

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 635 A9

(21) A kérelem ügyszám: P/P 00503
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 28.
(30) Elsőbbségi adatok:
024 754/901990. 02. 02. JP

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/435

C 07 D 221/04

C 07 D 209/46

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 5,185,344 országkódja: US
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1993. 02. 09.
Az oltalom e naptól számított 17 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) Feltalálók:

Kawaguchi, Akihiro, Hannou (JP)
Satoh, Atsushi, Hannou (JP)
Kajitani, Makoto, Saitama (JP)
Yasumoto, Mitsugi, Honjo (JP)
Yamamoto, Junji, Tokushima (JP)

(73) Szabadalmaz:

Taiho Pharmaceutical Co. Ltd., Tokió (JP)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Gyógyászatiilag alkalmazható bicikloltámszármazékok

Az átmeneti oltalom az 1–4. igénypontokra vonatkozik.

A leírás terjedelme: 10 oldal (ezen belül 2 lap ábra)

HU 211 635 A9

A TALÁLTMÁNY ALKALMAZÁSI TERÜLETE

A találmány tárgya egy új biciklolaktám-származék. A találmány szerinti vegyületnek agyműködést serkentő, agyi metabolizmust aktiváló vagy oxigénhiány okozta agykárosodást gátló és aggkori elbutulás elleni hatása van.

A TECHNIKA ÁLLÁSA

Az utóbbi években, az idős korú populáció megnövekedésével egyidejűleg, megnőtt az aggkori elbutulásban szenvedő betegek száma, ami mind orvosiilag, mind szociálisan komoly problémát jelent. Bár a kialakult helyzetre való tekintettel kifejlesztettek és megvizsgáltak számos különböző aggkori elbutulás elleni gyógyhatású anyagot, mindeddig nem találtak kielégítő hatású ellenszert. Éppen ezért jelentős az igény a betegség kezelésében hatásos gyógyászati készítmények kifejlesztése iránt.

A találmány tárgyát olyan új biciklolaktám-származékok képezik, melyek az aggkori elbutulás kezelésében rendkívül hatásosak, mint agyműködést javító készítmények, agyi metabolizmus aktivátorok és oxigénhiány okozta agykárosodást gátló szerek hatóanyagai.

A TALÁLTMÁNY SZERINTI MEGOLDÁS KIFEJTÉSE

A találmány tárgya az (1) általános képletű biciklolaktám-származék, ahol R jelentése benzoilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, kis szénatomszámú alkilcsoporttal, kis szénatomszámú alkoxycsoporttal, nitrocsoporthal, cianocsoporttal vagy aminocsoporttal van helyettesítve; és l értéke 1 vagy 2; m értéke 0 vagy 1; és n értéke 0, 1 vagy 2, feltéve, hogy m és n egyidejűleg nem 0.

A fenn (1) általános képletű biciklolaktám-származékok között a biciklogyűrű jelenléte miatt vannak sztereoizomerek, az aszimmetrikus szénatom jelenléte miatt pedig vannak közöttük optikai izomerek. Mindezek az izomerek a találmány tárgyát képezik.

A találmány szerinti származékok esetében az R-rel jelölt benzoilcsoport halogénsubstitúensei lehetnek fluor-, klór-, bróm- és jódatomok. Kis szénatomszámú alkilcsoportok előnyös példáiként megemlíjtük az egyenes és elágazó lánccú 1-6 szénatomos alkilcsoportokat, például a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil- és hexilcsoportot. Kis szénatomszámú alkoxycsoportok előnyös példáiként megemlíjtük az egyenes és elágazó lánccú 1-6 szénatomos alkoxycsoportokat, például a metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentoxi-, izopentoxi- és hexoxycsoportot. A benzoilcsoporton előnyösen 1-3 substitúens található.

Az (1) általános képletű vegyületek közül azok az előnyösebbek, melyek esetében R olyan benzoilcsoportot jelöl, amely kis szénatomszámú alkoxycsoporttal vagy aminocsoporttal van szubsztituálva, l értéke 1 vagy 2, m értéke 0 vagy 1 és n értéke 0 vagy 2. Továbbá, még előnyösebbek azok a származékok, melyeknél R olyan benzoilcsoportot jelöl, amely kis szénatomszámú alko-

xicsoporthal van szubsztituálva, ahol l értéke 1, m értéke 0 és n értéke 2, valamint ahol l értéke 2, m értéke 1 és n értéke 0.

Azt találtuk, továbbá, hogy az (1) általános képletű találmány szerinti vegyületeknek kiemelkedő agyműködést javító, agyi metabolizmust aktiváló, oxigénhiány okozta agykárosodást gátló és aggkori elbutulás elleni hatásuk van.

Az elmondottak értelmében a találmány tárgyát képezik agyműködést javító és agyi metabolizmust aktiváló vagy oxigénhiány okozta agykárosodást gátló gyógyászati készítmények, amelyek valamely (1) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaznak.

A találmány tárgyához tartoznak továbbá agyműködést javító és agyi metabolizmust aktiváló vagy oxigénhiány okozta agykárosodást gátló kezelési eljárások, melyekre az jellemző, hogy a betegnek valamely (1) általános képletű vegyület hatásos mennyiségét beadjuk.

Az (1) általános képletű vegyületeknek a következőkkel szemben van pozitív farmakológiai hatása:

(1) oxigénhiány következtében fellépő agykárosodás, és
(2) passzív állapot elkerülési válasz esetén scopolamin-nal indukált amnézia.

Az említett farmakológiai hatások hasznosak sérült idegsejtek aktiválásában és memória-, valamint tanulási zavarok kiküszöbölésében.

Az elmondottak értelmében a találmány szerinti vegyületek nem csak intelligencia csökkenés vagy neurasténia, amnézia, aggkori elbutulás vagy intellektuális kimerültség, cerebrovaszkuláris demencia, encefalopátia utóhatások és Alzheimer-kór kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények hatóanyagaként hasznosak, hanem alkalmasak agyműködést javító vagy agyi metabolizmust serkentő vagy oxigénhiány miatt fellépő agykárosodást gátló készítmények hatóanyagaként történő felhasználásra is.

Az (1) általános képletű vegyületek például az 1. reakcióvázlat szerint állíthatók elő, ahol R, l , m és n jelentése a fentiekben definiált, X pedig halogénatomot jelöl.

A (2) általános képletű biciklolaktám-származék ismert vegyület és könnyen előállítható a következő publikációkban feltárt eljárások szerint: J. Am. Chem. Soc. 77, 409 (1955); Yakugaku Zasshi 84, 674 (1964) és J. Chem. Soc. Perkin Transactions I 11, 2563 (1982). A találmány szerinti (1) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk úgy, hogy valamely (2) általános képletű biciklolaktám-származékot megfelelő oldószerben, bázis jelenlétében valamely (3) általános képletű halogénvegyülettel reagáltatunk.

Az említett oldószer nem korlátozódik valamely specifikus oldószerre, minthogy maga a reakcióban nem vesz részt. Általánosan alkalmazható oldószerek példáiként megemlíjtük a halogénezett szénhidrogéneket, mint például a diklór-metánt és a kloroformot, az étereket, mint például a dietilétert és a tetrahidrofuránt.

az aromás szénhidrogéneket, mint például a benzolt és a toluolt, valamint az aprotikus poláros oldószereket, mint például az N,N-dimetil-formamidot és a dimetil-szulfoxidot.

A (2) általános képletű vegyület és a halogenidvegyület (3) arányával kapcsolatosan elmondható, hogy a (2) vegyület egy móljához általában 0,5–2 mól, előnyösen pedig egy mól (3) vegyületet alkalmazunk reakciópartnerként. Az alkalmazott bázis példajaként megemlíthetjük az aminokat, például a trietil-amint, a piridint és a 4-(dimetil-amino)-piridint, valamint a szeretlen bázisokat, úgy mint a nátrium-hidridet és a nátrium-amidot. A bázis mennyisége a (2) vegyülethez viszonyítva általában 0,5–2, előnyösen pedig 1 mól/mól. A reakcióhőmérséklet 0–150, előnyösen 50–100 °C közötti. A reakcióidő 1–48, előnyösen 2–12 óra közötti.

A találmány szerinti vegyületek könnyen tisztíthatók általánosan alkalmazott tisztítási eljárásokkal, mint például extrakcióval, desztillálással, átkristályosítással, gáz- vagy folyadék-oszlopkromatográfiával, és hasonlókkal.

Amennyiben a találmány szerinti vegyületeket intelligencia csökkenés vagy neuraszténia, amnézia, agykori elbutulás vagy intellektuális kimerültség, cerebrovaszkuláris demencia és Alzheimer-kór kezelése céljából adjuk be, a vegyületeket gyógyászati készítmények formájában alkalmazzuk, például orális készítmény, injekció, kúp vagy hasonló készítmények formájában. Ezek a készítmények szakember számára ismert hagyományos eljárások szerint előállíthatók.

A találmány szerinti orális adagolásra alkalmas szilárd készítmények szokásos módon előállíthatók, úgy hogy valamely találmány szerinti készítményhez hordozót és amennyiben szükséges kötőanyagot, dezintegrátort, lubrikátort, színező anyagot, javító anyagot, ízanyagot és hasonlókat adunk, és az így előállított keverékből tablettákat, granulátumot, port vagy kapszulázott készítményt állítunk elő. A szakmában általánosan alkalmazott segédanyagokat használjuk. Az alkalmazható hordozók példaként megemlíthetjük a laktózt, a szacharózt, a nátrium-kloridot, a glükózt, a keményítőt, a kalcium-karbonátot, a kaolint, a mikrokristályos cellulózt, a kovasavat és hasonlókat. Alkalmazható kötőanyagok példái: víz, etanol, propanol, szirup, glükózoldat, keményítőoldat, zselatinoldat, karboximetil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-keményítő, metil-cellulóz, etil-cellulóz, sellak, kalcium-foszfát, poli(vinil-pirrolidon) és hasonlók. Alkalmazható dezintegrátorok példái: szárított keményítő, nátrium-alginát, agarpor, nátrium-hidrogén-karbonát, kalcium-karbonát, nátrium-laurilszulfát, sztearinsav-monoglicerid, keményítő, laktóz és hasonlók.

Alkalmas lubrikátorok példái: tisztított zsírkő, sztearinsav-sók, bórax, poli(etilén-glikol) és hasonlók. Alkalmazható javítóanyagok példái: szacharóz, keserű narancshéj, citromsav, borkősav és hasonlók.

Orális adagolásra alkalmas folyékony készítményeket előállíthatunk javító anyag, puffer, stabilizátor, ízanyag és hasonlók találmány szerinti vegyülethez adá-

sával, majd a keverékből orális készítményt, szirupot, elixirt vagy hasonlót állítunk elő. Az alkalmazható javítóanyagok példái a fent ismertetettekkel azonosak. Alkalmazható pufferek példái: nátrium-citrát és hasonlók. Alkalmas stabilizátorok példái: tragantmézga, gumi arabikum, zselatin és hasonlók.

Injektálható készítményeket szokásos módon állíthatunk elő, pH szabályozó hatóanyag, puffer, stabilizátor, izotóniás hatóanyag, lokális anesztetikus hatóanyag és hasonlók találmány szerinti vegyülethez adásával, majd a keveréket szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás beinjekciózásra alkalmasan formulázuk. Alkalmas pH szabályozó hatóanyagok és pufferek példái: nátrium-citrát, nátrium-acetát, nátrium-foszfát és hasonlók. Alkalmazható stabilizátorok példái: nátrium-piroszulfít, EDTA, tioglikolsav, tiotejsav és hasonlók. Alkalmas lokális anesztetikus hatóanyagok példái: prokain-hidroklorid, lidokain-hidroklorid és hasonlók.

Kúpokat úgy állíthatunk elő, hogy valamely találmány szerinti vegyülethez szakirodalomból ismert hordozót adunk, mint például poli(etilén-glikol)-t, lanolint, kakaóvaját, zsírsav-trigliceridet és hasonlókat, kívánt esetben Tween (bejegyzett védjegy) vagy hasonló felületaktív anyaggal együtt, és a kialakított keveréket a szokásos módon kezeljük.

Bár a különböző típusú készítmények kiszerezési egységében a találmány szerinti vegyületek mennyisége a kezelt személy tüneteinek, a készítmény típusának és egyebeknek a függvényében változó, a hatóanyag mennyisége egy kiszerezési egységben orális készítmények esetén általában előnyösen körülbelül 1 és körülbelül 300 mg közötti, injektálható készítmények esetén körülbelül 1 és körülbelül 50 mg közötti, kúpok esetén körülbelül 1 és körülbelül 200 mg közötti. Az egyes készítményeknek megfelelő hatóanyag dózis nem határozható meg specifikusan, mivel az a tünetek komolyságától, a beteg súlyától, korától, nemétől és egyebektől is függ. A szokásos napi dózis azonban felnőtteknek körülbelül 0,5 és körülbelül 1000 mg, előnyösen pedig 1 és 500 mg között van, melyet előnyösen egyszerre vagy legfeljebb négy részletben adunk be

A találmány legelőnyösebb megvalósítási módja

Az alábbiakban részletesebben kifejtjük a találmány szerinti megoldást, a példákra – melyekben bemutatjuk az (1) általános képletű biciklolaktám-származékok előállítását – valamint a 3 és 12 jelű vegyület antiamnéziás hatását kimutató vizsgálati eredményekre és az említett vegyületek akut toxicitási vizsgálatára való hivatkozással. Az 1. táblázatban a példák szerint előállított vegyületek összefoglalását láthatjuk. A táblázatban az elemanalízisek eredményeinél a felső sorok mutatják a mért értékeket, az alsó sorok pedig a számított értékeket.

1. PÉLDA

3,0 g (19,6 mmól) 2-azabicyclo-[4,4,0]-dekán-3-on-t [J. Am. Chem. Soc. 77, 409 (1955)], 3,35 g (19,6 mmól) p-metoxi-benzoil-koridot és 2,38 g (23,5 mmól) trietil-amint feloldottunk 100 ml diklór-metánban és az

oldatot 2 órán keresztül refluxáltatva melegítettük. Lehűtés után a szerves fázist vízzel, 10%-os sósavval és nátrium-klorid telített vizes oldatával mostuk, majd vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot szilikagélen kromatografáltuk és a hexán – etil-acetát (3:1) eluensben 4,5 g (kitermelés: 80%) 2-(4-metoxi-benzol)-2-azabicyclo-[4.4.0]-dekán-3-on-t (1. vegyület) kaptunk. A vegyület olvadáspontját és elemanalízisének eredményeit az 1. táblázatban láthatjuk.

2. PÉLDA

A 2. vegyületet az 1. vegyülethez hasonló módon állítottuk elő, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 2-azabicyclo-[3.3.0]-oktán-3-ont [Yakugaku Zasshi 84. 674 (1964)]. A vegyület olvadáspontját és elemanalízisének eredményeit az 1. táblázatban láthatjuk.

3. PÉLDA

Ismert vegyületet, 2-azabicyclo-[4.3.0]-nonán-3-on-t állítottunk elő a következő publikációban leírtak szerint: J. Am. Chem. Soc. 77. 409 (1955).

Az eljárást a következőképpen végeztük: 50 ml (0,35 mól) etil-ciklopentanon-2-karboxilátot oldottunk 130 ml dioxánba, majd az oldathoz 3,8 ml Triton B-t adtunk. Ezután az oldathoz 50 ml dioxánban 27,1 ml (0,242 mól) akrilonitrilt adtunk. Az oldatot 12 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd 100 ml 10%-os sósav hozzáadása után éterrel extraháltuk. Egy szerves réteget vízmentes magnézium-szulfát fölött megszártítottunk. Az oldószer eltávolítása után 300 ml tömény sósavat adtunk a maradékhoz, majd a keveréket 24 órán át refluxáltatva melegítettük. Hűtés után a keveréket éterrel extraháltuk, majd az éteres fázishoz 5%-os vizes nátrium-hidroxid oldatot adtunk és az elegyet kevertettük. Egy vizes réteget 10%-os sósav hozzáadásával megsavanyítottunk, majd az elegyet etil-acetáttal extraháltuk. Egy szerves réteget vízmentes magnézium-szulfát fölött megszártítottunk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot 150 ml etanolban feloldottuk, és 10 ml tömény kénsavat adtunk hozzá. A keveréket 14 órán át refluxáltatva melegítettük, majd hűtés után az etanolt eltávolítottuk és etil-acetátot adtunk az elegyhez. A keveréket ezután 10%-os vizes nátrium-hidroxiddal mostuk, és vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot szilikagélen kromatografáltuk és a hexán – etil-acetát (4:1) eluensben 45 g (kitermelés: 70%) etil-2-oxociklopentán-propionátot kaptunk. A vegyület 5,5 g-ját 150 ml 80%-os etanolban feloldottuk. Az oldathoz 4,17 g (60 mmól) hidroxilamin-hidrokloridot és 2,7 g (33 mmól) nátrium-acetátot adtunk és az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kevertettük. Az etanol eltávolítása után az elegyet etil-acetáttal extraháltuk és vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítottuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot szilikagélen kromatografáltuk és a hexán – etil-acetát (6:1) eluensben 5 g (kitermelés: 84%) etil-2-hidroxiimino-ciklopentán-propionátot kaptunk. A vegyület 4,4 g-ját 15 ml vízmentes etanolban feloldottuk, majd az oldatot 4 órán át

50 °C-on kevertettük 120 atm nyomású hidrogénatmoszféra alatt, katalizátorként Raney-nikkelt (W2) alkalmazva. Miután a Raney-nikkelt szűrővel eltávolítottuk, az oldószer eltávolítása után a maradékot szilikagélen kromatografáltuk és az etil-acetát eluensben 0,95 g (kitermelés: 31%) 2-azabicyclo-[4.3.0]-nonán-3-on-t kaptunk.

A 3–10. vegyületeket az 1. példában leírtak szerint állítottuk elő, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként a fenti vegyületet használtuk. Az 1. táblázatban megadtuk 3. vegyület elemanalízisének eredményeit, a 2. táblázatban pedig láthatjuk az NMR-spektrumát.

4. PÉLDA

Ismert vegyületet, 2-azabicyclo-[3.4.0]-nonán-3-on-t állítottunk elő a következő publikációban leírtak szerint: Yakugaku Zasshi 84. 674 (1964).

A kívánt 2-azabicyclo-[3.4.0]-nonán-3-on-t a 3. példában leírtak szerint állítottuk elő, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként etil-2-oxociklohexil-acetátot használtunk.

A 11. vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítottuk elő, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként a fenti vegyületet használtuk. Az 1. táblázatban megadtuk a 11. vegyület elemanalízisének eredményeit, a 2. táblázatban pedig láthatjuk az NMR-spektrumát.

5. PÉLDA

A 12. vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítottuk elő, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 3-azabicyclo-[3.4.0]-nonán-2-on-t használtunk [J. Chem. Soc. Perkin Transactions I 11. 2563 (1982)]. Az 1. táblázatban megadtuk a vegyület olvadáspontját és elemanalízisének eredményeit.

6. PÉLDA

A 3. példa szerinti vegyületet tovább ODS-kromatografáltuk és metanol-víz (1:1) eluensben megkaptuk a 3.a (kitermelés: 15%) és a 3.b (kitermelés: 50%) képletű vegyületeket. Az 1. táblázatban megadtuk a vegyület olvadáspontját és elemanalízisének eredményeit.

Az 1. táblázatban Me és OMe sorrendben metil- és metoxicsoportot jelöl. Az elemanalízis-eredmények felsorolásánál a zárójelben megadott értékek számított értékek.

7. PÉLDA

| | |
|------------------------|--------|
| 3. vegyület | 200 mg |
| laktóz | 500 mg |
| kukoricakeményítő | 280 mg |
| hidroxipropil-cellulóz | 20 mg |

A fenti összetevőkből, a megadott arányokban, a szokásos eljárással csomagolási egységenként 1000 mg-ot tartalmazó granuláris készítményt állítottunk elő.

8. PÉLDA

| | |
|--------------------------|---------|
| 1. vegyület | 1000 mg |
| laktóz | 85 mg |
| mikrokristályos cellulóz | 50 mg |

hidroxipropil-keményítő 30 mg
 zsírkő 4 mg
 magnézium-sztearát 1 mg

A fenti összetevőkből, a megadott arányokban, a szokásos eljárással 270 mg tömegű tablettákat állítottunk elő.

9. PÉLDA

12. vegyület 100 mg
 laktóz 50 mg
 burgonyakeményítő 50 mg
 mikrokristályos cellulóz 109 mg
 magnézium-sztearát 1 mg

A fenti összetevőkből, a megadott arányokban, a szokásos eljárással kapszulánként 310 mg keveréket tartalmazó kapszulázott készítményt állítottunk elő.

10. PÉLDA

9. vegyület 250 mg
 zsírsav-triglicerid 750 mg

A fenti összetevőkből, a megadott arányokban, a szokásos eljárással egyenként 1000 mg tömegű kúpokat állítottunk elő.

11. PÉLDA

11. vegyület 5 mg
 nátrium-klorid 18 mg
 desztillált víz az injekciókhoz megfelelő mennyiség

A fenti összetevőkből, a megadott arányokban, a szokásos eljárással injekciózható készítményt állítottunk elő.

1. HATÁSVIZSGÁLATI PÉLDA

Amnézia elleni hatás

1. Kísérleti állatok

A kísérlethez 6-16 patkányból (170–240 g tömegű hím Wistar-patkányok) álló vizsgálati csoportokat használtunk

2. Alkalmazott hatóanyagok, az adagolás módja

A scopolamine-t fiziológiás sóoldatban oldva, a kí-

sérleti vegyületet pedig 0,5%-os karboximetil-cellulózban oldva vagy szuszpendálva alkalmaztuk.

A scopolamine-t 0,5 mg/kg dózisban, szubkután alkalmaztuk az akvizíciós kísérletek előtt 30 perccel. A vizsgált vegyületet közvetlenül az akvizíciós kísérletek után, orálisan adtuk be.

3. Kísérleti eljárás

Átlépéses passzív elkerülési kísérleti berendezést alkalmaztunk („stepthrough passive avoidance apparatus”) a következő közleményekben leírtak szerint: Psychopharmacology, 78, 104 (1982) és Japan J. of Pharmac. 37, 300 (1985). A berendezés egyrészt egy sötét kamrából (25×12×30 cm) állt, melynek aljával egy rács szolgált, másrészt pedig egy világos kamrából (25×12×12 cm), melyet felülről, egy 20 W-os fluoreszcens napfény izzóval világítottunk meg, és a két kamrát egymástól guillotine-ajtó választotta el. A patkányokat szoktatási kísérletnek vetettük alá, körülbelül az akvizíciós kísérletek előtt 1 órával. A szoktatást a következőképpen végeztük: a patkányt a világos kamrába helyeztük. 5 másodperccel ezután kinyitottuk az ajtót, majd bezártuk az ajtót, miután az állat mind a négy lába teljesen átért a sötét kamrába, a patkányt ezután 10 másodpercig a sötét kamrában hagytuk, majd kivettük a berendezésből. Az akvizíciós kísérleteket 1 órával később, a szoktatáshoz hasonlóan végeztük, azzal a különbséggel, hogy a patkány sötét kamrába történő átjutását követően, az ajtó bezáródásával egyidejűleg a patkány a padlórácsra keresztül 1 másodperces, 4,5 mA-es kikerülhetetlen áramütést kapott.

Az akvizíciós kísérletek után 24 órával retencióstesztet hajtottunk végre az átlépési látencia, azaz a passzív elkerülési reakció időtartamának mérése céljából, ami alatt azt az idő értjük, ameddig a világos kamrába helyezett patkány a sötét kamrába átlépés előtt a világos kamrába maradt. Azon patkányok esetében melyek a leghosszabb mért időintervallumnál (300 másodperc) hosszabb elkerülési reakciót mutattak, 300 másodperces értéket jegyeztünk fel. Az alábbi képlet [J. Med. Chem. 27, 687 (1984)] szerint számított eredményeket %-os amnézia-helyreállásban adtuk meg.

$$\% \text{-os amnézia-helyreállítás} = \frac{\text{kezelt csoport} - \text{alapvonal kontroll csoport}}{\text{plafon kontroll csoport} - \text{alapvonal kontroll csoport}} \times 100$$

kezelt csoport: a scopolamine-nal és vizsgált vegyülettel is kezelt csoport átlépési látenciája (másodperc)
 alapvonal kontroll csoport: a scopolamine-nal kezelt csoport átlépési látenciája (másodperc)
 plafon kontroll csoport: a kontroll csoport átlépési látenciája (másodperc; max. 300 másodperc)

A 3. táblázat a 3. és 12. vegyületekre vonatkozó kísérleti eredményeket mutatja. Pozitív kontrollként aniracetam-ot használtunk, amely az adott klinikai területen vizsgált és hatásosnak tartott vegyület. A kísérleti vegyületet 0,5%-os karboximetil-cellulózban oldva vagy szuszpendálva, orálisan alkalmaztuk.

1. TÁBLÁZAT

| Sorsz. | l | m | n | R | op. (°C) | hozam (%) | képlet | elemanalízis (%) | | |
|--------|---|---|---|--------------------------------|----------|-----------|---|------------------|----------------|----------------|
| | | | | | | | | C | H | N |
| 1. | 2 | 0 | 2 | R képletű csoport | 90–91 | 80 | C ₁₇ H ₂₁ NO ₃ | 71,24 (71,06) | 7,50 (7,37) | 4,68 (4,87) |
| 2. | 1 | 0 | 1 | R ₁ képletű csoport | 63–64 | 65 | C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ | 69,52 (69,48) | 6,72 (6,61) | 5,31 (5,40) |

| Sorsz | l | m | n | R | op. (°C) | hozam (%) | képlet | elemanalízis (%) | | |
|-------|---|---|---|--------------------------------|-----------|-----------|---|------------------|------------------|------------------|
| | | | | | | | | C | H | N |
| 3. | 1 | 0 | 2 | R ₁ képletű csoport | olaj | 80 | C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ | 70,38 (70,31) | 7,03 (7,01) | 5,27 (5,12) |
| 3a. | 1 | 0 | 2 | R ₁ képletű csoport | 93 | 15 | C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ | 70,21 (70,31) | 7,29 (7,01) | 5,05 (5,12) |
| 3b. | 1 | 0 | 2 | R ₁ képletű csoport | 75 | 50 | C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ | 70,23 (70,31) | 7,00 (7,01) | 5,11 (5,12) |
| 4. | 1 | 0 | 2 | R ₂ képletű csoport | 79–80 | 82 | C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ | 74,82 (74,68) | 7,70 (7,44) | 5,26 (5,44) |
| 5. | 1 | 0 | 2 | R ₃ képletű csoport | 82–83 | 90 | C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ Cl ₂ | 57,99 (57,71) | 4,98 (4,84) | 4,01 (4,49) |
| 6. | 1 | 0 | 2 | R ₄ képletű csoport | 78,5–79,5 | 81 | C ₁₇ H ₂₁ NO ₄ | 67,46 (67,31) | 7,22 (6,98) | 4,33 (4,62) |
| 7. | 1 | 0 | 2 | R ₅ képletű csoport | 148,5–149 | 83 | C ₁₆ H ₁₆ NO ₂ | 71,71 (71,62) | 6,07 (6,01) | 10,39 (10,44) |
| 8. | 1 | 0 | 2 | R ₆ képletű csoport | 148–149 | 85 | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄ | 62,39 (62,49) | 5,70 (5,59) | 9,56 (9,72) |
| 9. | 1 | 0 | 2 | R ₇ képletű csoport | 132–134 | 65 | C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ ·1/7 H ₂ O | 7,23 (7,06) | 69,08 (69,06) | 10,77 (10,74) |
| 10. | 1 | 0 | 2 | R ₈ képletű csoport | 100–101 | 90 | C ₁₅ H ₁₆ NO ₂ Cl | 64,82 (64,87) | 5,77 (5,81) | 5,19 (5,04) |
| 11. | 2 | 0 | 1 | R ₁ képletű csoport | olaj | 79 | C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ | 68,98 (70,31) | 6,94 (7,01) | 5,00 (5,12) |
| 12. | 2 | 1 | 0 | R ₁ képletű csoport | 67–69 | 52 | C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ | 70,51 (70,31) | 7,07 (7,01) | 4,97 (5,12) |

2. TÁBLÁZAT

| A vegyület sorszáma | (oldószer: CDCl ₃) ¹ H-NMR (δ, ppm) |
|---------------------|--|
| 3. | 1,27–2,70 (11H, m), 3,83 (3H, s), 4,30–4,62 (1H, m), 6,78–7,69 (4H, m) |
| 11. | 1,00–2,81 (11H, m), 3,60–4,40 (1H, m), 3,84 (3H, s), 6,80–7,71 (4H, m) |

3. TÁBLÁZAT

| | DÓZIS (MG/KG) | | | | |
|-------------|---------------|----|----|-----|-----|
| | 3 | 10 | 30 | 100 | 300 |
| 1. vegyület | 16 | 57 | 35 | 41 | |
| 2. vegyület | 13 | 33 | 25 | 21 | |
| Aniracetam | | 9 | 23 | 29 | 5 |

2. HATÁSVIZSGÁLATI PÉLDA

Akut toxicitási vizsgálat

A kísérleti csoportok 4–5 egérből (öthetes ddY hímek) álltak. Az egereket 3 napig figyeltük és számoltuk, hogy hány állat pusztul el. A 3. vegyület LD₅₀ értéke legalább 200 mg/kg és a 12. vegyület LD₅₀ értéke legalább 500 mg/kg volt.

Ipari alkalmazhatóság

Az aggkori elbutulás kezelésére alkalmas gyógyszerati készítmények kell, hogy rendelkezzenek agyműködésjavító hatással, hogy képesek legyenek a memó-

ria- és tanulási zavarok kiküszöbölésére, és szükséges, hogy aktiválják az agyi idegsejtek metabolizmusát vagy megvédjék őket sérülésektől és káros behatásoktól. Az is kívánatos, hogy az ilyen gyógyszerek csekély mellékhatásokkal bírjanak és nagyon biztonságosak legyenek, mivel a kezelésre szoruló páciensek idős emberek. Azok a gyógyszerek alkalmasak az aggkori elbutulás kezelésére, melyek eleget tesznek a felsorolt követelményeknek.

A 3. táblázatból látható, hogy a találmány szerinti vegyületeknek van antiamnésiás aktivitása, és még két további hatásuk is van: agyműködést javító hatás és

agyai metabolizmus serkentő vagy oxigénhiány okozta agykárosodást megelőző hatás.

Összegzésül megállapíthatjuk, hogy a találmány szerinti vegyületek kétféle farmakológiai hatással bírnak: agyműködést javító hatás és agyi metabolizmus serkentő vagy oxigénhiány okozta agykárosodást megelőző hatás. kis toxicitásúak, ezért hatásosak és alkalmasak aggkori elbutulás kezelésére.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

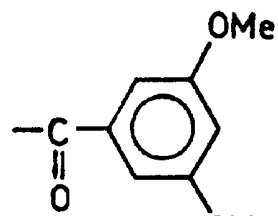
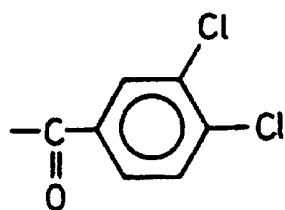
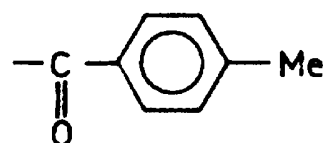
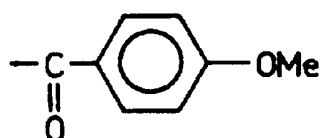
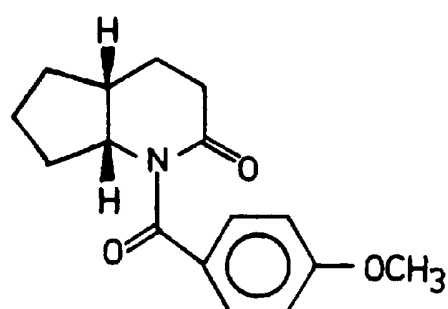
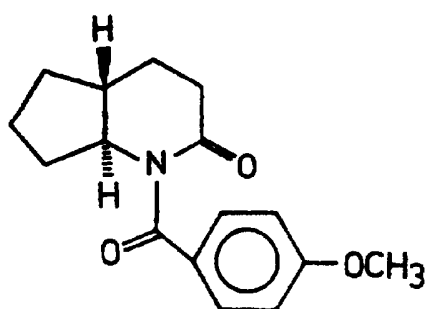
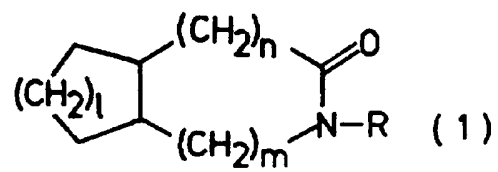
1. Az (1) általános képletű biciklolaktám-származék, ahol R jelentése benzoilcsoport, amely adott esetben halogénatommal, kis szénatomszámú alkilcsoporttal, kis szénatomszámú alkoxycsoporttal, nitrocsoporthal, cianocsoporttal vagy aminocsoporttal van helyettesítve; és *l* értéke 1; *m* értéke 0; és *n* értéke 1 vagy 2.

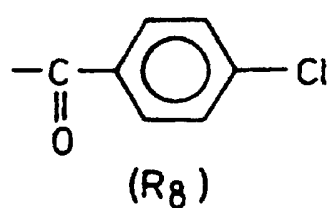
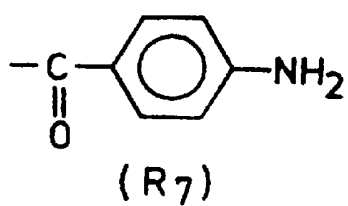
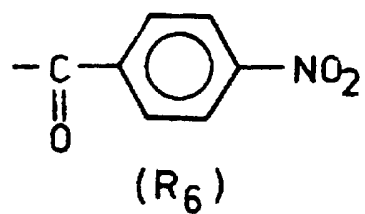
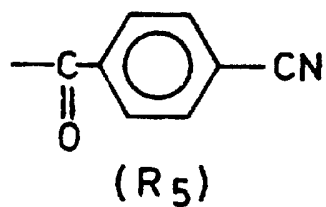
2. Az 1. igénypont szerinti biciklolaktám-származék, ahol R jelentése benzoilcsoport, amely kis szénatomszámú alkoxycsoporttal vagy aminocsoporttal van helyettesítve; és *l* értéke 1; *m* értéke 0; és *n* értéke 2.

5 3. Az 1. igénypont szerinti biciklolaktám-származék, ahol R jelentése benzoilcsoport, amely kis szénatomszámú alkoxycsoporttal van helyettesítve; és *l* értéke 1; *m* értéke 0; és *n* értéke 2.

10 4. Agyműködést javító gyógyászati készítmény és agyi metabolizmus serkentő vagy oxigénhiány okozta agykárosodást megelőző készítmény, melyek mindegyike gyógyászatiilag elfogadható hordozót és az 1. igénypont szerinti biciklolaktám-származék hatóanyagát tartalmazza.

15 5. Eljárás agyműködés javítására és agyi metabolizmus serkentésére vagy oxigénhiány okozta agykárosodás megelőzésére, *azzal jellemezve*, hogy a betegnek az 1. igénypont szerinti biciklolaktám-származék hatóanyagát beadjuk.





1. reakcióvázlat

