, majd a reakcióelegyet mintegy 2 óra hosszat -10°C és -12°C közötti hőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután óvatosan megfelelő bázissal, így lítium- vagy nátrium-hidroxiddal kezeljük, majd óvatosan 15 perc alatt 30 %-os H_2O_2 oldattal reagáltatjuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd etil-acetát és 50 %-os telített nátrium-klorid-oldat elegyével kirázzuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázisokat nátrium-biszulfit-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így (1) általános képlet alá tartozó közbenső terméket kapunk.

Másik megoldásként az (1) általános képletű 6-hidroxi-metil-2-metoxi-karbonil-dekahidroizokinolin-3-karboxilát közbenső termék a IIb reakcióvázlat szerint állítható elő. A IIb reakcióvázlat A) lépése szerint 6-oxo-dekahidroizokinolin-3-karbonsavat $\text{R}^2\text{-Br}$ általános képletű vegyülettel észterezünk (ahol a képletben R^2 jelentése a fentiekben megadottal azonos), így (i-b) általános képlet alá tartozó 6-oxo-tetrahidroizokinolin-3-karboxilát közbenső terméket kapunk. Így például 6-oxo-2-metoxi-karbonil-dekahidroizokinolin-3-karbonsavat acetonitrilben feloldunk, majd az oldatot trietil-aminnal és bróm-etánnal kezeljük. A reakcióelegyet mintegy 3

óra hosszat 50°C hőmérsékleten hőkezeljük, ezután lehűtjük, majd etil-acetát/hexán (50:50) és 1 normál HCl elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítve, majd vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal háromszor mosva, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítva, szűrve és vákuumban betöményítve (i-b) általános képletű vegyületet kapunk. Az így nyert nyers terméket 10 % etil-acetát/heptán elegyében feloldjuk, majd szilikagéllel töltött oszlopra töltjük (10 g szilikagél, 10 % etil-acetát/heptán elegyben). Az oszlop eluálásához 10 % etil-acetát/heptán, 15 % etil-acetát/heptán és 25 % etil-acetát/heptán elegyeket használunk. Az eluátumokat egyesítve és vákuumban betöményítve tisztított (i-b) általános képlet alá tartozó vegyületet kapunk.

A IIb reakcióvázlat B) lépése szerint (i-b) általános képletű 6-oxo-dekahidroizokinolin-3-karbon-sav közbenső terméket metil-trifenil-foszfónium-bromiddal kezelve (ii) általános képletű 6-metilidin-dekahidroizokinolin-karboxiláthoz jutunk. Így például a (i-b) általános képlet alá tartozó 6-oxo-2-metoxi-karbonil-dekahidroizokinolin-3-karboxilát 1 ekvivalens mennyiségű szuszpenzióját mintegy 1,4 ekvivalens mennyiségű, THF-fel és DMF-fel készült metil-trifenil-foszfónium-bromid-oldattal reagáltatjuk nitrogénatmoszférában mechanikus keverés közben, majd az elegyet -10°C hőmérsékletre lehűtjük. Mintegy 10 perc alatt 2,4 ekvivalens mennyiségű kálium-terc-butoxid THF-fel készült oldatának hozzáadását követően a szuszpenziót hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 2,5 óra hosszat keverjük (a TLC vizsgálat szerint ezen időpontban a reakció már teljessé válik). A reakcióelegyet ekkor víz és EtOAc elegyével kirázzuk, majd a fázisokat elkülönítjük. A szerves fázist vízzel kétszer extraháljuk, majd az egyesített vizes fázisokat diklór-metánnal 2-6-szor mossuk. A vizes oldatot 6 normál HCl oldat hozzá-

adásával megsavanyítjuk, majd diklór-metánnal 2-6-szor extraháljuk. A három utolsó szerves extraktumot egyesítjük, nátrium-szulfáttal szárítjuk, és vákuumban betöményítjük; így (ii) általános képlet alá tartozó vegyületet kapunk.

A IIb reakcióvázlat C) lépése szerint (ii) általános képlet alá tartozó 6-metilidin-dekahidroizokinolin-3-karboxilát közbenső terméket hidrogén-bromiddal kezelünk, majd oxidálunk, így (1) általános képletű 6-hidroxi-metil-dekahidroizokinolin-3-karboxilát közbenső terméket kapunk.

A találmány szerinti vegyületeket és előállítási eljárásokat az alábbi előállítások és példák szemléltetik. A műveletekhez alkalmazott reagensek és kiindulási vegyületek a szakember számára hozzáférhetőek. A leírásban bemutatott példák kizárólag a szemléltetés célját szolgálják és semmilyen módon nem foghatók fel az oltalmi kör korlátozásaként. A leírásban alkalmazott kifejezések jelentését az alábbiakban adjuk meg: „i.v.” jelentése intravénásan; „p.o.” jelentése orálisan; „i.p.” jelentése intraperitoneálisan; az „ekv.” vagy „ekviv.” kifejezések jelentése ekvivalens; „g” jelentése gramm; „mg”: milligramm; „l” jelentése liter; „ml”: milliliter; „μl” jelentése mikroliter; „mól”: mól; „mmól”: millimól; „min” jelentése perc; „h” jelentése óra; „°C” Celsius fok; „TLC” jelentése vékonyréteggromatográfia; „HPLC” jelentése nagyteljesítményű folyadékkromatográfia; „R_f” jelentése retenciós faktor; „R_t” jelentése retenciós idő; „δ” jelentése rész/millió tetrametil-szilántól lefelé; „THF” jelentése tetrahidrofurán; „DMF” jelentése N,N-dimetil-formamid; „DMSO” jelentése dimetil-szulfoxid; „aq” jelentése vizes; „EtOAc” jelentése etil-acetát; „iPrOAc” jelentése izopropil-acetát; „MeOH” jelentése metanol; „MTBE” jelentése terc-butil-metil-éter; „K_i” jelentése egy enzim-antagonista komplex disszociációs konstansa, ami a

ligandumkötés jelzőszámaként szolgál; az „ID₅₀” és „ID₁₀₀” megjelölések a hatóanyag azon dózisára vonatkoznak, amelyek 50 %-os, illetőleg 100 %-os mértékben csökkentik a fiziológiai választ.

1. Előállítás

[3S,4aR,6S,8aR]-6-Metilidin-2-(metoxi-karbonil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karbonsav előállítása; (1e) képletű vegyület

12,4 g (34,6 mmól) metil-trifenil-foszfónium-bromid 25 ml THF-fel készült szuszpenzióját -10°C és -12°C közötti hőmérsékletre lehűtjük nitrogéngáz bevezetése közben, majd a szuszpenzióhoz fecskendő segítségével 6-8 perc alatt keverés közben 35 ml nátrium-hexametil-diszilazid-oldatot (THF-fel készült, 1 mól/l koncentrációjú) adunk. A reakcióelegyet -10°C és -12°C közötti hőmérsékleten 20 percig keverjük, majd csövön keresztül 3-4 perc alatt 10,0 g (26,6 mmól) [3S,4aR,6S,8aR]-6-oxo-2-(metoxi-karbonil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karbonsav 20 ml DMF-fel készült és 0-3°C hőmérsékletre lehűtött oldatához adjuk nitrogéngáz bevezetése közben [amely karbonsav oldatot előzőleg 27 ml, THF-fel készült 1 mól/l koncentrációjú nátrium-hexametil-diszilazid-oldattal kezeltünk 10 percig 0-3°C hőmérsékleten]. Ezután a Wittig reagenst a reakcióelegyhez adjuk, az üres lombikot 3 ml THF-fel átöblítjük, majd az öblítófolyadékot szintén a lombikhoz adjuk. A reakcióelegyet ezután 0-3°C hőmérsékleten 5 percig keverjük, ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és további 3 óra hosszat keverjük. Keverés közben 100 ml etil-acetátot és 50 ml vizet adunk az elegyhez, majd a fázisokat elkülönítjük. A szerves fázist 50 ml vízzel extraháljuk, az egyesített vizes fázisokat 5x75 ml metilén-klorid adagokkal mossuk. A vizes fázist ezután 15 ml 6 normál HCl oldattal ke-

zeljük, majd 3x50 ml metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáttal szárítva, szűrve és vákuumban betöményítve 6,59 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű olaj formájában (hozam: 98 %).

Alternatív eljárás [3S,4aR,6S,8aR]-6-Metilidin-2-(metoxi-karbonil)-1,2,3,4,4a-5,6,7-8,8a-dekahidroizokinolin-3-karbonsav előállítására

50,0 g (0,133 mól, 1,0 ekviv.) [3S,4aR,6S,8aR]-6-oxo-2-(metoxi-karbonil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karbonsav és 66,4 g (0,186 mmól) metil-trifenil-foszfónium-bromid 150 ml THF-fel és 25 ml DMF-fel készült szuszpenzióját nitrogénatmoszférában mechanikus keverés közben -10°C hőmérsékletre lehűtjük. 10 perc alatt a szuszpenzióhoz 187 ml kálium-terc-butoxid-oldatot (0,319 mól, 2,4 ekviv., THF-fel készült 1,7 mól/l koncentrációjú) csepegtetünk. Adagolás közben enyhén exoterm reakció lép fel, miközben a reakcióelegy hőmérséklete 6°C-ra emelkedik. A szuszpenziót hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 2,5 óra hosszat tovább keverjük (ezen időpont végén a TLC vizsgálat szerint a reakció teljessé válik). A reakcióelegyet 250 ml víz és 250 ml etil-acetát elegyével kirázzuk, majd a fázisokat elkülönítjük. A szerves fázist 2x100 ml vízzel extraháljuk, az egyesített vizes fázisokat 5x300 ml diklór-metánnal mossuk. A vizes oldatot 50 ml 6 normál HCl oldat hozzáadásával megsavanyítjuk, majd 3x150 ml diklór-metánnal extraháljuk. Ezen utóbbi három szerves extraktumot egyesítjük, nátrium-szulfáttal szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük, így 36,17 g cím szerinti vegyületet kapunk sárga színű film formájában. A terméket ¹H-NMR vizsgálattal ellenőrizve az 89 tömeg%-osnak mutatkozott (a maradék százalékot oldószer teszi ki) korrigált hozam: 32,2 g (95,6 %).

2. Előállítás

[3S,4aR,6S,8aR]-Etil-6-metilidin-2-(metoxi-karbonil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karboxilát előállítása; (2e) képletű vegyület

6,59 g (26,0 mmól) 1. előállítás szerint készített [3S,4aR,6S,8aR]-6-metilidin-2-(metoxi-karbonil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karbonsavat 26 ml acetonitrilben feloldunk, majd az oldathoz 7,25 ml (52 mmól) trietil-amint és 5,82 ml (78 mmól) bróm-etánt adunk. A reakcióelegyet 50°C hőmérsékleten 3 óra hosszat hőkezeljük, ezután lehűtjük, majd etil-acetát/heptán (50:50, 100 ml), és normál HCl (75 ml) elegyével kirázzuk. A szerves fázist elkülönítjük, 3x30 ml vízzel, 30 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, 30 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így nyers cím szerinti vegyületet kapunk borostyán színű olaj formájában. Az így nyert nyers terméket 10 % etil-acetát/heptán elegyben (15 ml) feloldjuk, majd szilikagéllal töltött oszlopra töltjük fel (10 g szilikagél, 10 % etil-acetát/heptánban). Az oszlop eluálásához 10 % etil-acetát/heptán (10 ml), 15 % etil-acetát/hexán (15 ml) és 25 % etil-acetát/heptán (90 ml) elegyeket használunk. Az egyesített eluenseket vákuumban betöményítve 6,84 g tisztított cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában (hozam: 91 %).

3. Előállítás

[3S,4aR,6S,8aR]-etil-6-(hidroximetil)-2-(metoxi-karbonil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karboxilát előállítása; (3e) képletű vegyület

2,0 g (7,11 mmól) 2. előállítás szerint nyert [3S,4aR,6S,8aR]-etil-6-metilidin-2-(metoxi-karbonil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karboxilátot 10 ml

THF és 2 ml hexán elegyében feloldunk, majd az oldatot keverés és nitrogéngáz bevezetése közben -15°C hőmérsékletre lehűtjük. 5-7 perc alatt 3,91 ml (3,91 mmól) THF-fel készült 1 mól/l koncentrációjú $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ oldatot csepegtetünk a fenti elegyhez, majd az elegyet -10°C és -14°C közötti hőmérsékleten mintegy 2-4 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyhez ezután 2 perc alatt 1,25 ml etanolt adagolunk, majd hagyjuk a reakcióelegyet 20°C hőmérsékletre felmelegedni. Óvatosan az elegyhez ezután 3,91 ml 1 mól/l koncentrációjú LiOH oldatot adunk, majd 1,2 ml 30 %-os H_2O_2 óvatos adagolása következik olyan ütemben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 30°C alatt maradjon. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30-45 percig keverjük, ezután 12 ml etil-acetát és 14 ml 10 %-os nátrium-biszulfit-oldat elegyével kirázzuk. A szerves fázist 16 ml 10 %-os nátrium-biszulfit-oldattal, 8 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban betöményítjük; így 2,01 g cím szerinti vegyületet kapunk színtelen olaj formájában.

1. példa

[3S,4aR,6S,8aR]-Etil-6-(((2S)-2-(etoxi-karbonil)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karboxilát • D-(-)-mandulasav; (1p)

képletű vegyület

A) Lépés: (1A) képletű királis vegyület előállítása

37,5 g (0,125 mól) [3S,4aR,6S,8aR]-etil-6-(hidroxi-metil)-2-(metoxi-karbonil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karboxilát és 35,0 ml (0,25 mól) trietil-amin 94 ml etil-acetáttal készült oldatát 30 perc alatt $0-2^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletű p-nitro-benzolszulfonil-klorid (28,6 g, 0,125 mól) 94 ml etil-acetáttal készült oldatához cse-

pegtetjük. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd mintegy 2,5 óra hosszat keverjük, ezután a reakcióelegyet 100 ml víz, 100 ml 1 normál HCl oldat és 20 ml telített nátrium-klorid-oldat hozzáadásával meghígítjuk. A fázisokat elkülönítjük, a szerves fázist 150 ml 1 mól/l koncentrációjú NaHCO_3 oldattal és 150 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd MgSO_4 -gyel szárítjuk. Vákuumban végzett betöményítés után 58,9 g cím szerinti vegyülethez jutunk olaj formájában (hozam: 97 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 8,41 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,55 (m, 5H), 1,25 (m, 5H).

B) Lépés: (1B) képletű királis vegyület előállítása

334,7 g IRA 67 jelzésű Amberlit gyantához mintegy 680 ml vizet adunk, majd az elegyet keverjük. Az elegyet leszűrjük, a szűrőlepenyt acetonnal mossuk, amíg a víztartalom legalább 5 tömeg% alá nem csökken. A szűrőlepenyt 72,7 g (0,372 mól) hidroxi-prolin-etil-észter-HCl-lel és 700 ml acetonnal elegyítjük, majd az elegyet szobahőmérsékleten mintegy 1-2 óra hosszat keverjük. Az elegyet ezután leszűrjük, majd a szűrőlepenyt 300 ml acetonnal mossuk. A hidroxi-prolin-etil-észter tartalmú szűrt oldatot közvetlenül felhasználjuk. 465 g IRA 67 jelzésű Amberlit gyantának 900 ml vízzel készült elegyét összekeverjük, majd az elegyet szűrjük. A szűrőlepenyt acetonnal mossuk, amíg a víztartalom 5 tömeg% alá nem csökken. A szűrőlepenyt ezután a fentiek szerint nyert hidroxi-prolin-etil-észter-oldattal elegyítjük, majd 100 g (0,206 mól) fenti A) lépés szerint előállított vegyület mintegy 150 ml EtoAc-vel készült oldatát adjuk hozzá, az elegyet ezután visszafolyatós hűtő alkal-

mazásával forraljuk. Mintegy 24 óra eltelte után a reakcióelegyet lehűtjük és szűrjük. A szűrőlepenyt mintegy 300 ml diklór-metánnal mossuk, az egyesített szűrleteket vákuumban betöményítjük, majd a maradékot diklór-metánból többször betöményítjük, így a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj formájában, ezen terméket további tisztítás nélkül használjuk fel a következő lépésben.

C) Lépés: (1C) képletű vegyület előállítása

Mintegy 230 ml diklór-metánt 117,2 g (0,825 mól) foszfor-pentoxiddal kezelünk, majd az elegyet mintegy -10°C hőmérsékletre lehűtjük. Az elegyhez 96,8 g (0,825 mól) dimetil-szulfidot adunk olyan ütemben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete mintegy -10°C maradjon. A reakcióelegyet mintegy -10°C hőmérsékleten keverjük, majd a B) lépés szerint előállított vegyület mintegy 230 ml diklór-metánnal készült oldatával kezeljük olyan ütemben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete mintegy -10°C maradjon. Ezután a reakcióelegyet néhány óra alatt (4-5) mintegy $20-22^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre felmelegítjük, egy éjszakán át keverjük, majd mintegy 0°C hőmérsékletre lehűtjük és 83,5 g (0,825 mól) trietil-aminnal kezeljük olyan ütemben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 5°C alatt maradjon. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 1 óra hosszat keverjük. Ezután az elegyet 460 ml térfogatú, mintegy $0 - 5^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre előre lehűtött 0,1 normál HCl oldathoz adjuk olyan ütemben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 10°C alatt maradjon. Újabb adag diklór-metán hozzáadása után (mintegy 460 ml) az elegyet rövid ideig keverjük, majd a fázisokat elkülönítjük. A vizes fázist mintegy 460 ml diklór-metánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumokat mintegy 460 ml 1 normál NaHCO_3 oldattal mossuk. A fázisokat elkülönítjük, a szerves fázist magnézium-szul-fáttal szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A nyers terméket

kromatográfiás művelettel tisztítva (szilikagél 60, eluens: 35 % EtOAc/toluol) 36,9 g cím szerinti vegyületet kapunk olaj formájában (41 % az 504476 számú vegyületre számítva).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ : 4,39 (t, 1H), 4,18 (m, 4H), 3,72 (m, 1H), 3,70 (s, 3), 3,40 (m, 3H), 3,00 (d, 1H), 2,40-2,69 (m, 4H), 2,08 (m, 1H), 1,45-1,95 (m, 9H), 1,30 (m, 6H), 1,10 (m, 1H).

D) Lépés: (1D) képletű vegyület előállítása

8,98 g (0,0205 mól) C) lépés szerint előállított vegyület és 0,227 ml (0,0039 mól) etanol 43 ml 1,2-diklór-etánnal készült oldatához 6,5 ml (0,0353 mól) deoxofluort ([bisz-(2-metoxi-etil)-amino]-kén-trifluorid) adunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten mintegy 21 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet ezután NaHCO_3 telített vizes oldatával (60 ml) kezeljük, majd az elegyet 15 percig keverjük. A fázisokat elkülönítjük, a vizes fázist mintegy 45 ml toluollal extraháljuk. A fázisokat elkülönítjük, a toluolos és 1,2-diklór-etános oldatokat egyesítve, ezeket nátrium-szulfáttal szárítjuk. A szárításhoz használt szert szűrjük, a szűrőlepenyt mintegy 30 ml toluollal mossuk. A szűrletet vákuumban betöményítjük, a maradékot toluol/heptán 50:50 arányú elegyében (mintegy 17 ml) feloldjuk, majd az oldatot szilikagél 60-nal töltött oszlopra feltöltjük (43 g szilikagél, eluens: toluol/heptán 50:50). Az oszlopot mintegy 230 ml, toluol/heptán 50:50 arányú eleggyel, mintegy 430 ml toluollal, mintegy 240 ml, 10 % EtOAc/toluollal, és mintegy 86 ml, 20 % EtOAc/toluollal eluáljuk. A tiszta terméket tartalmazó eluens frakciókat egyesítjük, ezeket vákuumban betöményítve 5,79 g cím szerinti vegyületet kapunk szirup formájában (hozam: 61 %).

^1H -NMR (CDCl_3), δ : 4,35 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 2,40-2,65 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,70-1,95 (m, 4H), 1,45-1,65 (m, 4H), 1,30 (m, 6H), 1,10 (m, 2H).

E) Lépés: [3S,4aR,6S,8aR]-Etil-6-(((2S)-2-(etoxi-karbonil)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karboxilát (szabad bázis) előállítása; (1E) képletű királis vegyület

[3S,4aR,6S,8aR]-Etil-6-(((2S)-2-(etoxi-karbonil)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karboxilát • D-(-)-mandulasav előállítás; (1F) képletű királis vegyület

9,7 g (0,021 mól) D) lépés szerint előállított vegyület mintegy 70 ml diklór-metánnal és mintegy 30 ml toluollal készült oldatát 0-5°C hőmérsékletre lehűtjük, majd az oldathoz 12,7 g (0,063 mól) jód-trimetil-szilánt csepegtetünk. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, 16 óra hosszat keverjük, majd vákuumban betöményítjük. A maradékot MTBE-ből (metil-terc-butil-éter) ötször betöményítjük, majd mintegy 70 ml MTBE és mintegy 30 ml toluol elegyében feloldjuk, az oldatot mintegy 100 ml telített NaHCO_3 oldattal, mintegy 100 ml normál nátrium-tioszulfát-oldattal és mintegy 100 ml vízzel mossuk. A szerves fázist ezután vákuumban betöményítjük, a maradékot MTBE-ből többször betöményítjük, ezután a maradékot mintegy 22 ml toluolban feloldjuk, az oldathoz 2,75 g (0,0181 mól) D-(-)-mandulasav 33 ml MTBE-vel készült oldatát adjuk. Az elegyet 2 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd mintegy -15°C hőmérsékletre lehűtjük, és 2 óra hosszat keverjük. A D-(-)-mandulasavsót szűrővel elkülönítjük, hideg MTBE-vel

mossuk (mintegy 73 ml-rel mintegy -15°C hőmérsékletű); szárítás után 8,25 g kristályos szilárd termékhez jutunk (hozam: 71 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ: 7,16-7,38 (m, 5H), 4,72 (s, 1H), 4,12 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,25-2,91 (m, 8H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,34-1,86 (m, 5H), 1,15-1,38 (m, 7H), 0,81 (m, 1H).

2. példa

[3S,4aR,6S,8aR]-Etil-6-(((2S)-2-(etoxi-karbonil)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karboxilát • 1,5-naftalin-diszulfonsav előállítás; (2p) képletű vegyület

1,1 g (3,05 mmól) 1,5-naftalin-diszulfonsav-tetrahidrát mintegy 5 ml forrásban lévő etanollal készült oldatához 1,2 g (3,0 mmól) az 1. példa E) lépése szerint előállított [3S,4aR,6S,8aR]-etil-6-(((2S)-2-(etoxi-karbonil)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karboxilát (a szabad bázis diésztere) mintegy 5 ml etanollal készült oldatát adjuk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, amíg a kristályleválás el nem kezdődik (mintegy 5 perc eltelte után). A reakcióelegyet lehűtjük, majd hagyjuk szobahőmérsékleten mintegy 3 napig állni. A terméket szűréssel elkülönítjük, 3x5 ml etanollal mossuk és szárítjuk; így 2,0 g cím szerinti vegyületet kapunk (hozam: 96 %). Az így nyert terméket vízből vagy metanolból átkristályosítjuk.

3. példa

[3S,4aR,6S,8aR]-6-(((2S)-2-(karbonsav)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karbonsav • dihidroklorid előállítása; (3p) képletű vegyület

**[3S,4aR,6S,8aR]-Etil-6-(((2S)-2-(karbonsav)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-
-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karbonsav (szabad bázis) előállítá-
sa; (3A) képletű vegyület**

16,3 mg (0,0353 mól) 1. példa D) lépése szerint előállított vegyület és 170 ml 6 normál HCl elegyét visszafolyatós hűtő alkalmazásával forráspontig melegítjük, majd a reakcióelegyből 3 óra alatt mintegy 15 ml desztillátumot gyűjtünk össze. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, 2x50 ml diklór-metánnal mossuk, mintegy 8 g aktív szénnel kezeljük, majd 60°C hőmérsékleten 30 percig keverjük. Az elegyet lehűtjük, majd Hyflo szűrőn átszűrjük. A szűrőlepenyt mintegy 50 ml vízzel mossuk, az egyesített vizes szűrleteket vákuumban betöményítve 14,2 g szilárd terméket kapunk. 8,61 g fentiek szerint előállított szilárd anyagot (az előállított mennyiség 61 %-a) 2-propanolból betöményítjük, majd mintegy 43 ml 2-propanolt adunk hozzá, az elegyet 50°C hőmérsékleten 1 óra hosszat hőkezeljük. Az elegyet mintegy 0°C hőmérsékletre lehűtjük és 30 percig keverjük. A szilárd anyagot szűréssel elkülönítjük, 20 ml hideg 2-propanollal mossuk és szárítjuk, így 7,5 g fehér színű port kapunk, ami a cím szerinti vegyület dihidroklorid sójából áll. Az így nyert anyagból 2,5 g-mot kivéve (az előállított mennyiség 33,3 %-a) ehhez 11,9 ml 1 normál NaOH oldatot adunk, majd az oldatot vákuumban betöményítjük. A maradékhoz EtOH-t adunk, az oldatot betöményítjük, a maradékot EtOH/EtOAc 50:50 arányú elegyével kezeljük. Az elegyet mintegy 35°C hőmérsékletre felmelegítjük, ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, 1 óra hosszat keverjük, majd szűrjük. A szűrőlepenyt 5 ml EtOH/EtOAc 50:50 arányú elegyével mossuk, az egyesített szűrleteket betöményítve habszerű terméket kapunk. Az így nyert habot EtOAc-ből betöményítjük, majd 10 ml EtOAc hozzá-

adása után keverjük. A szabad bázis formájú cím szerinti vegyületet szűréssel elkülönítjük, szárítás után 1,96 port kapunk (korrigált érték). A szabad bázisra számított hozam: 1,96 g, ezt 0,333-mal osztva, majd a kapott értéket 0,61-gyel osztva = 9,65 g, azaz 79 %).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$), δ : 4,55 (t, 1H), 4,07 (m, 1 H), 3,83 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,95 (m, 4H), 2,59 (m, 1H), 1,89 (m, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,46 (m, 3H), 1,35 (d, 1H), 1,20 (m, 1H), 0,84 (m, 1H).

4. példa

Annak ellenőrzésére, hogy az iGluR_5 receptor altípus mediálja-e a neurogén fehérje kilépést - ami a migrén egy funkcionális jellemzője - vizsgáljuk a találmány szerinti vegyületek iGluR_5 receptor iránt mutatott kötésaffinitását, e vizsgálatot standard módszerekkel végezzük. Így például a találmány szerinti vegyületeknek iGluR_5 receptor antagonistá hatását meghatározhatjuk izotóppal jelzett ligandumok kötészvizsgálatával, ahol klónozott és expresszált humán iGluR_5 receptorokat használunk [Korczak és munkatársai, *Recept. Channels* 3, 41-19 (1994)], ezen kívül a patkányoktól elkülönített dorzális ganglion neuronoknál feszültség-clamp módszerrel mérjük az elektrofiziológiai áramerősség értékeket [Bleakman és munkatársai, *Mol. Pharmacol.* 49, 581-585 (1996)]. Az iGluR_5 receptor altípusra ható vegyületek szelektivitását összehasonlítással határozzuk meg, ahol az iGluR_5 receptor antagonistá hatást egyéb AMPA kainát receptoroknál jelentkező antagonistá hatással hasonlítjuk össze. Ezen összehasonlításnál előnyösen alkalmazható módszerek közül említjük meg: a receptor ligandum-kötészvizsgálatokat és teljes sejtnél a feszültség-clamp értékek mérését a GluR_1 , GluR_2 , GluR_3 és GluR_4 receptorok vonatkozásában

[Fletcher és munkatársai, Recept. Channels 3, 21-31 (1995)]; a receptor ligandum-kötésvizsgálatokat és a humán GluR₆ receptorok funkcionális aktivitásának vonatkozásában a teljes sejtnél feszültség-clamp elektrofiziológiai adatok mérését [Hoo és munkatársai, Recept. Channels 2, 327-338]; elkülönített agyi Purkinje neuronoknál az AMPA receptorokon mutatott funkcionális aktivitás teljes sejt feszültség-clamp módszerrel való mérését [Bleakman és munkatársai, Mol. Pharmacol., 49, 581-585 (1996)], továbbá egyéb, AMPA receptorokat expresszáló szövetek vizsgálatát [Fletcher és Lodge, Pharmacol. Ther. 70, 65-89 (1996)].

A) iGluR₅ antagonisták kötési affinitás vizsgálata

Humán iGluR receptorokkal stabilan transzfektált sejtvonalakat (HEK293 sejtek) alkalmazunk. Növekvő koncentrációjú antagonistákkal mérjük a [³H]-AMPA helyettesítését az iGluR₁, iGluR₂, iGluR₃ és iGluR₄ receptorokat expresszáló sejteken, továbbá a [³H]-kainát (KA) helyettesítését vizsgáljuk az iGluR₅, iGluR₆, iGluR₇ és KA2 receptorokat expresszáló sejteken. Az (I) vagy (Ia) vegyületek vonatkozásában meghatározzuk az antagonisták kötési aktivitás (K_i) értékét, amit $\mu\text{mol/liter}$ -ben adunk meg. A szelektivitás jelzőjeként meghatározzuk az iGluR₂ AMPA receptor altípussal szemben mutatott kötési affinitás/az iGluR₅ kainát receptor altípussal szemben mutatott kötési affinitás arányát (K_i az iGluR₂-nél/ K_i az iGluR₅-nél). A táblázat szerinti vegyületek nagyobb kötési affinitást mutatnak az iGluR₅-tel szemben (a K_i értéke alacsonyabb), mint az iGluR₂-vel szemben; az iGluR₅ iránt mutatott kötési affinitás legalább tízszerese, még előnyösebben legalább százszorosa az iGluR₂ iránt mutatott affinitáshoz viszonyítva.

5. példa

Az (I) képletű vagy (Ia) általános képletű vegyületek fehérje kilépést gátló hatását az alábbi állatmodellek segítségével ellenőrizhetjük, ahol a fehérje kilépés a migrén neuronális mechanizmusának funkcionális jellemzője.

Durális fehérje kilépés vizsgálata állatmodellekkel

A) 225-325 g testtömegű Harlan Sprague-Dawley patkányokat vagy 225-325 g testtömegű tengerimalacokat (Charles River Laboratories) intraperitoneálisan nátrium-pentobarbitállal anesztetizálunk (65 mg/kg/45 mg/kg), az állatokat sztereotaxikus keretbe helyezzük el (David Kopf Instruments), ahol a metsző retesz -35 mm-re van helyezve a patkányok esetében és -4,0 mm-re a tengerimalacoknál. Egy nyíl alakú, fejbőr középvonal bevágást követve két-két pár kétoldali lyukat fúrunk a koponyán keresztül (6 mm hátrafelé 2,0 és 4,0 mm oldaltávolságra a patkányok esetében; 4 mm hátrafelé és 3,2, valamint 5,2 mm oldalirányban a tengerimalacoknál, mindezen koordinátákat a koponyatetőre vonatkoztatjuk). Mindkét oldalon a lyukakba egy-egy pár, rozsdamentes acélból készült stimuláló elektródát helyezünk el, ahol az elektróda a csúcs kivételével szigetelve van (Rhodes Medical Systems, Inc.), az elektródákat a patkányok esetében 9 mm mélységig, tengerimalacoknál 10,5 mm mélységig visszük be a kemény agyburoktól számítva.

B) A femorális vénát szabaddá tesszük, majd intravénásan (i.v.) a vizsgált vegyület egy adagját adjuk be 1 ml/kg térfogatban vagy másik megoldásként a vizsgálati vegyületet orálisan (p.o.) adjuk szondán keresztül 2,0 ml/kg térfogatban. Az i.v. injekció beadása után 7 perc elteltével intravénásan 50 mg/kg dózisú Evans-Blue flureszkáló festéket injektálunk. Az Evans-Blue festék a vérben a fehérjével komplexet képez és így a fehérje kilépés jelzőjeként szolgál. A vizsgálati vegyület beadása után pontosan 10 perc elteltével a baloldali trigeminális gangliont 3 percig

stimuláljuk 1,0 mA áramintenzitással (5 Hz, 4 msec időtartam), e művelethez Model 273 potenciostat/galvanostat berendezést használunk (EG&G Princeton Applied Research).

C) 15 perccel a stimulálást követően az állatokat 20 ml nátrium-klorid-oldattal elvéreztetve eutanáziát végzünk. A koponya felső részének eltávolításával a kemény agyburok membránok elkülönítését megkönnyítjük. A membrán mintákat mindkét agyféltekéből eltávolítjuk, a membránokat vízzel öblítjük, majd mikroszkóp lemezekre szétterítjük. Megszáradás után a szöveteket 70 % glicerín/víz oldattal bevonjuk.

D) Mindegyik kivett mintában az Evans-Blue festék mennyiségének meghatározásához fluoreszcenciás mikroszkópot alkalmazunk (Zeiss), ami rács monokromátorral és spektrofotométerrel van felszerelve. A gerjesztés hullámhossza mintegy 535 nm, az emisszió intenzitását 600 nm-nél mérjük. A mikroszkóp motorral meghajtott állvánnyal és komputerrel van felszerelve. Ez megkönnyíti a komputer által irányított állványmozgást, amikor is mindegyik agykéreg mintában 25 helyen (500 nm-es lépésekben) mérjük a fluoreszkálást. A mérési eredmények átlagát és a standard deviációt a komputer határozza meg.

E) A trigeminális ganglion elektromos stimulálása ugyanazon oldalon fehérje kilépést idéz elő (vagyis az agyburoknak csak azon részén következik be fehérje kilépés, ahol a trigeminális ganglion stimulálva van). Ez lehetővé teszi, hogy a kemény agyburok nem stimulált másik fele kontrollként szolgáljon. Megállapítjuk a stimulált agykéreg oldalán kilépett fehérje mennyiségének a nem stimulált agykéreg oldalán jelentkező fehérje kilépés mennyiségéhez viszonyított arányát. A kontroll állatokat csak nátrium-klorid-oldattal kezeljük, patkányoknál a fehérje kilépés aránya mintegy

2,0, tengerimalacoknál ez megközelítőleg 1,8. Ezzel szemben a találmány szerinti vegyülettel történő kezelés teljes mértékben gátolja a stimulált oldalon az agykéregből történő fehérje kilépést, a kilépési arány ez esetben mintegy 1,0.

F) Mindegyik (I) és (Ia) képletű vegyület esetében dózis-válaszgörbét készítenk, ezekből megállapítjuk a kilépést 50 %-ban gátló hatáshoz szükséges dózist (ID_{50}) vagy a 100 %-os (ID_{100}) gátló hatást biztosító dózist. A [3S,4aR,6S,8aR]-etil-6-

-(((2S)-2-(etoxi-karbonil)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-deka-hidroizokinolin-3-karboxilát • dihidro-klorid vegyület ID_{100} értéke mintegy 0,01 ng/kg, ahol a vizsgálati vegyületet patkányoknak orálisan adjuk be.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) képletű vegyület gyógyászatilag megfelelő sója vagy prekuzorja, ahol a gyógyászatilag megfelelő só D-(-)-mandulasavsó vagy 1,5-naftalin-diszulfonsavsó közül választott.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászatilag megfelelő só, ahol a só D-(-)-mandulasavsó.

3. Az 1. igénypont szerinti gyógyászatilag megfelelő só, ahol a só 1,5-naftalin-diszulfonsavsó.

4. 3S,4aR,6S,8aR-6-(((2S)-2-(karbonsav)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karbonsav • D-(-)-mandulasavsó.

5. 3S,4aR,6S,8aR-6-(((2S)-2-(karbonsav)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karbonsav • 1,5-naftalin-diszulfonsavsó.

6. Az (Ia) általános képletű vegyület gyógyászatilag megfelelő sója, ahol a képletben

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-20 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, (1-6 szénatomos alkil)-aril-, (1-6 szénatomos alkil)-(3-10 szénatomos cikloalkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-N,N-(1-6 szénatomos dialkil)-amin-, (1-6 szénatomos alkil)-pirrolidin-, (1-6 szénatomos alkil)-piperidin- vagy (1-6 szénatomos

alkil)-morfolin-csoport, azzal a feltétellel, hogy R^1 és R^2 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő; ahol

a gyógyászatilag megfelelő só D-(-)-mandulasavsó vagy 1,5-naftalin-diszulfonsavsó közül választott.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyászatilag megfelelő só, ahol a képletben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül 1-20 szénatomos alkilcsoport.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyászatilag megfelelő só, ahol a képletben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyászatilag megfelelő só, ahol a só D-(-)-mandulasavsó.

10. A 8. igénypont szerinti gyógyászatilag megfelelő só, ahol a só 1,5-naftalin-diszulfonsavsó.

11. 3S,4aR,6S,8aR-etil-6-(((2S)-2-(etoxi-karbonil)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karboxilát • D-(-)-mandulasavsó.

12. 3S,4aR,6S,8aR-etil-6-(((2S)-2-(etoxi-karbonil)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karboxilát • 1,5-naftalin-diszulfonsavsó.

13. Eljárás neurológiai rendellenesség vagy neurodegeneratív betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy a kezelt betegnek, akinek erre szükséges van, hatásos mennyiségben 1. igénypont szerinti gyógyászatilag megfelelő sőt adunk.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás neurológiai rendellenességgént migrén kezelésére, azzal jellemezve, hogy a 13. igénypont szerint járunk el.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy gyógyászatiilag megfelelő sóként 3S,4aR,6S,8aR-6-(((2S)-2-(karbonsav)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karbonsav • D-(-)-mandulasavat adunk.

16. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy gyógyászatiilag megfelelő sóként 3S,4aR,6S,8aR-etil-6-(((2S)-2-(etoxi-karbonil)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karboxilát • 1,5-naftalin-diszulfonsavat adunk.

17. Eljárás neurológiai rendellenesség vagy neurodegeneratív betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek, akinek erre szüksége van, hatásos mennyiségben 6. igénypont szerinti gyógyászatiilag megfelelő sót adunk.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás neurológiai rendellenességgént migrén kezelésére, azzal jellemezve, hogy a 17. igénypont szerint járunk el.

19. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy gyógyászatiilag megfelelő sóként 3S,4aR,6S,8aR-6-(((2S)-2-(karbonsav)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karbonsav • D-(-)-mandulasavsót adunk.

20. A 17. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy gyógyászatiilag megfelelő sóként 3S,4aR,6S,8aR-etil-6-(((2S)-2-(etoxi-karbonil)-4,4-difluor-pirrolidinil)-metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dekahidroizokinolin-3-karboxilát • 1,5-naftalin-diszulfonsavsót adunk.

21. Gyógyászati készítmény, amely hatásos mennyiségben 1. igénypont szerinti gyógyászatilag megfelelő sót tartalmaz gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal, hígítószerrel vagy segédanyaggal elegyítve.

22. Gyógyászati készítmény, amely hatásos mennyiségben 6. igénypont szerinti gyógyászatilag megfelelő sót tartalmaz gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal, hígítószerrel vagy segédanyaggal elegyítve.

23. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása migrén kezelésére adható gyógyászati készítmény előállítására.

24. A 6. igénypont szerinti vegyület alkalmazása migrén kezelésére adható gyógyászati készítmény előállítására.

25. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása migrén kezelésére.

26. A 6. igénypont szerinti vegyület alkalmazása migrén kezelésére.

27. Eljárás az (1a) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a képletben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-20 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, (1-6 szénatomos alkil)-aril-, (1-6 szénatomos alkil)-(3-10 szénatomos cikloalkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-N,N-(1-6 szénatomos dialkil)-amin-, (1-6 szénatomos alkil)-pirrolidin-, (1-6 szénatomos alkil)-piperidin- vagy (1-6 szénatomos alkil)-morfolin-csoport, azzal a feltétellel, hogy R^1 és R^2 közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő, azzal jellemezve, hogy (2) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^2 jelentése a tárgyi körben megadottal azonos, Pg jelentése megfelelő nitrogén védőcsoport, továbbá LgO jelentése megfelelő kilépő csoport, alkalmas oldószerben megfelelő bázissal kezelünk, majd az elegyhez (3) általános képletű vegyületet adunk, ahol a képletben R^1 jelentése a fentiekben megadottal azonos, majd oxidációt vég-

zünk és az így nyert (5) általános képletű vegyületet halogénezzük, végül a nitrogén védőcsoportot eltávolítjuk.

A meghatalmazott:



Attila Szentpéteri Adám

szabadalmi ügyvivő

S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda

tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

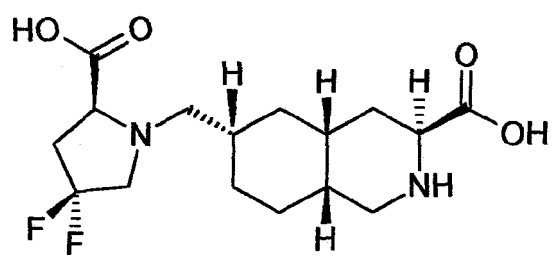
Attila Szentpéteri

2003.09.09.

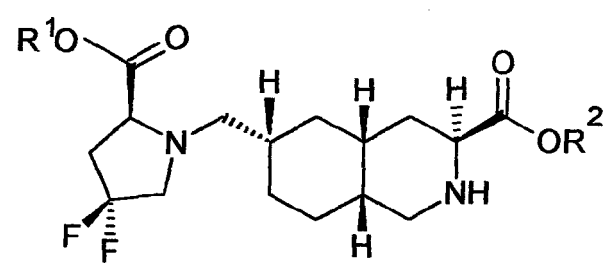
PK

AR

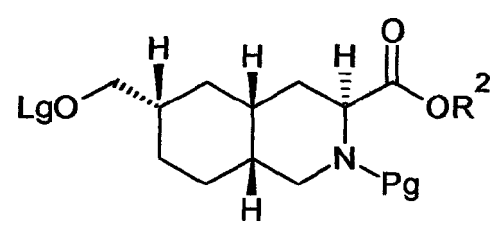
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



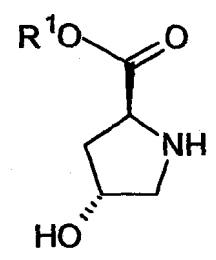
(I)



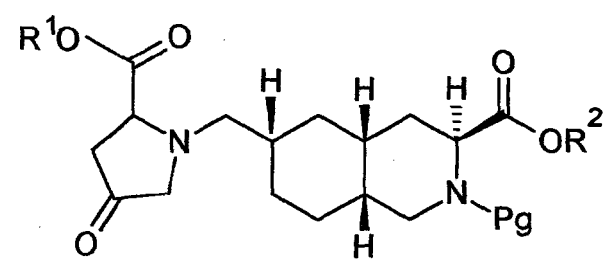
(Ia)



(2)

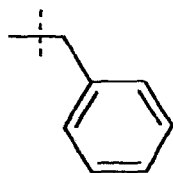


(3)

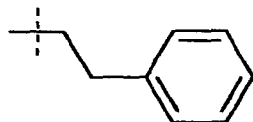


(5)

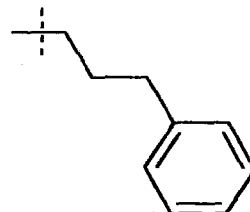
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



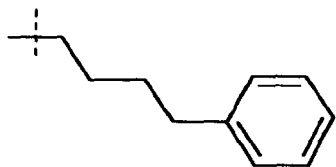
(A-1)



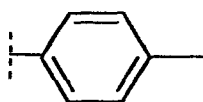
(A-2)



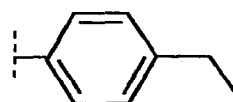
(A-3)



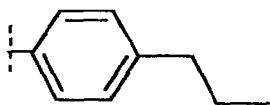
(A-4)



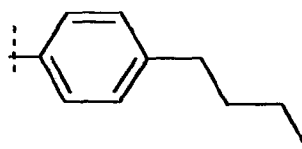
(Ar-1)



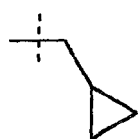
(Ar-2)



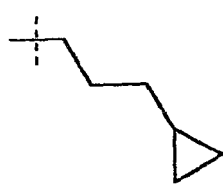
(Ar-3)



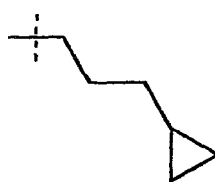
(Ar-4)



(C-1)



(C-2)



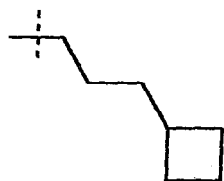
(C-3)



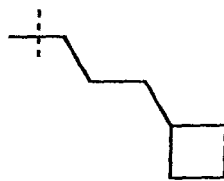
(C-4)



(C-5)



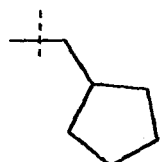
(C-6)



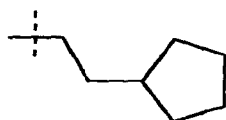
(C-7)



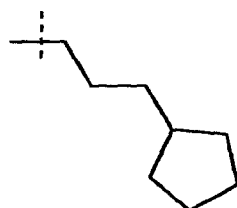
(C-8)



(C-9)



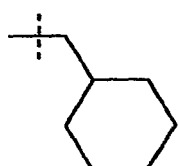
(C-10)



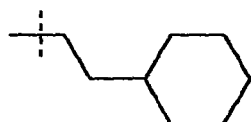
(C-11)



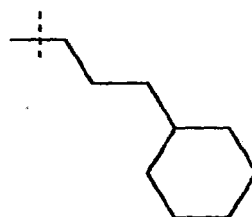
(C-12)



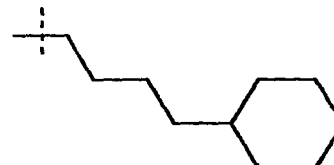
(C-13)



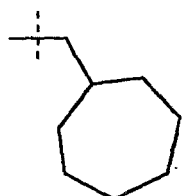
(C-14)



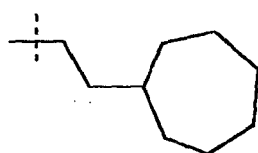
(C-15)



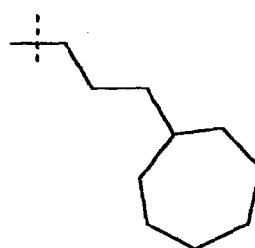
(C-16)



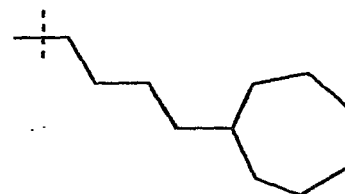
(C-17)



(C-18)

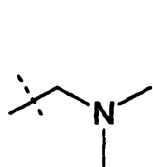


(C-19)

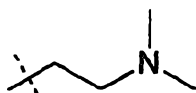


(C-20)

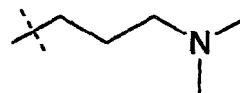
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



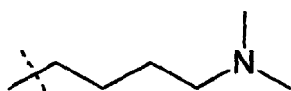
(N-1)



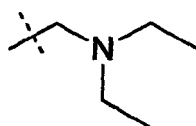
(N-2)



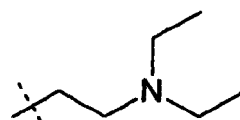
(N-3)



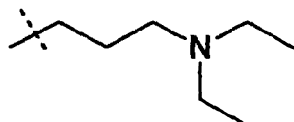
(N-4)



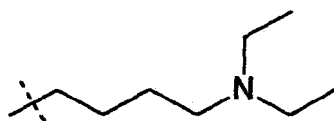
(N-5)



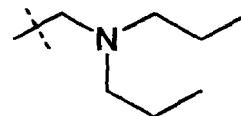
(N-6)



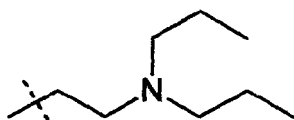
(N-7)



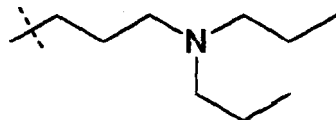
(N-8)



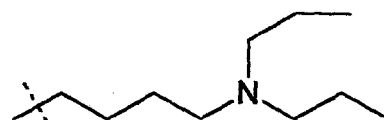
(N-9)



(N-10)

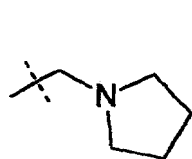


(N-11)

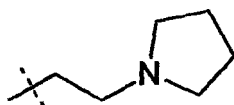


(N-12)

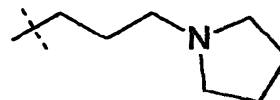
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



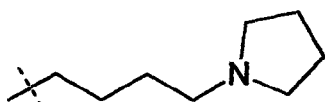
(P-1)



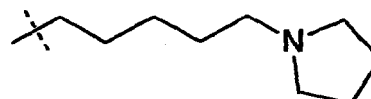
(P-2)



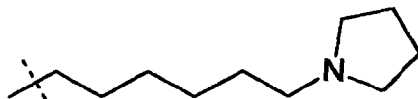
(P-3)



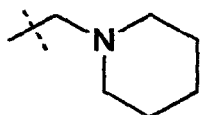
(P-4)



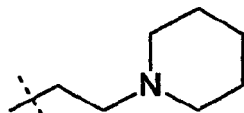
(P-5)



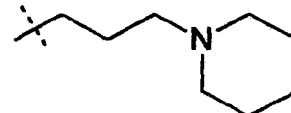
(P-6)



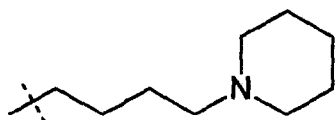
(Pi-1)



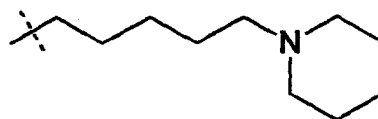
(Pi-2)



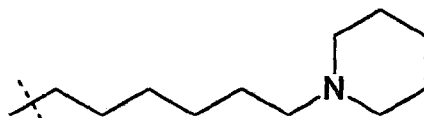
(Pi-3)



(Pi-4)

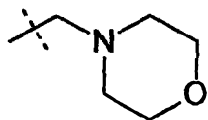


(Pi-5)

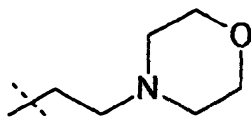


(Pi-6)

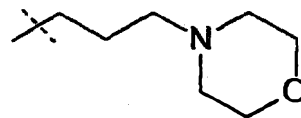
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



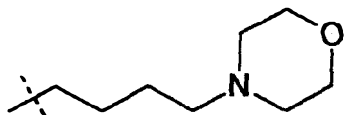
(M-1)



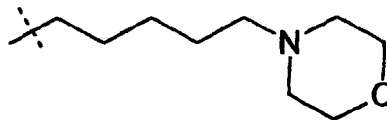
(M-2)



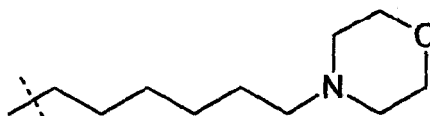
(M-3)



(M-4)



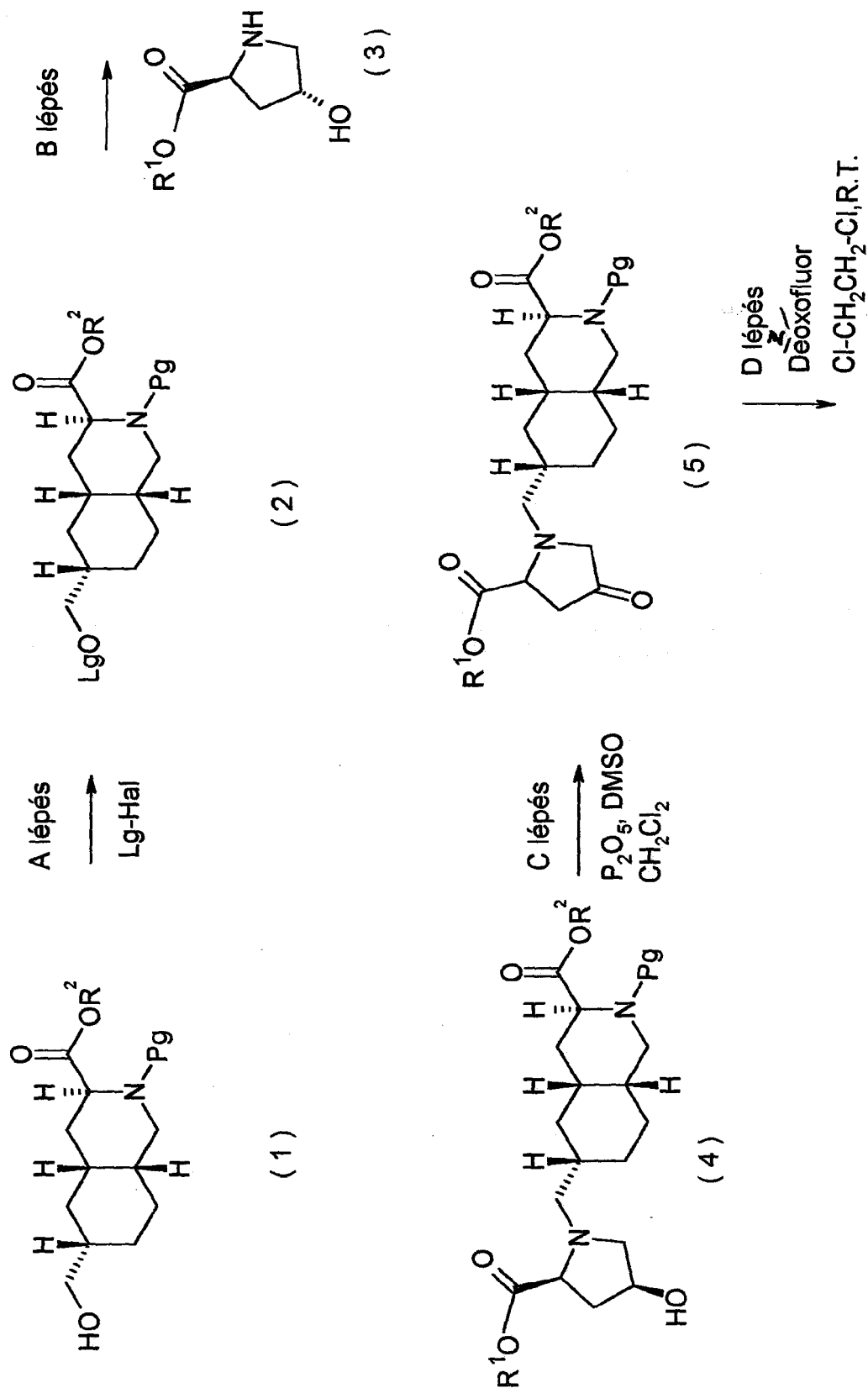
(M-5)



(M-6)

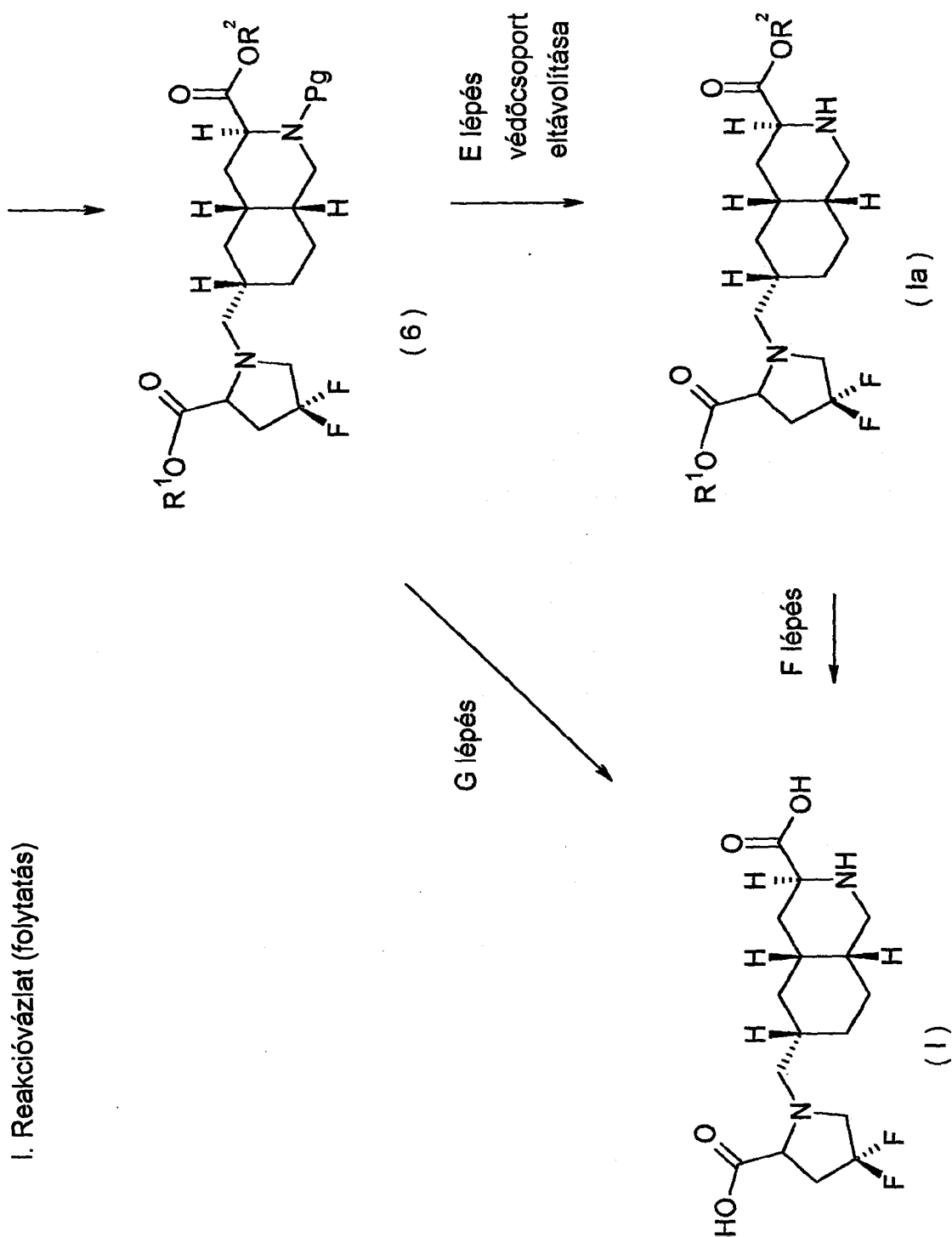
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

I. Reakcióvázlat



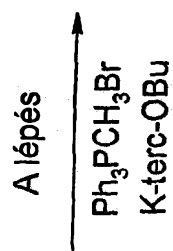
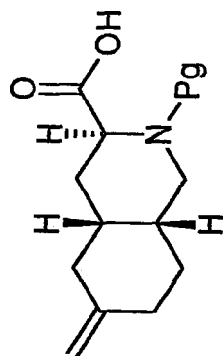
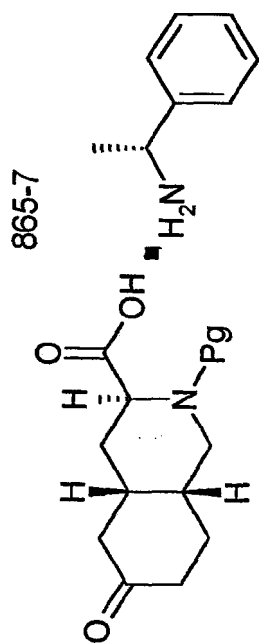
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

I. Reakcióvázlat (folytatás)

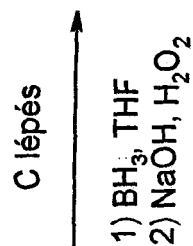
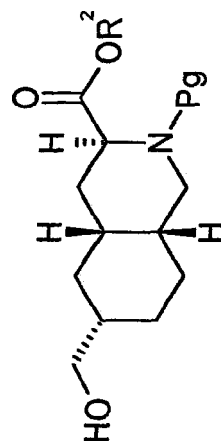
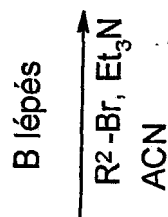
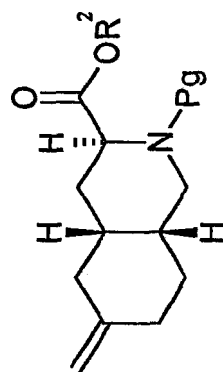


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

II.a Reakcióvázlat



(i-a)

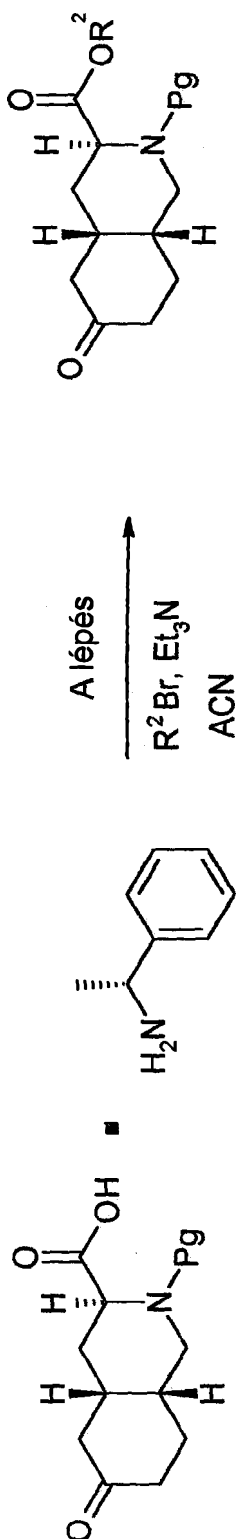


(ii)

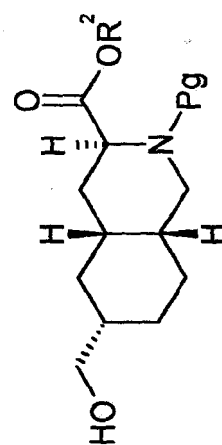
(1)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

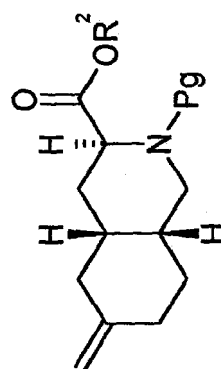
II.b Reakcióvázat



(i-b)

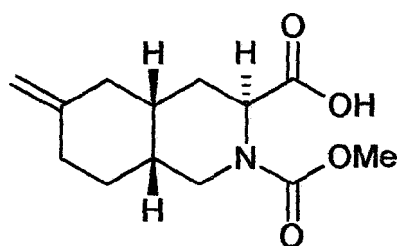


(1)

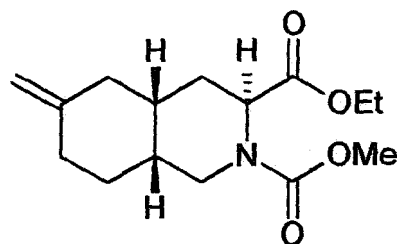


(ii)

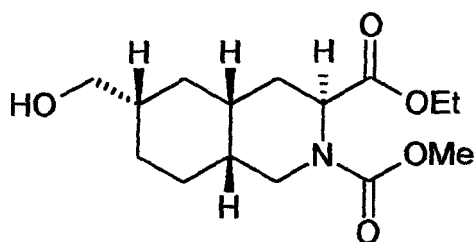
KÖZZETÉTELI PÉLDÁNY



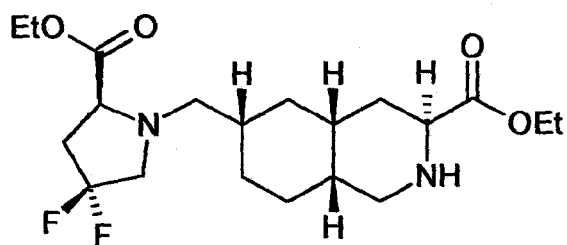
(1e)



(2e)

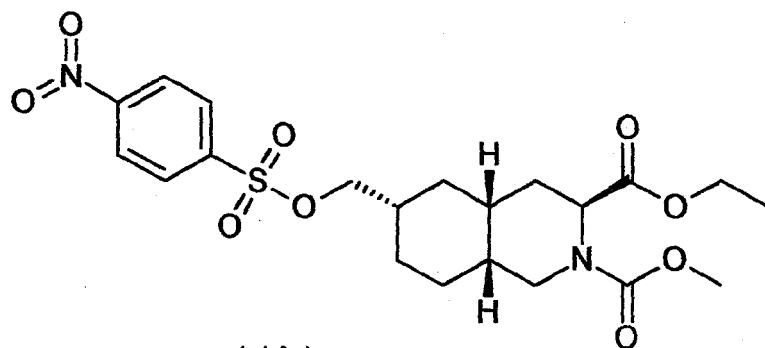


(3e)



(1p)

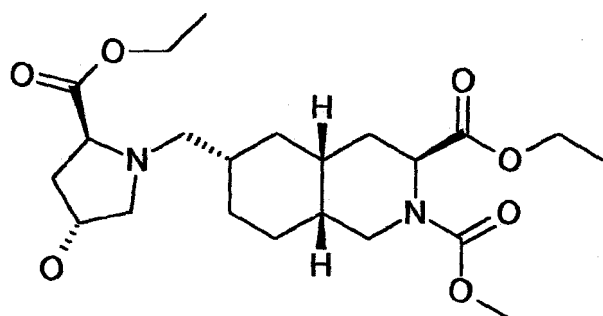
D - (-) - mandulasav



(1A)

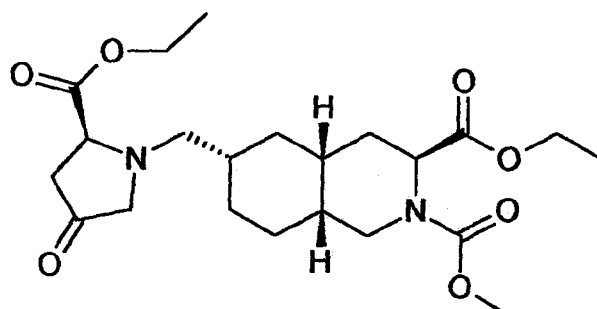
királis

KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY



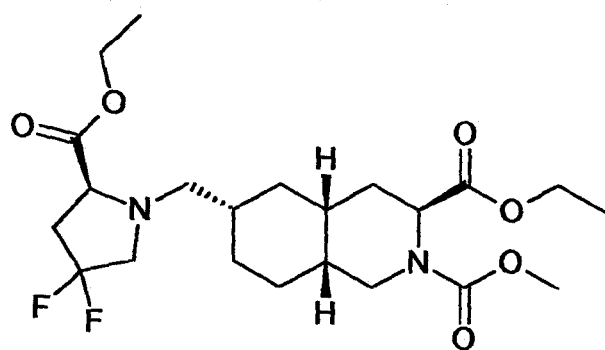
királis

(1B)



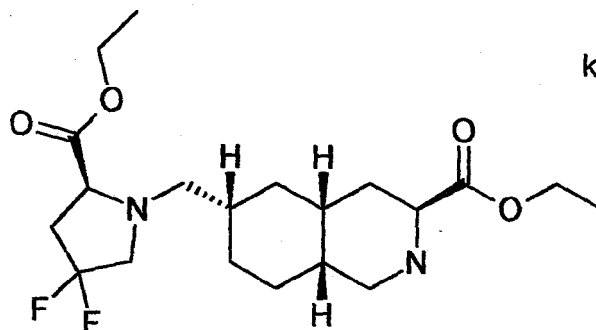
királis

(1C)



királis

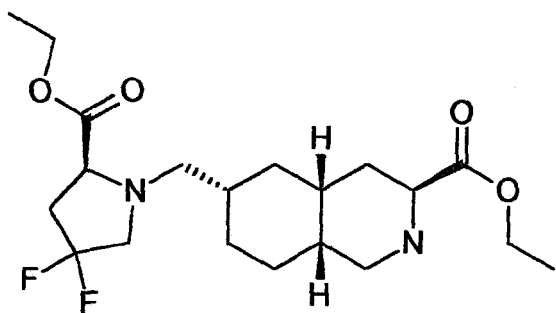
(1D)



királis

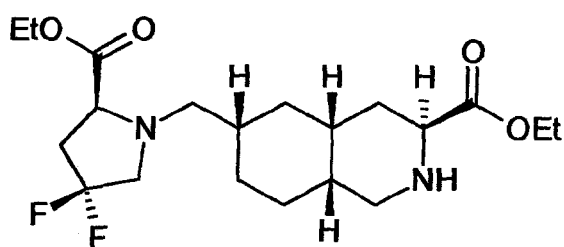
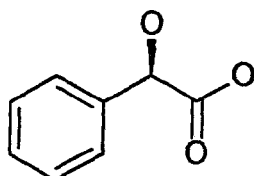
(1E)

KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY



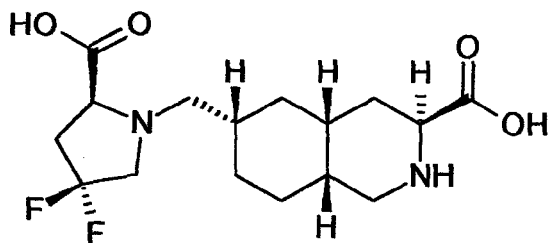
királis

(1F)



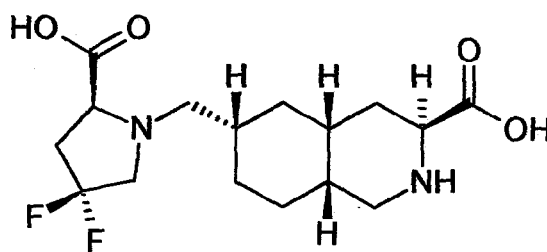
■ 1,5 - naftalindiszulfonsav - tetrahidrát

(2p)



■ 2 HCl

(3p)



(3A)