

DIHIDROIMIDAZO[5,1-A]-BÉTA-KARBOLIN-SZÁRMAZÉKOK, ELŐÁLLÍTÁSUK ÉS
GYÓGYSZERKÉNT VALÓ ALKALMAZÁSUK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

5

A találmány tárgyát az (I) általános képletű dihidroimidazo[5,1-a]-béta-karbo-
lin-származékok, előállításuk és gyógyszerként való alkalmazásuk képezik – a kép-
letben

10

R₁, R₂, R₃ és R₄ azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül
hidrogénatom, halogénatom, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, hid-
roxilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoport, egyenes vagy el-
ágazó láncú trihalogénalkilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú trihalogén-
alkoxi-csoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, egyenes vagy el-
ágazó láncú alkilaminocsoport, egyenes vagy elágazó láncú dialkilamino-
csoport, arilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú arilalkilcsoport, karboxil-
csoport, egyenes vagy elágazó láncú alkilkarboniloxi-csoport, egyenes
vagy elágazó láncú acilcsoport, ariloxics csoport vagy egyenes vagy elágazó
láncú arilalkoxics csoport;

15

20

R₅ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy
egyenes vagy elágazó láncú arilalkilcsoport;

25

R₆ és R₇ azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogén-
atom, halogénatom, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, hidroxilcso-
port, egyenes vagy elágazó láncú alkoxics csoport, egyenes vagy elágazó
láncú trihalogénalkil-csoport, egyenes vagy elágazó láncú trihalogénalkoxi-
csoport, cianocsoport, aminocsoport, egyenes vagy elágazó láncú alkil-
aminocsoport, egyenes vagy elágazó láncú dialkilaminocsoport, arilcsoport,
egyenes vagy elágazó láncú arilalkilcsoport, karboxilcsoport, egyenes vagy
elágazó láncú alkilkarboniloxi-csoport, egyenes vagy elágazó láncú acilcso-
port, ariloxics csoport vagy egyenes vagy elágazó láncú arilalkoxics csoport;

30

kivéve azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R₁ – R₆ je-
lentése hidrogénatom és R₇ jelentése metil- vagy fenilcsoport; valamint
a fenti vegyületek izomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savakkal
alkotott addíciós sói.

35

A találmány tárgyát képezi még a fenti vegyületek előállítása, a fenti ható-
anyagot tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint a fenti vegyületek, mint
gyógyszerek, különösen mint hipnotikus gyógyszerek.

Jellemező ábra: (I) általános képlet

PK

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**DIHIDROIMIDAZO[5,1-a]-BÉTA-KARBOLIN-SZÁRMAZÉKOK, ELŐÁLLÍTÁSUK ÉS
GYÓGYSZERKÉNT VALÓ ALKALMAZÁSUK**

5 A találmány tárgyát az új (I) általános képletű dihidroimidazo[5,1-a]-béta-karbolin-származékok képezik – a képletben

R₁, R₂, R₃ és R₄ azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1 – 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1 – 6 szénatomos egyenes vagy elágazó
10 láncú alkoxicssoport, egyenes vagy elágazó láncú trihalogén(1 – 6 szénatomos alkil)-csoport, egyenes vagy elágazó láncú trihalogén(1 – 6 szénatomos alkoxi)-csoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 szénatomos alkilaminocsoport, egyenes vagy elágazó láncú di(1 – 6 szénatomos alkil)amino-csoport, arilcsoport, egyenes
15 vagy elágazó láncú aril(1-6 szénatomos alkil)-csoport, karboxilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú (1 – 6 szénatomos alkil)karboniloxi-csoport, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos acilcsoport, ariloxicssoport vagy egyenes vagy elágazó láncú aril(1 – 6 szénatomos alkoxi)-csoport;

R₅ jelentése hidrogénatom, 1 – 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú
20 alkilcsoport vagy egyenes vagy elágazó láncú aril(1 – 6 szénatomos alkil)-csoport;

R₆ és R₇ azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1 – 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1 – 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicssoport, egyenes vagy elágazó láncú trihalogén(1 – 6 szénatomos alkil)-csoport, egyenes vagy elágazó láncú trihalogén(1 – 6 szénatomos alkoxi)-csoport, cianocsoport, aminocsoport, 1 – 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilaminocsoport, egyenes vagy elágazó láncú di(1 – 6 szénatomos alkil)amino-csoport, arilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú
25 aril(1 – 6 szénatomos alkil)-csoport, karboxilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú (1 – 6 szénatomos alkil)karboniloxi-csoport, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos acilcsoport, ariloxicssoport vagy egyenes vagy elágazó láncú aril(1 – 6 szénatomos alkoxi)-csoport;

30

a fenti vegyületek izomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savakkal alkotott addíciós sói.

A leírásban az „aril” megjelölésen fenil-, naftil-, tetrahidronaftil-, dihidronaftil-, indenil- vagy indanilcsoportot értünk, amelyek mindegyike adott esetben helyettesített lehet egy vagy több azonos vagy különböző helyettesítővel, amelyek jelentése halogénatom, hidroxil-, ciano-, nitro-, 1 – 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-, 1 – 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, amino-, 1 – 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilamino-, egyenes vagy elágazó láncú di(1 – 6 szénatomos alkil)amino-, ariloxi-, egyenes vagy elágazó láncú aril(1 – 6 szénatomos alkoxi)-, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos trihalogénalkil-, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos acil-, egyenes vagy elágazó láncú (1 – 6 szénatomos alkoxi)karbonil-, egyenes vagy elágazó láncú (1 – 6 szénatomos alkil)amino-karbonil- vagy oxocsoport.

A találmány szerinti vegyületek egy előnyös körét képviselik azok, amelyekben:

R_1 , R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom;

R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport; és

R_5 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilcsoport.

A találmány körében előnyös R_2 helyettesítők a hidrogénatom, halogénatom (fluor-, klór- vagy brómatom), egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport és egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkoxicsop-

Előnyös találmány szerinti vegyületek a következők:

3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-metoxi-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin;

8-metoxi-3-metil-1-fenil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin;

1-etil-8-metoxi-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin;

8-metoxi-3-izopropil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin;

8-metoxi-3-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin;

8-metoxi-11-metil-3-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-metoxi-3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-hidroxi-3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

5 8-hidroxi-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-klór-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-metoxi-3-fenil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin;

11-etil-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

10 8-klór-3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-klór-3-metil-11-etil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

3,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

3,8,11-trimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

11-etil-3,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

15 8-fluor-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-bróm-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-fluor-3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-fluor-11-etil-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-bróm-11-etil-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát.

20 A találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás is, amely abban áll, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése az (I) általános képletre megadott – peptid szintézis kapcsolási körülményei mellett egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R_6 és R_7 jelentése az (I) általános képletű vegyületre meg-

25 adott –,

és a kapott (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 és R_7 jelentése az előzőekben megadott – foszfor-oxikloriddal reagáltatjuk oldószerben, például toluolban, így az (I) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 és R_7 jelentése az előzőekben megadott –, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati szempontból elfogadható savval savaddíciós sójává alakítjuk.

30

A (II) és (III) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy szokásos szerves szintetikus eljárásokkal előállíthatók.

A találmány tárgyát képezik azok a gyógyászati készítmények is, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet, gyógyászati szempontból megfelelő savval alkotott addíciós sóját tartalmazzák önmagában vagy egy vagy több nem-toxikus, gyógyászati szempontból elfogadható segédanyaggal vagy inert hordozóanyaggal kombinálva.

Közelebbről, a találmány körében alkalmas gyógyászati készítmények orális, parenterális (intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután), per- vagy transzkután, nazális, rektális, perlingvális, okuláris vagy légzőszerven át ható adagolásra alkalmasak, különösen egyszerű vagy cukorbevonatú tabletták, nyelv alá helyezendő tabletták, tasakos készítmények, szögletes tabletták, gelulek, kúpok, krémek, kenőcsök, bőr-gélek, injektálható vagy iható készítmények, aeroszolok vagy szem- vagy orrcseppek.

A következőkben a találmányt példákban mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül.

A technika állása szerint a dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-származékokat az alábbi vegyületek szintézisének közti-termékeiként írták le:

$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$ és $R_7 = CH_3$: Kanaoke Y; Sato E; Yonemitsu O; Tetrahedron, 24, 2591 – 2594 (1968).

$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$ és $R_7 = Ph$: Elliott; J. Org. Chem., 3302 – 305 (1962).

Egyértelmű, hogy a fenti származékokat csak a szintézis közti-termékeiként írták le, nem volt ismeretes semmiféle terápiás aktivitásuk. A találmány oltalmi körébe hatóanyagként, különösen hipnotikus szerként esnek.

A kiindulási anyagokként és/vagy reagensekként alkalmazott anyagok ismeretek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók.

A példákban leírt vegyületek szerkezetét és a szintézislépések termékeit spektrofotometriás eljárások alkalmazásával (infravörös, NMR, MS) határoztuk meg.

A találmány bemutatása érdekében az alábbiakban néhány olyan példát ismertetünk, amelyek az olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkoznak, amelyekben $R_1 = R_3 = R_4 = H$.

I. TÁBLÁZAT

PÉLDA	R ₂	R ₅	R ₆	R ₇
1. példa	H	-CH ₃	H	-CH ₃
2. példa	CH ₃ O-	H	H	-CH ₃
3. példa	CH ₃ O-	H	H	H
4. példa	CH ₃ O-	H	Ph	-CH ₃
5. példa	CH ₃ O-	H	CH ₃ CH ₂ -	-CH ₃
6. példa	CH ₃ O-	H	H	-CH(CH ₃) ₂
7. példa	CH ₃ O-	H	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃
8. példa	CH ₃ O-	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃
9. példa	CH ₃ O-	-CH ₃	H	-CH ₃
10. példa	-OH	-CH ₃	H	-CH ₃
11. példa	-OH	H	H	-CH ₃
12. példa	H	H	H	-CH ₃
13. példa	Cl	H	H	-CH ₃
14. példa	CH ₃ O-	H	H	Ph
15. példa	H	CH ₃ CH ₂ -	H	-CH ₃
16. példa	Cl	-CH ₃	H	-CH ₃
17. példa	Cl	CH ₃ CH ₂ -	H	-CH ₃
18. példa	-CH ₃	H	H	-CH ₃
19. példa	-CH ₃	-CH ₃	H	-CH ₃
20. példa	-CH ₃	CH ₃ CH ₂ -	H	-CH ₃
21. példa	F	H	H	-CH ₃
22. példa	Br	H	H	-CH ₃
23. példa	F	-CH ₃	H	-CH ₃
24. példa	F	CH ₃ CH ₂ -	H	-CH ₃
25. példa	Br	CH ₃ CH ₂ -	H	-CH ₃

1. PÉLDA: 3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]-β-karbolin-metánszulfonát

A MÓDSZER: 2-acetilamino-N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]acetamid

5,8 ml, 27,5 mmol Difenilfoszforilazidot és 3,85 ml, 27,5 mmol trietilamint

5 egymást követően 4,32 g, 27 mmol triptamin és 3,3 g, 28 mmol N-acetilglicin 100 ml

DMF-ben készült, 0 °C hőmérsékletre hűtött elegyébe adunk. A kapott elegyet nitrogéngáz atmoszférában szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük, majd az oldószert vákuumban lepároljuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen flash kromatográfiás eljárással tisztítjuk, a kívánt terméket 78 %-os hozammal nyerjük ($m = 5,5 \text{ g}$, 21 mmol).

5 **B MÓDSZER:** 2-acetilamino-N-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-etil]acetamid

Az A módszer szerint nyert amid 2 g , $8,23 \text{ mmol}$ mennyiségét 20 ml DMF-ben felvesszük, és ehhez $0,35 \text{ g}$, $8,75 \text{ mmol}$ 60 %-os olajos NaH-t és $0,55 \text{ ml}$, $8,83 \text{ mmol}$ alkil-halogenidet (CH_3I) adunk. Az elegyet 12 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szilikagélen flash kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 48 %-os hozammal nyerjük a kívánt terméket ($1,02 \text{ g}$, $3,96 \text{ mmol}$).

C MÓDSZER: 3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát

A B módszerrel kapott amid $1,02 \text{ g}$, $3,96 \text{ mmol}$ mennyiségét 50 ml toluolban visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyhez 30 perc alatt hozzáadunk 15 ml toluolban felvett 10 ml POCl_3 -t. Az elegyet ezután vákuumban besűrítjük, a visszamaradó anyagot 5 ml etanolban vesszük fel, és 50 ml 20 %-os NaOH oldatot adunk hozzá. Az elegyet 30 percig keverjük, majd a képződött szilárd anyagot szűrjük. A terméket flash kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, 32 %-os hozammal nyerjük a kívánt terméket (280 mg , $1,26 \text{ mmol}$).

20 A 3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát etanolos oldatának nyeréséhez a fenti termékhez 1 ekvivalens metánszulfonsavat adunk, majd a megfelelő mezilátot kicsapással nyerjük ki.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2,72 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,23 (t, $J=6,9 \text{ Hz}$, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,22 (t, $J=6,9 \text{ Hz}$, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,48 (m, 2H).

25 MS (m/z): 237 (100), 221, 195, 181.

2. PÉLDA: 8-metoxi-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát

Az 1. példában leírt módon járunk el, az A módszer során 5-metoxitriptamint és N-acetilgicint alkalmazunk, a kapott amidot közvetlenül használjuk fel a C módszer gyűrűzárási reakciójában.

30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2,40 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,00 (t, $J=6,6 \text{ Hz}$, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,96 (t, $J=6,6 \text{ Hz}$, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,20 (d, $J=8,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,50 (s, 1H).

3. PÉLDA: 8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin

Az 1. példában leírt módon járunk el, az A módszer során 5-metoxitriptamin és N-formilglicin kiindulási anyagokat alkalmazunk, a kapott amidot közvetlenül használjuk fel a C módszer gyűrűzárási reakciójában.

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 : CD_3OD / 90 : 10): 3,09 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,2 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 6,79 (dd, $J=2,4$ és 8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,23 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H).
MS (m/z): 239 (100), 196, 168, 140.

4. PÉLDA: 8-metoxi-3-metil-1-fenil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin

- 10 Az 1. példában leírt módon járunk el, az A módszer során 5-metoxitriptamin és N-acetil-2-fenilglicin kiindulási anyagot alkalmazunk, a kapott amidot közvetlenül használjuk fel a C módszer gyűrűzárási reakciójában.

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2,5 (s, 2H), 3,15 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,08 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 6,8 (dd, $J=2,4$ és 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 8,30 (s, 1H).
MS (m/z): 329 (100), 286, 165, 143.

5. PÉLDA: 1-etil-8-metoxi-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin

- 20 Az 1. példában leírt módon járunk el, az A módszer során 5-metoxitriptamin és N-acetil-2-etilglicin kiindulási anyagokat alkalmazunk, a kapott amidot közvetlenül használjuk fel a C módszer gyűrűzárási reakciójában.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,30 (t, 7 Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,80 (q, 7 Hz, 2H), 3,11 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,06 (t, $J=7$ Hz, 2H), 6,83 (dd, $J=2,4$ és 8,7 Hz, 1H), 6,97 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,71 (széles s, 1H).
MS (m/z): 281 (100), 266, 250, 233.

25 6. PÉLDA: 8-metoxi-3-izopropil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin

Az 1. példában leírt módon járunk el, az A módszer során 5-metoxitriptamin és N-izobutirilglicin kiindulási anyagokat alkalmazunk, a kapott amidot közvetlenül használjuk fel a C módszer gyűrűzárási reakciójában.

- 30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 : CD_3OD / 90 : 10): 1,33 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 3,04 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 4,04 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J=8,76$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,22 (d, $J=8,76$ Hz, 1H), 10,30 (s, 1H).

MS (m/z): 281 (100), 266, 196, 133.

7. PÉLDA: 8-metoxi-3-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin

Az 1. példában leírt módon járunk el, az A módszer során 5-metoxitriptamin és N-butililglicin kiindulási anyagokat alkalmazunk, a kapott amidot közvetlenül használjuk fel a C módszer gyűrűzárási reakciójában.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1,00 (t, 7,5 Hz, 3H), 1,76 (m, 2H), 2,70 (t, 7,5 Hz, 2H), 3,08 (t, J=7,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,97 (t, J=7,5 Hz, 2H), 6,81 (dd, J=2,7 és 8,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,28 (d, J=8,7 Hz, 1H), 10,38 (széles s, 1H).

MS (m/z): 281 M^+ , 269, 252 (100), 209.

8. PÉLDA: 8-metoxi-11-metil-3-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát

Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagokként az A módszer során 5-metoxitriptamint és N-butililglicint alkalmazunk.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 : CD_3OD / 90 : 10): 1,06 (t, 7,5 Hz, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,75 (t, 7,5 Hz, 2H), 3,08 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,06 (t, J=6,8 Hz, 2H), 6,86 (dd, J=2,4 és 8,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,7 Hz, 1H).

MS (m/z): 295 (100), 266, 223, 133.

9. PÉLDA: 8-metoxi-3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát

Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagokként az A módszer során 5-metoxitriptamint és N-acetilglicint alkalmazunk.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 : CD_3OD / 90 : 10): 2,44 (s, 3H), 3,05 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,99 (t, J=6,9 Hz, 2H), 6,86 (dd, J=2,4 és 8,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,7 Hz, 1H).

MS (m/z): 267 (100), 251, 235, 244.

10. PÉLDA: 8-hidroxi-3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát

300 mg, 1 mmol A 9. példa szerinti 8-metoxi-3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolint -78 °C hőmérsékleten vízmentes diklórmétánban oldunk. Az ol-

dathoz 8 ml BBr_3 -t adunk, és az elegyet nitrogéngáz atmoszféra alatt, keverés mellett, 12 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezután 15 ml 2 mol/literes NaHCO_3 oldatot adunk hozzá, a kicsapódott termékről a diklórmétánt dekantáljuk, és a kívánt terméket kinyerjük. 50 %-os Hozammal nyerjük a cím szerinti vegyületet (150 mg, 0,6 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 : CD_3OD / 90 : 10): 2,45 (s, 3H), 3,05 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,06 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,15 (d, $J=8,7$ Hz, 1H).

MS (m/z): 253 (100), 224, 211, 126.

10 **11. PÉLDA: 8-hidroxi-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát**

350 mg, 1,4 mmol 2. Példa szerinti 8-metoxi-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolint -78°C hőmérsékleten vízmentes diklórmétánban oldunk. Az oldathoz 8 ml BBr_3 -t adunk, és az elegyet nitrogéngáz atmoszféra alatt, keverés mellett, 12 óra alatt hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Ezután 15 ml 2 mol/literes NaHCO_3 oldatot adunk hozzá, a kicsapódott termékről a diklórmétánt dekantáljuk, és a kívánt terméket kinyerjük. 59 %-os Hozammal nyerjük a cím szerinti vegyületet (200 mg, 0,83 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 : CD_3OD / 90 : 10): 2,67 (s, 3H), 3,19 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,21 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 6,78 (dd, $J=2,4$ és $8,7$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=8,7$ Hz, 1H).

12. PÉLDA: 3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát

Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként az A módszerben triptamint és N-acetilglicint alkalmazunk. A kapott amidot közvetlenül használjuk fel a C módszerbeli gyűrűzárási reakcióban.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2,53 (s, 3H), 3,08 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,99 (t, 6,8 Hz, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,44 (d, 1H).

MS (m/z): 223 (100), 208, 181, 154.

13. PÉLDA: 8-klór-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát

Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként az A módszerben 5-klórtriptamint és N-acetilglicint alkalmazunk. A kapott amidot közvetlenül használjuk fel a C módszerbeli gyűrűzárási reakcióban.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ : CD₃OD / 90 : 10): 2,72 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,16 (t, J=6,9 Hz, 2H), 4,13 (t, J=6,9 Hz, 2H), 7,12 (dd, J= 2 és 8,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J=2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H).

MS (m/z): 257 (100), 242, 221, 215.

14. PÉLDA: 8-metoxi-3-fenil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin

Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként az A módszerben 5-metoxitriptamint és hippursavat alkalmazunk. A kapott amidot közvetlenül használjuk fel a C módszerbeli gyűrűzárási reakcióban.

¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃): 2,87 (s, 3H), 3,16 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,45 (t, J=6,8 Hz, 2H), 6,77 (dd, J=2,4 és 9,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,31 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,75 (m, 2H), 8,02 (s, 1H).

MS (m/z): 315 (100), 272, 211, 168.

15. PÉLDA: 11-etil-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát

Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként az A módszerben triptamint és N-acetilglicint alkalmazunk. A B módszerben alkilezőszerként etil-bromidot alkalmazunk.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 1,33 (t, 7,1 Hz, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,25 (t, J=6,9 Hz, 2H), 4,24 (m, 4H), 7,12 (t, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,49 (d+1s, 2H).

16. PÉLDA: 8-klór-3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát

Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként az A módszerben 5-klórtriptamint és N-acetilglicint alkalmazunk.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,60 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,16 (t, J=6,8 Hz, 2H), 4,20 (t, J=6,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,6 (s, 1H).

MS (m/z): 271 (100), 235, 193, 167.

17. PÉLDA: 8-klór-3-metil-11-etil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát

Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként az A módszerben 5-klórtriptamint és N-acetilglicint alkalmazunk. A B módszerben alkilezőszerként etil-

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,39 (t, J=4,8 Hz, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,2 (t, J=7 Hz, 2H), 4,3 (m, 4H), 7,2 (dd, J=2,4 és 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,6 (s, 1H).

MS (m/z): 285 (100), 270, 249, 180.

18. PÉLDA: 3,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát

Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként az A módszerben 5-metiltriptamint és N-acetilglicint alkalmazunk. A kapott amidot közvetlenül használjuk fel a C módszerbeli gyűrűzárási reakcióban.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ : CD₃OD / 90 : 10): 2,43 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,14 (t, J=7 Hz, 2H), 4,08 (t, J=7 Hz, 2H), 7,05 (d, 8,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H).

MS (m/z): 237 (50), 129, 73, 55 (100).

19. PÉLDA: 3,8,11-trimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát

Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként az A módszerben 5-metiltriptamint és N-acetilglicint alkalmazunk.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ : CD₃OD / 90 : 10): 2,40 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,2 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,18 (t, J=6,9 Hz, 2H), 7,07 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

MS (m/z): 251 (100), 235, 203.

20. PÉLDA: 11-etil-3,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát

Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként az A módszerben 5-metiltriptamint és N-acetilglicint alkalmazunk. A B módszerben alkilezőszerként etil-bromidot alkalmazunk.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 : CD_3OD / 90 : 10): 1,32 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,21 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 4,19 (m, 4H), 7,08 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).
MS (m/z): 265 (100), 250, 236, 223.

5 **21. PÉLDA: 8-fluor-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát**

Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként az A módszerben 5-fluortriptamint és N-acetilglicint alkalmazunk. A kapott amidot közvetlenül használjuk fel a C módszerbeli gyűrűzárási reakcióban.

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 : CD_3OD / 90 : 10): 2,60 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,09 (t, $J=7$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J=7$ Hz, 2H), 6,87 (dt, $J=2,4$ és 9 Hz, 1H), 7,02 (dd, $J=2,4$ és 9 Hz, 1H), 7,26 (dd, $J=3$ és 9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H).
MS (m/z): 241 (100), 226, 199, 172.

22. PÉLDA: 8-bróm-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát

15 Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként az A módszerben 5-brómtriptamint és N-acetilglicint alkalmazunk. A kapott amidot közvetlenül használjuk fel a C módszerbeli gyűrűzárási reakcióban.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 : CD_3OD / 90 : 10): 2,68 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,19 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,20 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,61 (s, 1H).
20 MS (m/z): 301 / 302 (100), 286, 259, 234.

23. PÉLDA: 8-fluor-3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát

Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként az A módszerben 5-fluortriptamint és N-acetilglicint alkalmazunk.

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 : CD_3OD / 90 : 10): 2,78 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,25 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 4,31 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,07 (dt, $J=2,4$ és 9 Hz, 1H), 7,22 (dd, $J=2,4$ és 9 Hz, 1H), 7,32 (dd, $J=3$ és 9 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H).
MS (m/z): 255 (100), 213, 185, 128.

24. PÉLDA: 8-fluor-11-etil-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metán-szulfonát

Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként az A módszerben 5-fluortriptamint és N-acetilglicint alkalmazunk. A B módszerben alkilezőszerként etil-

^1H NMR (CDCl_3 : CD_3OD / 90 : 10): 1,32 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,16 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 4,2 (m, 4H), 6,97 (dt, $J=2,4$ és 9 Hz, 1H), 7,13 (dd, $J=2,4$ és 9 Hz, 1H), 7,23 (dd, $J=4$ és 9 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H).

MS (m/z): 269 (100), 254, 227, 199.

25. PÉLDA: 8-bróm-11-etil-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metán-szulfonát

Az 1. példában leírt módon járunk el, kiindulási anyagként az A módszerben 5-brómtriptamint és N-acetilglicint alkalmazunk. A B módszerben alkilezőszerként etil-bromidot alkalmazunk.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 : CD_3OD / 90 : 10): 1,32 (t, $J=7$ Hz, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,18 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 4,20 (m, 4H), 7,19 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J=1,8$ és 8,7 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,63 (d, $J=1,8$ Hz, 1H).

MS (m/z): 329 / 330 (100), 316, 300, 273.

A találmány szerinti dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-származékokat, különösen a metil-szulfonát formájúakat (oldhatóak) csirkéken vizsgáltuk, és bizonyos, csirkénél aktívnak bizonyult vegyületeket egyszeri dózisban hat – mindkét nembeli – Beagle kutyának adtunk be legalább 4 órás időtartamú poliszomnográfias vizsgálatra.

Csirkék vizsgálatának menete

JA 657 csirkéket (Cuvier Gauguier, 44 Le Pin) legalább 6 napon át szoktatunk 12 órás váltakozású megvilágítás/sötétség ciklushoz szabályozott, 25 ± 2 °C hőmérsékleten. Az állatokat ad libitum etetjük, és a vizsgálat napján 100 ± 10 g testtömegű állatokat 3 fős csoportokban a vizsgálati körülményeknek megfelelően viváriumba helyezünk. Ennél a fajtánál ebben a korban még nincs hatékony meningeális (vér-agy) gát. A vizsgálandó termékeket 3 dózisban (1, 3 és 10 mg/kg) intramuszkulárisan oldat vagy vizes szuszpenzió formájában (1 csepp Tween 80/ml) injektáljuk be, mindegyiket két, egyenként 3 fős csirke-csoportnak, és ezt követően 90 perces megfigyelést folytatunk. Minden vizsgálati sorozatban (18 vivárium) lega-

lább egy olyan negatív kontroll csirke-csoport szerepel, amelynek egyedei azonos térfogatú (0,2 ml) injekciós minőségű vízkészítményt kapnak intramuszkulárisan.

5 A 90 perces megfigyelési időszak alatt a csirkéket minden 15 percben teli etetővályúval erősen stimuláljuk, és minden 5 percben minősítjük az alábbi 5 állapotnak megfelelően, amelyek az adott időszak éberségi állapotának megfelelőek: mozgó, éberen ülő, szendergő, alvó, alvásszerű-állapotú. A vizsgált paraméterek a szendergési idő (TA), amely a beinjektálás és az első alvási állapot közötti időtartam, az első alvás időtartama (TS), és az időszak alatti teljes szedálás időtartama (Tsed), az előbbi időtartamok percekben, valamint az időtartam (Sed) százalékos értékében
10 kifejezve.

A különböző időpontokban végrehajtott vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása érdekében feljegyeztük az első alvás időtartamának a kontrollhoz viszonyított meghosszabbodását.

Eredményeink:

15 Az azonos korú kezeletlen csirkéknél az éberség-alvás ciklus nappal 20 – 30 percig tart. Ennek megfelelően úgy tűnik, hogy egy 1 mg-os dózis 20 vegyület közül legalább 11-nél a mozgási aktivitás igen jelentős csökkenését váltja ki, ami 20 perc-nél nagyobb első alvási periódusban (TS) mutatkozik.

20 Nagyobb dózisok esetén a fenti hatást kiváltó vegyületek száma 3, illetve 10 mg/kg dózisonál 18/20, illetve 20/20 értékre változik.

A vizsgált vegyületek többségénél így nyilvánvaló a dózis-hatás kapcsolat, a dózis növelésekor a szendergés bekövetkezésének időtartama csökken.

25 90 Perc alatt a szedálási időben jelentkező különbség a placebóval kezelt állatokéhoz hasonlítva több, mint 52 perc két vegyület esetén 1 mg/kg, négy vegyület esetén 3 mg/kg és tizenkét vegyület esetén 10 mg/kg dózis mellett.

II. TÁBLÁZAT: (dózis: 1 mg/kg)

VEGYÜLETEK	TA	TS	Tsed	Sed	TS (perc)
	perc	perc	perc	%	placebóhoz képest mért különbség
1. példa szerinti	7	56,5	64,5	71,7	56
2. példa szerinti*	16	3	25	27,8	3
3. példa szerinti*	10	40	66,51	73,9	36
4. példa szerinti*	16,5	38	53,01	58,9	34
5. példa szerinti*	20,5	33	52,47	58,3	29
6. példa szerinti*	11	56,5	65,97	73,3	52,5
7. példa szerinti*	16,5	16	46	41,4	16
8. példa szerinti	16	21,5	38	42,2	21
9. példa szerinti	22	3	24,5	27,2	2,8
10.példa szerinti	15	5	38	42,2	4,7
11.példa szerinti	40	0	26,5	29,4	-0,3
12.példa szerinti	10	39,5	46,5	51,7	39
13.példa szerinti	16,5	33,5	52	57,8	33
14.példa szerinti*	7	35,5	65,865	63,5	32
15.példa szerinti	12,5	12	21,5	23,9	21
16.példa szerinti	11,5	15	37	41	14,7
17.példa szerinti	12	12	37	41,1	11,7
18.példa szerinti	5	32,5	62,5	69,4	24
19.példa szerinti	4	17,5	44,5	49,4	11
20.példa szerinti	2	65,5	72	80	57

*szabad bázis formájában

III. TÁBLÁZAT: (dózis: 3 mg/kg)

VEGYÜLETEK	TA	TS	Tsed	Sed	TS (perc)
	perc	perc	perc	%	placebóhoz képest mért különbség
1. példa szerinti	4,5	78,5	78,5	87,2	78
2. példa szerinti*	8,5	41	62,5	69,4	41
3. példa szerinti*	7	66,5	71,0	78,9	62,5
4. példa szerinti*	14	22,5	65,5	72,8	18,5
5. példa szerinti*	14,5	53	69,0	76,7	49
6. példa szerinti*	12,5	72,5	72,5	80,6	68,5
7. példa szerinti*	16,5	27	45,5	41	27
8. példa szerinti	8,5	33	54	60	32,7
9. példa szerinti	17,5	13,5	26,5	29,4	13
10.példa szerinti	30	1	11	12,2	0,7
11.példa szerinti	15	7	34,5	38,3	6,7
12.példa szerinti	3,5	42	57,5	63,9	41,7
13.példa szerinti	9,5	73	73	81,1	73
14.példa szerinti*	15	34	61,2	68	31,5
15.példa szerinti	7	29,5	40,5	45	29
16.példa szerinti	13,5	20,5	30,5	33,9	20
17.példa szerinti	7,5	23,5	30	33,3	23
18.példa szerinti	4,5	30,5	57,5	63,9	22,5
19.példa szerinti	3,5	46,5	56,5	62,8	38,5
20.példa szerinti	1,5	51,5	71,5	79,4	43,5

*szabad bázis formájában

IV. TÁBLÁZAT: (dózis: 10 mg/kg)

VEGYÜLETEK	TA	TS	Tsed	Sed	TS (perc)
	perc	perc	perc	%	placebóhoz képest mért különbség
1. példa szerinti	1	86	87	96,7	85,7
2. példa szerinti*	7	83	83	92,2	83
3. példa szerinti*	6,5	77,5	78,0	86,7	73,5
4. példa szerinti*	8,5	81,5	81,5	90,6	76,5
5. példa szerinti*	13,5	40,5	56,5	62,8	36,5
6. példa szerinti*	12,5	72,5	74,0	82,2	68,5
7. példa szerinti*	12,5	38,5	53,5	48,2	38,5
8. példa szerinti	5,5	41	68,5	76,1	40,7
9. példa szerinti	16,5	15,5	38,5	42,8	15
10.példa szerinti	11,5	12,5	27	30	12
11.példa szerinti	6	9,5	18,5	20,6	9
12.példa szerinti	1	89	89	98,9	88,7
13.példa szerinti	4	86	86	95,6	85,7
14.példa szerinti*	7	28	63	70	25,5
15.példa szerinti	1	70	72	80	69,7
16.példa szerinti	7,5	31	52,5	58,3	52
17.példa szerinti	5	43,5	60,5	67,2	43
18.példa szerinti	7,5	76	81,5	90,6	68
19.példa szerinti	3,5	60	67,5	75,0	52
20.példa szerinti	1,5	87,5	87,5	97,2	81,5

*szabad bázis formájában

Kutyák vizsgálatának menete

A sorozatok 3 termékének mindegyikével poliszomnográfias vizsgálatokat végeztünk mindkét nemhez tartozó 6 felnőtt kutyán, amelyek igazoltan a HARLAN, 03 Gannat tenyésztő kennelekhez tartozóak. A vizsgálatokhoz a vizsgálat idejére sebészeti úton beültetett rozsdamentes acél elektródokat alkalmazunk, amelyek az agy motoros régiója felé nézően a homloküreg első csontjaival érintkeznek. A Tafani, Va-

lin és munkatársai által adaptált, Nishino és munkatársai által kifejlesztett, másutt leírt módszert alkalmaztuk. Ez abban áll, hogy a szemmozgás két jelét jegyezzük fel, az egyik jel az izommozgásokra vonatkozik (a nyakszirt-izomban lévő koncentrikus elektróda), és két elektroenkefalográfiás (EEG) jelet jegyzünk fel. A digitális EEG jeleket Nicollet Schwarzer poligráf vagy hasonló alkalmazásával (DELTAMED Coherence 2 és 3, MEI Galileo NT) regisztráljuk 4 órán át 0, 16 vagy 48 mg vizsgálati terméket tartalmazó 00 gelule beadása után (azaz 0,1 és 3 mg/testtömegkg átlagos adagolása után).

Minden kutyát naponta kétszer 4 órán keresztül monitorozunk, reggel vagy délután, a monitorozást az 1 m² alapterületű, 80 cm magas SHOR-LINE típusú rozsdamentes acél monitorozó ketrecben való egy hetes akklimatizálódást követően végezzük. Minden egyes kutyánál mindig azonos időben végezzük a monitorozást. A monitorozás megkezdése előtt 30 perccel táplálékot adunk az állatoknak.

A poliszomnográfias jelek az egymást követő 30 másodperces időtartamok során legalább 4 szakaszt képesek megkülönböztetni, az éber, a szomnolenciás, a lassú alvás és a paradoxális alvás jeleit. Az első nem-éber epizódok mindegyikének megjelenési latenciáját és minden egyes szakasz időtartamát egy 2 órás időszak alatt minden egyes kutyára vonatkozóan feljegyezzük. Az átlagok összehasonlítása lehetővé teszi a vizsgált termékek alvás mikrostruktúrájára gyakorolt hatásának tanulmányozását.

Eredményeink:

A latenciákat az V – VII. táblázatokban mutatjuk be:

V. TÁBLÁZAT

Dózis	Szomnolencia, perc	Lassú hullámú alvás (slow wave sleep, SWS), perc	Paradoxális (REM) alvás, perc
Placebo 1 + 2	70 ± 6	98 ± 20	137 ± 4
2. példa szerinti vegyület (1 mg)	40 ± 14,7	44 ± 16,3	114 ± 53
2. példa szerinti vegyület (3 mg)	37 ± 6,7	45 ± 5,4	63 ± 21,1

VI. TÁBLÁZAT

Dózis	Szomnolencia, perc	Lassú hullámú alvás (slow wave sleep, SWS), perc	Paradoxális (REM) alvás, perc
Placebo 1	69 ± 58	79 ± 60	100 ± 62
13.példa szerinti vegyület (1 mg)	25 ± 11,6	32 ± 11,5	63 ± 28,2
Placebo 2	40 ± 13,1	50 ± 23,8	62 ± 22,4
13.példa szerinti vegyület (3 mg)	27 ± 9,1	35 ± 11	63 ± 19,5

VII. TÁBLÁZAT

Dózis	Szomnolencia, perc	Lassú hullámú alvás (slow wave sleep, SWS), perc	Paradoxális (REM) alvás, perc
Placebo 1	71 ± 39,8	102 ± 71,8	125 ± 66,9
1. példa szerinti vegyület (1 mg)	47 ± 19,1	52 ± 24,8	101 ± 80,3
Placebo 2	44 ± 20,4	61 ± 27,6	87 ± 30,2
1. példa szerinti vegyület (3 mg)	21 ± 7,1	27 ± 8,0	50 ± 22,2

A három vizsgált termék egyértelműen csökkenti az első szomnolencia látenciáját, ami egyértelműbben jelentkezik az 1. példa szerinti vegyület 3 mg/kg dózisban való alkalmazásakor. Az első lassú alvási epizód (amelyre az EEG jelekben csúcsok jellemzők) látenciája fél-értékű az összes vizsgált termékénél.

A három vegyület pozitív hipnagóg hatást vált ki.

Az egyes éber állapotokban eltelt időt a VIII – X. táblázatokban mutatjuk be.

VIII. TÁBLÁZAT

Dózis	Éber állapot, perc	Szomnolencia, perc	SWS, perc	REM, perc
Placebo 1 + 2	147 ± 35,5	25 ± 10,3	59 ± 21,9	8,5 ± 5,4
2. példa szerinti vegyület (1 mg)	136 ± 40,3	31 ± 4,6	59 ± 20,5	13,5 ± 10,6
2. példa szerinti vegyület (3 mg)	123 ± 30,5	36 ± 15,4	60 ± 26,9	20 ± 9,5

IX. TÁBLÁZAT

Dózis	Éber állapot, perc	Szomnolencia, perc	SWS, perc	REM, perc
Placebo 1	156 ± 38,5	26 ± 11,3	39 ± 23,9	19 ± 11,4
13.példa szerinti vegyület (1 mg)	135 ± 44,3	24 ± 2,6	57 ± 26,5	21 ± 13,6
Placebo 2	140 ± 27,9	32 ± 7,3	47 ± 19,9	21 ± 10
13.példa szerinti vegyület (3 mg)	122 ± 36,5	31 ± 7	61 ± 24,9	26 ± 13,5

X. TÁBLÁZAT

Dózis	Éber állapot, perc	Szomnolencia, perc	SWS, perc	REM, perc
Placebo 1	154 ± 35,2	30 ± 16,0	45 ± 19,4	11 ± 8,5
1.példa szerinti vegyület (1 mg)	139 ± 69,1	27 ± 10,4	51 ± 42,3	23 ± 19,1
Placebo 2	134 ± 36,5	35 ± 21,4	50 ± 34,8	20 ± 10,8
1.példa szerinti vegyület (3 mg)	106 ± 34,7	40 ± 10,9	65 ± 30,2	29 ± 13,7

5 A monitorozás 4 órás időtartama alatt az éber periódusok csökkenésére való hajlam észlelhető, különösen a három vegyület 3 mg/kg dózisa esetén. Ez az éber állapotban bekövetkező csökkenés lényegében a lassú alvás és a paradoxális alvás szakaszainak növekedésével jár együtt.

10 A megfigyelt hatások egyértelműbben jelentkeznek az első 2 óra során, különösen az 1 mg/kg dózissal kezelt állatok esetén, ami a termék eliminációs kinetikájának megfelelő lehet.

A három vegyület hipnotikus jellemzőket fejt ki.

Az ismert vegyületekkel ellentétben a nem-éber időtartamon belül nem módosult a szomnolencia, sem pedig a paradoxális alvás százalékos aránya.

5 A találmány szerinti imidazopiridoindol-származékok mindegyike farmakológiai hatást fejt a központi idegrendszerre legalább két állatfajon. Ezek a vegyületek csökkentik az éber állapotot, gyorsítják az alvás bekövetkezését (pozitív hipnagóg hatás). Csirkéknél és kutyáknál az éber aktivitás csökkenése következett be. Kutyáknál nem módosult az alvás ultrastruktúrája. Így ezek a vegyületek hasznosak gyógyszerekként, különösen hipnotikumokként.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű dihidroimidazo[5,1-a]-béta-karbolin-származékok - a képletben

R₁, R₂, R₃ és R₄ azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1 – 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1 – 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicssoport, egyenes vagy elágazó láncú trihalogén(1 – 6 szénatomos alkil)-csoport, egyenes vagy elágazó láncú trihalogén(1 – 6 szénatomos alkoxi)-csoport, nitrocsoport, cianocsoport, aminocsoport, egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 szénatomos alkilaminocsoport, egyenes vagy elágazó láncú di(1 – 6 szénatomos alkil)amino-csoport, arilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú aril(1-6 szénatomos alkil)-csoport, karboxilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú (1 – 6 szénatomos alkil)karboniloxi-csoport, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos acilcsoport, ariloxicssoport vagy egyenes vagy elágazó láncú aril(1 – 6 szénatomos alkoxi)-csoport;

R₅ jelentése hidrogénatom, 1 – 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport vagy egyenes vagy elágazó láncú aril(1 – 6 szénatomos alkil)-csoport;

R₆ és R₇ azonos vagy különböző, jelentésük egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1 – 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1 – 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxicssoport, egyenes vagy elágazó láncú trihalogén(1 – 6 szénatomos alkil)-csoport, egyenes vagy elágazó láncú trihalogén(1 – 6 szénatomos alkoxi)-csoport, cianocsoport, aminocsoport, 1 – 6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilaminocsoport, egyenes vagy elágazó láncú di(1 – 6 szénatomos alkil)amino-csoport, arilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú aril(1 – 6 szénatomos alkil)-csoport, karboxilcsoport, egyenes vagy elágazó láncú (1 – 6 szénatomos alkil)karboniloxi-csoport, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos acilcsoport, ariloxicssoport vagy egyenes vagy elágazó láncú aril(1 – 6 szénatomos alkoxi)-csoport;

kivéve azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R₁ – R₆ jelentése hidrogénatom és R₇ jelentése metil- vagy fenilcsoport; valamint

a fenti vegyületek izomerjei és gyógyászati szempontból elfogadható savakkal alkotott addíciós sói.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

R_1 , R_3 és R_4 jelentése hidrogénatom;

5 R_6 és R_7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport, különösen fenilcsoport; és

R_5 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilcsoport.

10 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R_2 jelentése hidrogénatom, halogénatom (fluor-, klór- vagy brómatom), egyenes vagy elágazó láncú 1 – 6 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport vagy egyenes vagy elágazó láncú 1 - 6 szénatomos alkoxicssoport.

15 4. Az 1. – 3. igénypontok bármelyike szerinti, az alábbi körbe tartozó vegyületek:

3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-metoxi-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin;

8-metoxi-3-metil-1-fenil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin;

20 1-etil-8-metoxi-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin;

8-metoxi-3-izopropil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin;

8-metoxi-3-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin;

8-metoxi-11-metil-3-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

25 8-metoxi-3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-hidroxi-3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-hidroxi-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-klór-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

30 8-metoxi-3-fenil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin;

11-etil-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-klór-3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

8-klór-3-metil-11-etil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;

3,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;
 3,8,11-trimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;
 11-etil-3,8-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;
 8-fluor-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;
 8-bróm-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;
 8-fluor-3,11-dimetil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;
 8-fluor-11-etil-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát;
 8-bróm-11-etil-3-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]- β -karbolin-metánszulfonát.

5. Eljárás az 1 – 4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 és R_5 jelentése az (I) általános képletre megadott – peptid szintézis kapcsolási körülményei mellett egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R_6 és R_7 jelentése az (I) általános képletre megadott –, és a kapott (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 és R_7 jelentése az 1. igénypontban megadott – foszfor-oxikloriddal reagáltatjuk oldószerben, például toluolban, így az (I) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 és R_7 jelentése az 1. igénypontban megadott –, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati szempontból elfogadható savval savaddíciós sójává alakítjuk.

6. Gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként legalább egy, az 1 – 4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható savval alkotott addíciós sóját tartalmazzák egy vagy több nem-toxikus, gyógyászati szempontból elfogadható segédanyaggal vagy inert hordozóanyaggal kombinálva.

7. Az 1 – 4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, mint gyógyszerek.

8. Az 1 – 4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, mint hipnotikus gyógyszerek.

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:


DANUBIA

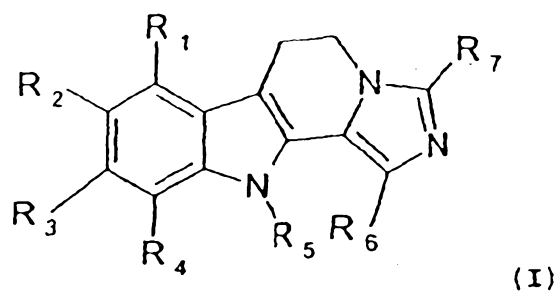
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Dr. Valyon Józsefné

szabadalmi ügyvivő

10 oldal rajzzal

2006. 06. 25. PK



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

