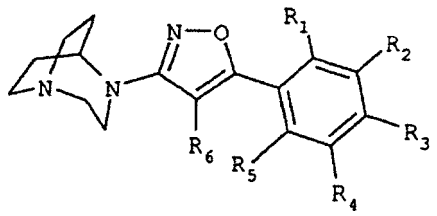
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1,4-Diazabiciklo[3.2.2]nonán-fenil-izoxazol származékok, előállításuk és gyógyászati alkalmazásuk

Bejelentő: SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France F-75013 Paris
France

KIVONAT

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek,



(I)

ahol

R_1, R_2, R_3 R_4 és R_5 egymástól függetlenül jelenthet hidrogénatomot, vagy halogénatomot, nitro, amino, trifluor-metil, trifluor-metoxi, ciano, hidroxil, (C_1-C_6)alkil, vagy C_1-C_6)alkoxi, vagy fenil csoportot, vagy ezek a szubsztituensek egymás melletti helyzetben együtt jelenthetnek egy metilén-dioxi csoportot, és

R_6 jelentése hidrogénatom, vagy (C_1-C_6)alkil csoport,

bázisként, vagy egy savval adott addíciós sóik formájában.

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1,4-Diazabiciklo[3.2.2]nonán-fenil-izoxazol származékok, előállításuk és gyógyászati alkalmazásuk

Bejelentő: SANOFI-SYNTHELABO
174, avenue de France
F-75013 Paris
France

Feltalálók:

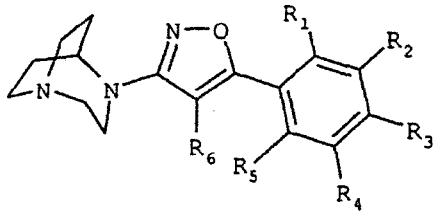
- GALLI, Frédéric, F-92420 Vaucresson (FR)
- LECLERC, Odile, F-91640 Briis sous Forges (FR)
- LOCHEAD, Alistair, F-94220 Charenton le Pont (FR)

Uniós elsőbbség: 2000. május 31. (2000.05.31.)
00/06977 (FR)

Nemzetközi bejelentés: PCT/FR01/01649 (2001.05.29.)
közzététel: WO 01/92259 (2001.12.06.)

Képviselő: Mármarosi Tamásné
CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest
(a Szabadalmi Ügyvivői törvény 12 § (1) bekezdése alapján)

A találmány szerinti vegyületek az (I) általános képlettel írhatók fel,



(I)

ahol

R_1, R_2, R_3 R_4 és R_5 egymástól függetlenül jelenthet hidrogénatomot, vagy halogénatomot, nitro, amino, trifluor-metil, trifluor-metoxi, ciano, hidroxil, (C_1-C_6)alkil, vagy C_1-C_6)alkoxi, vagy fenil csoportot, vagy ezek a szubsztituensek egymás melletti helyzetben együtt jelenthetnek egy metilén-dioxi csoportot, és

R_6 jelentése hidrogénatom, vagy (C_1-C_6)alkil csoport.

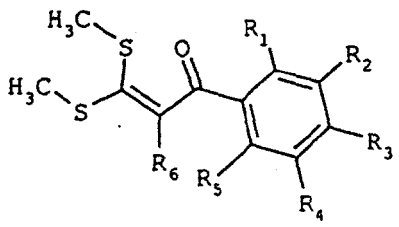
A találmány szerinti vegyületek lehetnek bázis formában, vagy savakkal adott addíciós sóik formájában.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk olymódon, hogy a (II) képletű 1,4-diaza-biciklo[3.2.2]nonánt

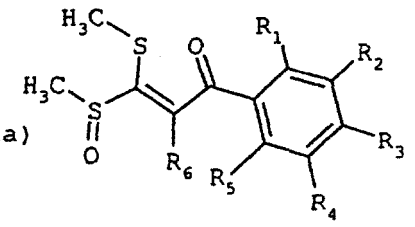


(II)

valamely (IIIa) vagy (IIIb) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk,

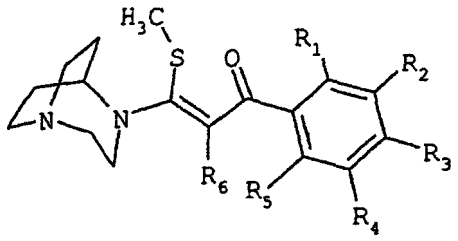


(IIIa)



(IIIb)

ahol R_1, R_2, R_3 R_4 R_5 és R_6 jelentése a fent megadott, majd az így kapott (IV) általános képletű vegyületet



(IV)

hidroxil-aminnal gyűrűbe zárjuk.

Az 1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonán előállítását leírták a *J. Med. Chem.*, 1993 , **36**, 2311-2320 közleményben.

A (IIIb) általános képletű vegyületek a (IIIa) biszmetiltio prekurzorokból nyerhetők, amelyeknek szintézisét az irodalomban leírták, például a *Tetrahedron* 1976, **32**, 1779 közleményben, vagy előállíthatók ennek a szintézisnek az analógiájára.
A hidroxil-aminnal való gyűrűzárást leírják *Synthesis*, 1989, 20 közleményben.

Az alábbi példák szemléltetik egy sor találmány szerinti vegyület előállítását. A mikro-elemanalízisek, valamint az IR és NMR spektrumok alátámasztják a termékek szerkezetét.

A példák címében zárójelben szereplő számok a későbbi 1-es táblázat első oszlopában található számokkal azonosak.

1 Példa (1. vegyület).
4-(5-fenil-izoxazol-3-il)-1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonán hidrobromid 1:2.

1.1. 1-Fenil-3,3-bisz(metiltio)-prop-2-én-1-on.

16,5 g (172 mmól) nátrium-terc-butoxid 50 ml toluollal készült szuszpenzióját és 30 ml *N,N*-dimetil-formamidot 250 ml-es gömblombikba helyezünk. Az elegyet 4°C-ra hűtjük, és lassan hozzáadjuk 10 g (86 mmól) acetofenon és 5,1 ml (86 mmól) széndiszulfid elegyét. A hőmérsékletet hagyjuk szobahőfokig emelkedni, majd az elegyet 15 órán át kevertetjük.
Az elegyet ismét 4°C-ra hűtjük, majd lassan hozzáadunk 10,7 ml (172 mmól) metil-jodidot, és a reakcióelegyet 1 órán át szobahőfokon kevertetjük, majd 2 órán át refluxáljuk. Az elegyet jégre öntjük, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. 11,5 g szilárd anyag terméket kapunk. Olvadáspont: 94-95°C.

1.2. 1-Fenil-3-(1,4-diazabiciklo[3.2.2]non-4-il)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on.

11 g (49 mmól) 1-(fenil)-3,3-bisz(metiltio)-prop-2-én-1-on 20 ml etanollal adott oldatát és 2,06 g (16 mmól) 1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonánt 100 ml-es gömblombikba helyezünk, és az elegyet 3 órán át 70°C-on melegítjük, majd 4°C-ra hűtjük, és a kivált csapadékot vákuumban leszívatjuk. A szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot szilikagél oszlopon, 90/10/1 arányú kloroform, metanol, vizes ammónia elegy eluens felhasználásával kromatográfiásan tisztítjuk.
Olaj formájában 2,3 g terméket kapunk.

1.3. 4-(5-Fenil-izoxazol-3-il)-1,4-diazabiciklo-[3.2.2]nonán hidrobromid 1:2.

1,3 g (4,3 mmól) 1-fenil-3-(1,4-diazabiciklo[3.2.2]non-4-il)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-ont, 40 ml toluolt és 40 ml ecetsavat 100 ml-es gömblombikba helyezünk. Az elegyhez hozzáadjuk 1,2 g (17,2 mmól) hidroxil-amin-hidroklorid és 1,2 g (14,6 mmól) nátrium-acetát 5 ml vízzel és 10 ml etanollal adott oldatát, majd a reakcióelegyet 24 órán át refluxáljuk. Az oldószereket csökkentett nyomáson lehajtjuk, a maradékot szilikagél oszlopon, 90/10/1 arányú kloroform, metanol, vizes ammónia elegy eluens felhasználásával kromatográfiásan tisztítjuk.
Olaj formájában 0,45 g terméket kapunk, amelyet feloldunk 10 ml acetonban, hozzáadunk 0,7 ml 5,7 N ecetsavas hidrogén-bromid oldatot. A kapott kristályokat kiszűrjük; 0,5 g terméket kapunk.
Olvadáspont: 253-255°C.

2 Példa (4. vegyület)

4-[5-(3-metil-fenil)-izoxazol-3-il]-1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonán hidrobromid 1:2.

2.1. 1-(3-Metil-fenil)-3,3-bisz(metiltio)-prop-2-én-1-on.

7,2 g (74 mmól) nátrium-terc-butoxid 40 ml toluollal és 20 ml *N,N*-dimetil-formamiddal adott oldatát 250 ml-es gömblombikba helyezzük. A reakcióelegyet 4°C-ra hűtjük, és lassan hozáadjuk 5 g (37 mmól) 3-metil-acetofenon és 2,2 ml (37 mmól) széndiszulfid elegyét. A hőmérsékletet hagyjuk szobahőfokig melegedni, és az elegyet 15 órán át kevertetjük.
Az elegyet ismét 4°C-ra hűtjük, lassan hozzáadunk 4,6 ml (74 mmól) metil-jodidot, és a reakcióelegyet 1 órán át szobahőfokon kevertetjük, majd 2 órán át refluxáljuk. Az elegyet jégre öntjük, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A

szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk. 8,9 g szilárd anyag terméket kapunk. Olvadáspont: 81-82°C.

2.2. 1-(3-Metil-fenil)-3-(metil-szulfinil)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on.

8,6 g (36 mmól) 1-(3-metil-fenil)-3,3-bisz(metiltio)-prop-2-én-1-on 100 ml kloroformmal adott oldatát 250 ml-es gömblombika helyezzük. Az elegyet 4°C-ra hűtjük, részletekben hozzáadunk 8,9 g (36 mmól) 3-klór-perbenzoesavat, és az elegyet 15 órán át szobahőfokon kevertetjük.
Az oldószert csökkentett nyomáson lehajtjuk, a maradékot szilikagél oszlopon, 70/30 - 80/20 arányú ciklohexán, etil-acetát elegy eluens felhasználásával kromatográfiásan tisztítjuk. Szilárd anyag formájában 3,8 g terméket kapunk. Olvadáspont: 126-127°C.

2.3. 1-(3-Metil-fenil)-3-(1,4-diazabiciklo[3.2.2]non-4-il)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on
2,1 g (8,25 mmól) 1-(3-metil-fenil)-3-(metil-szulfinil)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on 50 ml etanollal adott oldatát és 0,35 g (2,8 mmól) 1,4-diazabiciklo[3.2.2]-nonánt 100 ml-es gömblombikba helyezünk, és az elegyet 1,5 órán át 70°C-on melegítjük, majd 4°C-ra hűtjük. A kivált csapadékot vákuumban leszívatjuk, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot szilikagél oszlopon, 90/10/1 arányú kloroform, metanol, vizes ammónia elegy eluens felhasználásával kromatográfiásan tisztítjuk. Olaj formájában 0,77 g terméket kapunk.

2.4 4-[5-(3-Metil-fenil)-izoxazol-3-il]-1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonán hidrobromid 1:2.

0,54 g (1,7 mmól) 1-(3-metil-fenil)-3-(1,4-diazabiciklo[3.2.2]non-4-il)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-ont, 15 ml toluolt és 15 ml ecetsavat 100 ml-es gömblombikba helyezünk. Az elegyhez hozzáadjuk 0,47 g (6,8 mmól) hidroxil-

amin-hidroklorid és 0,56 g (6,8 mmol) nátrium-acetát 5 ml vízzel és 10 ml etanollal adott oldatát, majd a reakcióelegyet 2 órán át refluxáljuk. Az oldószereket csökkentett nyomáson lehajtjuk, a maradékot szilikagél oszlopon, 90/10/1 arányú kloroform, metanol, vizes ammónia elegy eluens felhasználásával kromatográfiásan tisztítjuk.
Olaj formájában 0,3 g terméket kapunk, amelyet feloldunk 5 ml acetonban, hozzáadunk 0,37 ml 5,7 N ecetsavas hidrogén-bromid oldatot. A kapott kristályokat kiszűrjük; 0,35 g terméket kapunk.
Olvadáspont: 238-241°C.

3 Példa (3. vegyület).
4-[5-(3-Trifluor-metil-fenil)-izoxazol-3-il]-1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonán hidrobromid 1:2.

3.1 1-(3-Trifluor-metil-fenil)-3,3-bisz(metiltio)-prop-2-én-1-on
Ezt a vegyületet 3-trifluor-metil-acetofenon-ból kapjuk, a 2.1 lépésben leírt módszer szerint.
Olvadáspont: 88-89°C.

3.2 1-(3-Trifluor-metil-fenil)-3-(metil-szulfinil)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on.
Ezt a vegyületet 1-(3-trifluor-metil -fenil)-3,3-bisz(metiltio)-prop-2-én-1-on-ból kapjuk, a 2.2 lépésben leírt módszer szerint.
Olvadáspont: 124-125°C.

3.3 1-(3-Trifluor-metil-fenil)-3-(1,4-diazabiciklo[3.2.2]non-4-il)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on.
Ezt a vegyületet 1-(3-trifluor-metil-fenil)-3-(metil-szulfinil)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on-ból kapjuk, a 2.3 lépésben leírt módszer szerint.
A vegyületet olaj formájában kapjuk.

3.4 4-[5-(3-Trifluor-metil-fenil)-izoxazol-3-il]-1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonán hidrobromid 1:2.

Ezt a vegyületet 1-(3-trifluor-metil-fenil)-3-(1,4-diazabiciklo[3.2.2]non-4-il)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on-ból kapjuk, a 2.4 lépésben leírt módszer szerint.

Olvadáspont: 233-234°C.

4 Példa (5. vegyület).

4-[5-(3-Metoxi-fenil)-izoxazol-3-il]-1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonán hidrobromid 1:1.

4.1 1-(3-Metoxi-fenil)-3,3-bisz(metiltio)-prop-2-én-1-on.

Ezt a vegyületet 3-metoxi-acetofenon-ból kapjuk, a 2.1 lépésben leírt módszer szerint.

Olvadáspont: 59-60°C.

4.2 1-(3-Metoxi-fenil)-3-(metil-szulfinil)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on.

Ezt a vegyületet 1-(3-metoxi-fenil)-3,3-bisz(metiltio)-prop-2-én-1-on-ból kapjuk, a 2.2 lépésben leírt módszer szerint.

Olvadáspont: 119-121°C.

4.3 1-(3-Metoxi-fenil)-3-(1,4- diazabiciklo[3.2.2]non-4-il)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on.

Ezt a vegyületet 1-(3-metoxi-fenil)-3-(metil-szulfinil)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on-ból kapjuk a 2.3 lépésben leírt módszer szerint. A terméket olaj formájában kapjuk.

4.4 4-[5-(3-Metoxi-fenil)-izoxazol-3-il]-1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonán hidrobromid 1:1.

Ezt a vegyületet 1-(3-metoxi-fenil)-3-(1,4- diazabiciklo[3.2.2]non-4-il)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on-ból kapjuk a 2.4 lépésben leírt módszer szerint
Olvadáspont: 240-242°C.

5 Példa (6. vegyület).
4-[5-(2-Bróm-fenil)-izoxazol-3-il]-1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonán.

5.1 1-(2-Bróm-fenil)-3,3-bisz(metiltio)-prop-2-én-1-on.
Ezt a vegyületet 2-bróm-acetofenon-ból kapjuk a 2.1 lépésben leírt módszer szerint Olvadáspont: 135-136°C.

5.2 1-(2-Bróm-fenil)-3-(metil-szulfinil)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on.
Ezt a vegyületet 1-(2-bróm-fenil)-3,3-bisz(metiltio)-prop-2-én-1-on-ból kapjuk a 2.2 lépésben leírt módszer szerint.
A terméket amorf szilárd anyag formájában kapjuk.

5.3 1-(2-Bróm-fenil)-3-(1,4-diazabiciklo[3.2.2]non-4-il)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on.
Ezt a vegyületet 1-(2-Bróm-fenil)-3-(metil-szulfinil)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on-ból kapjuk a 2.3 lépésben leírt módszer szerint. A terméket olaj formájában kapjuk.

5.4 4-[5-(2-Bróm-fenil)-izoxazol-3-il]-1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonán.
Ezt a vegyületet 1-(2-Bróm-fenil)-3-(1,4-diazabiciklo[3.2.2]non-4-il)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on-ból kapjuk a 2.4 lépésben leírt módszer szerint, de a terméket a szabad bázis formájában izoláljuk.
Olvadáspont: 107-108°C.

6 Példa (7. vegyület).
4-[5-(4-Fluor-fenil)-izoxazol-3-il]-1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonán hidrobromid 1:2.

6.1 1-(4-Fluor-fenil)-3,3-bisz(metiltio)-prop-2-én-1-on.
Ezt a vegyületet 4-fluor-acetofenon-ból kapjuk a 2.1 lépésben leírt módszer szerint. Olvadáspont: 87-89°C.

6.2 1-(4-Fluor-fenil)-3-(metil-szulfinil)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on.
Ezt a vegyületet 1-(4-Fluor-fenil)-3,3-bisz(metiltio)-prop-2-én-1-on-ból kapjuk a 2.2 lépésben leírt módszer szerint.
Olvadáspont: 145-146°C.

6.3 1-(4-Fluor-fenil)-3-(1,4-diazabiciklo[3.2.2]non-4-il)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on.
Ezt a vegyületet 1-(4-fluor-fenil)-3-(metil-szulfinil)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on-ból kapjuk a 2.3 lépésben leírt módszer szerint. A terméket olaj formájában kapjuk.

6.4 4-[5-(4-Fluor-fenil)-izoxazol-3-il]-1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonán hidrobromid 1:2.
Ezt a vegyületet 1-(4-fluor-fenil)-3-(1,4-diazabiciklo[3.2.2]non-4-il)-3-(metiltio)-prop-2-én-1 –on-ból kapjuk a 2.4 lépésben leírt módszer szerint. Olvadáspont: 236-238°C.

7 Példa (10. vegyület).
4-[5-(4-Metil-fenil)-izoxazol-3-il]-1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonán hidrobromid 1:2.

7.1 1-(4-Metil-fenil)-3,3-bisz(metiltio)-prop-2-én-1-on.
Ezt a vegyületet 4-metil-acetofenon-ból kapjuk a 2.1 lépésben leírt módszer szerint. Olvadáspont: 103-104°C.

7.2 1-(4-Metil-fenil)-3-(metil-szulfinil)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on.

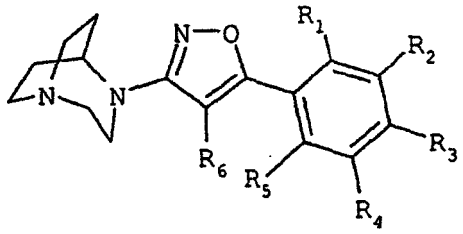
Ezt a vegyületet 1-(4-metil-fenil)-3,3-bisz(metiltio)-prop-2-én-1-on-ból kapjuk a 2.2 lépésben leírt módszer szerint.
Olvadáspont: 170-172°C.

7.3 1-(4-Metil-fenil)-3-(1,4-diazabiciklo[3.2.2]non-4-il)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on.
Ezt a vegyületet 1-(4-metil-fenil)-3-(metil-szulfinil)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on-ból kapjuk a 2.3 lépésben leírt módszer szerint.
A terméket olaj formájában kapjuk.

7.4 4-[5-(4-Metil-fenil)-izoxazol-3-il]-1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonán hidrobromid 1:2.
Ezt a vegyületet 1-(4-metil-fenil)-3-(1,4-diazabiciklo[3.2.2]non-4-il)-3-(metiltio)-prop-2-én-1-on-ból kapjuk a 2.4 lépésben leírt módszer szerint. Olvadáspont: 283-289°C.

A találmány szerinti néhány vegyület kémiai szerkezetét és fizikai tulajdonságait az alábbi táblázat mutatja.

Táblázat



(I)

No.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	Só	Op. °C
1	H	H	H	H	H	H	HBr 2:1	253-255
2	Cl	H	H	H	H	H	HBr 1:1	253-254
3	H	CF_3	H	H	H	H	HBr 2:1	233-234
4	H	CH_3	H	H	H	H	HBr 2:1	238-241
5	H	OCH_3	H	H	H	H	HBr 1:1	240-242
6	Br	H	H	H	H	H	-	107-108
7	H	H	F	H	H	H	HBr 2:1	236-238
8	CH_3	H	H	H	H	H	HBr 2:1	227-232
9	H	H	OCH_3	H	H	H	HBr 2:1	224-230
10	H	H	CH_3	H	H	H	HBr 2:1	283-289
11	H	OCF_3	H	H	H	H	HBr 2:1	210-213
12	OCH_3	H	H	H	H	H	HBr 2:1	201-202
13	H	H	C_6H_5	H	H	H	HBr 2:1	291-294
14	OCH_3	H	H	H	OCH_3	H	HBr 2:1	174-175
15	H	OCH_2O		H	H	H	HBr 2:1	245-248

Kulcs

A "Só" oszlopban a "-" bázis formában lévő vegyületet, a "HBr" hidrobromid sót jelent. A sav:bázis mólarány a mellette lévő oszlopban található.

A találmány szerinti vegyületeket különböző teszteken vizsgáltuk, amelyek kimutatták azok gyógyászati értékét.

Így, vizsgáltuk a vegyületek affinitását az α_7 alegységet tartalmazó nikotin receptorokhoz, a Marks és Collins által a *Mol. Pharmacol.*, 1982, **22**, 554, valamint a Marks és munkatársai által a *Mol. Pharmacol.*, 1986, **30**, 427. közleményekben leírt módszerek szerint.

150 - 200 g-os súlyú hím OFA patkányokat dekapitálunk, a teljes agyat gyorsan eltávolítjuk, Polytron™ malom segítségével 15-szörös térfogatú 0,32M szukróz oldatban 4°C-on homogenizáljuk, majd 1000 g mellett 10 percen át centrifugázzuk. A pellet-et eltávolítjuk, a szupernatant-ot 8.000 g mellett 20 percen át 4°C-on centrifugázzuk. A pellet-et kinyerjük, és Polytron™ malom

segítségével 15-szörös térfogatú kétszer desztillált vízben, 4°C-on homogenizáljuk, majd 8.000 g mellett 20 percen át centrifugázzuk. A pellet-et eltávolítjuk, a szupernatant-ot és a bőr réteget (buffy coat) 40.000 g mellett 20 percen át centrifugázzuk. A pellet-et kinyerjük, 15 ml kétszer desztillált vízben újra 4°C-on felszuszpendáljuk, 40.000 g mellett 20 percen át ismét centrifugázzuk, majd -80°C-on tároljuk.

A kísérlet napján a szövetet lassan kiolvasztjuk, és 5-szörös térfogatú pufferban felszuszpendáljuk. Ebből a membrán szuszpenzióból 150 µl mennyiséget sötétben, 37°C –on, 30 percen át pre-inkubálunk, a teszt-vegyület jelenlétében, vagy anélkül. A membránokat ezután 50 µl 1 nM [^{3}H]α-bungarotoxin jelenlétében 37°C-on 60 percen át, sötétben inkubáljuk 250 µl HEPES 20 mM puffer végső térfogat mellett. A reakciót 0,05% -os polietilén-imin oldattal 3 órán át előkezelt Whatman GF/C^{TM} szűrőn való szűréssel leállítjuk. A szűrőket 4°C-on kétszer 5 ml pufferral leöblítjük, és az egyes szűrőkön visszamaradt rádióaktivitást folyadék szcintigráfiával mérjük.

1 µM α-bungarotoxin jelenlétében meghatározzuk a nem-specifikus kötődést; a nem-specifikus kötődés a szűrőn maradt teljes kötődésnek kb. 60%-a. Minden vizsgált vegyület valamennyi koncentráció értékére meghatározzuk a [^{3}H]α-bungarotoxin specifikus kötődésének százalékos gátlását, majd kiszámítjuk az IC_{50} értéket, a vegyületnek azt a koncentrációértékét, amelynél a specifikus kötődés gátlása 50%-os.

A legnagyobb affinitással rendelkező találmány szerinti vegyületek IC_{50} értéke 0,02 és 0,5 µM között található.

A találmány szerinti vegyületeket vizsgáltuk az $\alpha_4\beta_2$ alegységet tartalmazó nikotin receptorokhoz mutatott affinitásuk szempontjából is, az Anderson és Arneric által az *Eur. J. Pharmacol.*, 1994, **253**, 261, valamint a Hall és munkatársai által a *Brain Res.*, 1993, **600**, 127. közleményekben leírt módszerek szerint.

150 - 200 g-os súlyú hím OFA patkányokat dekapitálunk, a teljes agyat gyorsan eltávolítjuk, Polytron™ malom segítségével 15-szörös térfogatú 0,32M szukróz oldatban 4°C-on homogenizáljuk, majd 1000 g mellett 10 percen át centrifugázzuk. A pellet-et eltávolítjuk, a szupernatant-ot 20.000 g mellett 20 percen át 4°C-on centrifugázzuk. A pellet-et kinyerjük, és Polytron™ malom segítségével 15-szörös térfogatú kétszer desztillált vízben, 4°C-on homogenizáljuk, majd 8.000 g mellett 20 percen át centrifugázzuk. A pellet-et eltávolítjuk, a szupernatant-ot és a bőr réteget (buffy coat) 40.000 g mellett 20 percen át centrifugázzuk. A pellet-et kinyerjük, 15 ml kétszer desztillált vízben újra szuszpendáljuk, 40.000 g mellett centrifugázzuk, majd -80°C-on tároljuk.
A kísérlet napján a szövetet lassan kiolvasztjuk, és 3-szoros térfogatú pufferban felszuszpendáljuk. Ebből a membrán szuszpenzióból 150 µl mennyiséget 4°C–on 120 percen át inkubálunk, 100 µl 1 nM [^{3}H]-citizin jelenlétében, 500 µl puffer végső térfogatban, a teszt-vegyület jelenlétében, vagy anélkül. A reakciót polietilén-imin oldattal előkezelt Whatman GF/C™ szűrőn való szűréssel leállítjuk. A szűrőket 4°C-on leöblítjük kétszer 5 ml pufferral, majd az egyes szűrőkön visszamaradt rádioaktivitást folyadék szcintigráfiával mérjük.
10 µM (-)-nikotin jelenlétében meghatározzuk a nem-specifikus kötődést; a nem-specifikus kötődés a szűrőn maradt teljes kötődésnek kb. 75 - 85%-a. Minden vizsgált vegyület valamennyi koncentráció- értékére meghatározzuk a [^{3}H]-citizin specifikus kötődésének százalékos gátlását, majd kiszámítjuk az IC_{50} értéket, a vegyületnek azt a koncentrációértékét, amelynél a specifikus kötődés gátlása 50%-os.
A találmány szerinti vegyületek IC_{50} értéke 10 µM nagyságrendű.
Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek az α_7 alegységek szelektív ligandumai, a nikotin receptor $\alpha_4\beta_2$ alegységeivel szemben.

A különböző tesztek eredményei arra utalnak, hogy a vegyületek hasznosak a nikotin receptorok működési zavaraival kapcsolatos, elsősorban központi idegrendszeri betegségek megelőzésére és kezelésére.
Ezek a betegségek magukba foglalják a kognitív, elsősorban a memória zavarokat, de figyelmi zavarokat is, amelyek velejárói az Alzheimer kórnak, a patológiás öregedésnek (Age Associated Memory Impairment, AAMI) a Parkinson szindrómának, a trisomy 21 (Down szindrómának), a Korsakoff alkoholos szindrómának és az érrendszeri demenciának (multi-infarktus demencia, MID).
A találmány szerinti vegyületek hasznosak a motoros rendellenességek kezelésében, amilyeneket a Parkinson betegségnél és más neurológiai megbetegedéseknél figyeltek meg, pl. a Huntington kórnál, a Tourette szindrómánál, a tardív diszkinéziánál és hiperkinéziánál.

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak agyvérzések és agyi hipoxiás epizódok gyógyító vagy szimptómás kezelésére. Használhatók pszichiátriás patológiákban, mint a szkizofrénia, a depresszió, a szorongás, a pánik rohamok, a kompulzív és obszesszív viselkedések.
Alkalmasak a dohánytól, az alkoholtól és más függést előidéző anyagoktól, pl. kokaintól, LSD-től, kannabisz-tól és benzodiazepinektől való megvonás tüneteinek elkerülésére.

Ugyancsak, a jelen találmány tárgyát képezik azon gyógyszerkészítmények, amelyek legalább egy találmány szerinti vegyület hatásos dózisát tartalmazzák, bázis, vagy gyógyászatilag elfogadott sója, vagy szolvátja formájában, adott esetben megfelelő excípiensekkel keverve.
Az exípienst a gyógyszerészeti forma és a kívánt beadási út figyelembevételével választjuk.
A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket szánhatjuk orális, szublingvális, szubkután, intramuszkuláris, intravénás, helyi, intratracheális, intranazális,

transzdermális, rektális vagy intraokuláris adásra.
Az egységenkénti adagolási formák lehetnek például tabletták, zselatin kapszulák, granulátumok, porok, orális vagy injektálható oldatok vagy szuszpenziók, transzdermális tapaszok, vagy kúpok. Az olajok, oldatok, és szemcseppek helyi adásra alkalmasak.
A fenti egységformák olyan dózist tartalmaznak, amely testsúlykilogrammra számolt napi 0,1 - 20 mg hatóanyag bevitelét teszi lehetővé, a gyógyszerformától függően.

Tabletták készítésénél egy gyógyszerészeti hordozót -amely állhat egy hígítóból, például laktózból, mikrokristályos cellulózból vagy keményítőből, és formulációs adjuvásokból, mint például kötőanyagokból, (polivinil-pirrolidon, hidroxipropil-metilcellulóz és hasonlók), folyást elősegítő (flow) ágensekből, például szilikából, vagy lubrikánsokból, például magnézium-sztearátból, sztearinsavból, glicerol-tribehenátból, vagy nátrium-sztearil-fumarátból- hozzáadunk a mikronizált, vagy nem-mikronizált hatóanyaghoz. Hozzáadhatunk még nedvesítőszert, vagy felületaktív anyagot, például nátrium-lauril-szulfátot is.
Az előállítási technika lehet direkt tablettázás, száraz granulálás, vagy forrón ömlesztés.

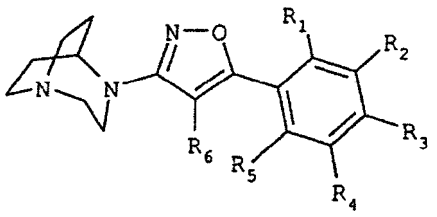
A tabletták lehetnek csupaszok, vagy cukor, például szukróz bevonatosak, vagy polimer, vagy más megfelelő anyaggal bevontak. Tervezhetjük őket a hatóanyag gyors, késleltetett, vagy elnyújtott leadására, olymódon, hogy a bevonathoz polimer mátrixokat, vagy speciális polimereket adunk.
A zselatin kapszula készítésénél a hatóanyagot összekeverjük a száraz gyógyszerészeti hordozókkal (egyszerű keveréssel, száraz, vagy nedves granulálással, vagy forrón ömlesztéssel), vagy pedig folyékony, vagy fél-szilárd gyógyszerészeti hordozókkal.

A zselatin kapszulák lehetnek kemények, vagy lágyak, bevonat nélküliek, vagy vékony filmréteggel bevontak, aszerint, hogy gyors, elhúzódó, vagy késleltetett hatás kívánunk-e elérni (például egy bélrendszeren át ható formánál).
A szirup, elixír, vagy csepp készítmények a hatóanyag mellett tartalmazhatnak édesítőt, előnyösen kalóriamentes édesítőt, metil-paraben és propil-paraben antiszeptikus ágenseket, az ízt befolyásoló anyagot, és színezőt.

A vízzel diszpergálható porok, vagy granulátumok a hatóanyagot diszpergálószerekkel, nedvesítő-, vagy szuszpendálószerekkel, például poli-vinil-pirrolidonnal, valamint édesítőkkel, vagy íz-javítókkal keverve tartalmazzák.
A rektális adáshoz kúpok használhatók, amelyeket a rektális hőmérsékleten olvadó kötőanyagokkal, például kakaóvajjal, vagy poli-etilén-glikollal készítünk.
Parenterális adáshoz vizes szuszpenziókat, izotóniás só-oldatokat, vagy steril, injektálható oldatokat alkalmazunk, amelyek farmakológiailag kompatibilis diszpergálószereket, és/vagy nedvesítőszereket, például propilén-glikolt, vagy butilén-glikolt tartalmaznak.
A hatóanyagot mikrokapszulaként is formázhatjuk, adott esetben egy vagy több hordozó, vagy additív anyag, vagy valamely polimer mátrix, vagy ciklodextrin felhasználásával (transzdermális tapaszoknál, vagy késleltetett kibocsátású formáknál).
A találmány szerinti helyi hatású készítmények a bőrrel kompatibilis anyagot tartalmazhatnak. A készítmények lehetnek elsősorban vizes, alkoholos, vagy vizes-alkoholos oldatok, gélek, víz az olajban, vagy olaj a vízben emulziók, krém, gél, vagy mikroemulzió formájában, vagy lehetnek aeroszolok, ionos és/vagy nem-ionos lipidekből álló vezikuláris diszperziók formájában. Ezeket a gyógyszerészeti adagolási formákat a hagyományos módszerek szerint készíthetjük.
Végül, a jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmények az (I) általános képletű vegyület mellett tartalmazhatnak más hatóanyagokat is, amelyek a fent írt rendellenességek, vagy betegségek kezelésében használhatók.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek,



(I)

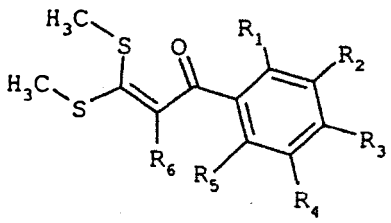
ahol

R_1, R_2, R_3 R_4 és R_5 egymástól függetlenül jelenthet hidrogénatomot, vagy halogénatomot, nitro, amino, trifluor-metil, trifluor-metoxi, ciano, hidroxil, (C_1-C_6)alkil, vagy C_1-C_6)alkoxi, vagy fenil csoportot, vagy ezek a szubsztituensek egymás melletti helyzetben együtt jelenthetnek egy metilén-dioxi csoportot, és

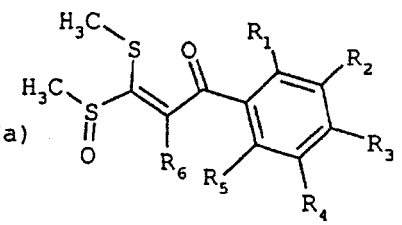
R_6 jelentése hidrogénatom, vagy (C_1-C_6)alkil csoport,

bázisként, vagy egy savval adott addíciós sóik formájában.

2. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy 1,4-diazabiciklo[3.2.2]nonánt reagáltatunk valamely (IIIa) vagy (IIIb) általános képletű vegyülettel,

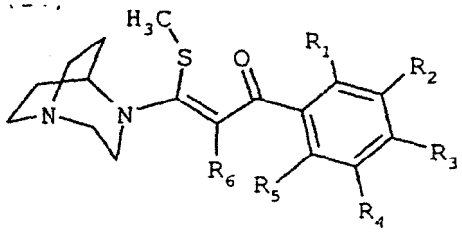


(IIIa)



(IIIb)

ahol R_1, R_2, R_3 R_4 R_5 és R_6 jelentése azonos az 1. igénypontban megadottakkal, majd az így kapott (IV) általános képletű vegyületet



(IV)

hidroxil-aminnal gyűrűbe zárjuk.

3. Gyógyszer, azzal jellemezve, hogy valamely 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmazza.

4. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy valamely 1. igénypont szerinti vegyületet excípienssel kombinációban tartalmaz.

Bejelentő helyett a Meghatalmazott

sanofi-synthelabo

78. CHINOIN

CHINOIN Rt.
a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja

Rajzok a leírásban.