

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

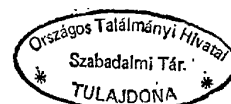
(11) (13)
193799 B

(22) A bejelentés napja: 85.08.06. (21) 2991/85
(33) FR:
(32) 84.08.07.
(31) 84 12447

(51) Int.Cl.₄
C 07 D 471/04
A 61 K 31/33

(41) (42) A közzététel napja: 1986. 06. 30.

(45) Megjelent: 1989.04.24.



(72) Feltalálók:
GEORGE Pascal, Vitry S/Seine, GIRON
Claudie, Antony, FR

(73) Szabadalmas:
Synthelabo SA., Párizs, FR

(54) ELJÁRÁS 3-ACIL-AMINO-METIL-IMIDAZO [1,2-a] PIRIDIN- SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás nyugtató és görcsoldó hatású új (I) általános képletű vegyületek — ahol

X hidrogén-, halogénatomot, vagy rövidszénláncú alkilcsoportot, metoxi-, metil-tio-, etil-tio-, metil-szulfonil-, nitro-, amino-, metil-amino-, dimetil-amino-, acetil-amino- vagy diacetil-amino-csoportot,

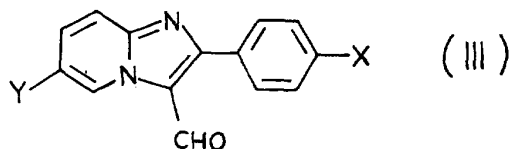
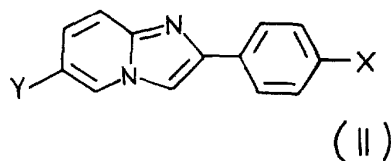
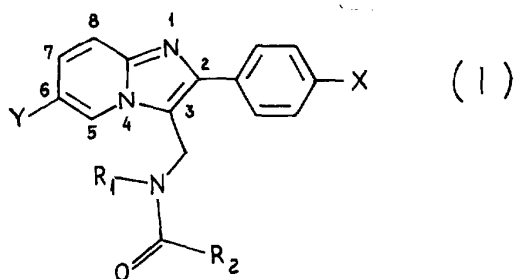
Y hidrogén-, klóratomot vagy metilcsoportot,

R₁ hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkilcsoportot vagy benzilcsoportot,

R₂ rövidszénláncú alkilcsoportot vagy ciklohexil-, triklór-metil-, 1-propenil-, allil-, fenil-, 4-klór-fenil- vagy benzilcsoportot jelent, vagy

R₁ és R₂ a köztük levő nitrogénatommal együtt egy pirrolidin-, piperidin- vagy egy azepingyűrűt képeznek —

és gyógyászatban elfogadható sóik, valamint ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.



A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű 3-acil-amino-metil-imidazo-[1,2-a]piridin-származékok, ezek sói és az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárással előállított új (I) általános képletű vegyületekben

X jelentése hidrogén-, halogénatom vagy C₁-C₄-alkilcsoport, metoxi-, metil-tio-, etil-tio-, metil-szulfonil-, nitro-, amino-, metil-amino-, dimetil-amino-, acetil-amino- vagy diacetil-amino-csoport,

Y jelentése hidrogén-, klóratom vagy metilcsoport,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú C₁-C₄-alkilcsoport, vagy benzilcsoport,

R₂ jelentése egyenes vagy elágazó C₁-C₆-alkilcsoport, vagy ciklohexil-, triklór-metil-, 1-propenil-, allil-, fenil-, 4-klór-fenil- vagy benzilcsoport, vagy pedig R₁ és R₂ a köztük levő nitrogénatommal együtt, pirrolidin-, piperidin- vagy aze-pingyűrűt képeznek.

A találmány szerinti vegyületek szabad bázisok, vagy savakkal képezett farmakológiaiilag elfogadható savakkal addíciós sók alakjában állíthatók elő.

Élőnyben részesítjük azokat az (I) általános képletű vegyületeket, melyekben

X jelentése klóratom vagy metilcsoport,

Y jelentése klóratom vagy metilcsoport,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és

R₂ jelentése propil- vagy izobutilcsoport.

A találmány szerinti vegyületeket az I. reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

Kiindulási vegyületként (II) általános képletű 2-fenil-imidazo [1,2-a]piridin-származékot használunk, ahol X és Y jelentése a fenti.

Először a (II) általános képletű vegyületet formilezzük, például oxalil-klorid és dimetil-formamid reagáltatása útján nyert reagens segítségével. Hidrolízis után (III) általános képletű aldehidet kapunk, melyet önmagában ismert módon a megfelelő, (IV) általános képletű alkohollá redukálunk, például alkálifém-bór-hidrid segítségével.

A (IV) általános képletű alkoholt ezután R₂-CN általános képletű nitrillel reagáltatjuk kénsavas közegben. Hidrolízis után így olyan (Ia) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R_i szükségszerűen hidrogénatomot jelent. Kívánt esetben e vegyületet ismert eljárással alkilezhetjük vagy benzilezhetjük, például R₁-J általános képletű jodid segítségével nátrium-hidrid jelenlétében, és így olyan (I) általános képletű vegyülethez jutunk, ahol R₁ jelentése alkil- vagy benzilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek egy műveletben is előállíthatók, a kiindulási (II) általános képletű vegyületet (V) általános képletű amiddal — ahol R₁ és R₂ jelentése megadott — reagáltatva. A reakciót szobahőmérsékleten, tömény kénsav jelenlétében, eset-

2

leg társoldószerrel, mint jégecettel hajtjuk végre.

Végül az (Ia) általános képletű vegyületek úgy is előállíthatók, hogy a kiindulási (II) általános képletű vegyületet R₂-CN általános képletű nitrillel és paraformaldehiddel reagáltatjuk melegítés közben, ecetsavas közegben és kénsav jelenlétében. A hidrolízis után kapott (I) általános képletű vegyület kívánt esetben alkilezhető vagy benzilezhető, a fentiek szerint.

A következő példák néhány találmány szerinti vegyület előállítását ismertetik. A mikroanalízis és az IR (infravörös) és NMR (mágneses magrezonancia) spektrum alátámasztja a kapott vegyületek szerkezetét.

1. példa

2-(4-Klór-fenil)-3-pentanoil-amino-metil-6-metil-imidazo [1,2-a]piridin

a) 150 ml dimetil-formamidot tartalmazó, -30 és -40°C között tartott lombikhoz csep-penként, keverés közben 63 g (43 ml, 0,5 mól) oxalil-kloridot adunk. Környezeti hőmérséklet-re hagyjuk felmelegedni, majd 150 ml dime-til-formamidban szuszpendált 40 g (0,165 mól) 2-(4-klór-fenil)-6-metil-imidazo [1,2-a] piri-dint adunk hozzá, és a keverést 24 órán át foly-tatjuk. A csapadékot leszűrjük, 1 liter vízben szuszpendáljuk, és a szuszpenzióhoz keverés közben 350 ml ammónium-hidroxidot adunk.

A keveréket metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot éterrel mossuk és metanolból átkristályosítjuk. 40 g fehér szilárd anyagot kapunk, op.: =175-176°C.

b) 40 g (0,148 mól) fentebb kapott alde-hidet 500 ml metanolban szuszpendálunk és gyorsan 15 ml vízben oldott 3,5 g nátrium-bor-hidridet adunk hozzá. Az elegy felmeleg-szik, és erős gázképződés észlelhető.

A keveréket 24 órán át keverjük, majd szá-razra pároljuk, a maradékot vízben oldjuk, pH-ját híg sósavoldattal 8-ra állítjuk be, a csapadékot leszűrjük, mossuk és megszárit-juk. 35 g terméket kapunk. Op.: 214-215°C.

c) Lombikba 6,12 ml (58,8 millimól) vale-ronitrilt és 32 ml kénsavat mérünk be. Az ele-gyet keverjük, és kis részletekben 8 g (29,3 mil-limól) fentebb előállított alkoholt adunk hoz-zá, és a keverést teljes oldódásig folytatjuk. Ekkor jeges vizet, majd pH>7-ig szal-miákszeszt adunk hozzá és metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot éterrel mossuk, majd szilikagélkromatográ-fiával tisztítjuk, metilén-klorid/metanol 96:4 eluenst használva. 8,7 g végtérmetet kapunk, amely 172-173°C-on olvad meg.

2. példa

2-(4-Klór-fenil)-N-metil-3-pentanoil-ami-no-metil-6-metil-imidazo [1,2-a]piridin

150 ml-es lombikba bemérünk 1,27 g (26,4 millimól) nátrium-hidridet (50%-os ola-

jos szuszpenzió), kétszer pentánnal mossuk, és hozzáadunk 30 ml tetrahydrofuránt és 1,5 ml dimetil-formamidot.

Ezután argongáz alatt hozzáadunk 150 ml tetrahydrofuránban oldott 4,7 g (13,2 mmól) 1. példa szerint előállított amidot, majd 1,64 ml (26,4 millimól) jód-metánt.

Gázképződést észlelünk. A reakció lefolyását szilikagél-rétegkromatográfiával követjük. Amikor kiindulási anyag már nem mutatható ki, metanolt adunk az elegyhez a nátrium-hidrid felesleg elbontása céljából. Az elegyet szárazra pároljuk, vízben és metilén-kloridban oldjuk, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk.

A maradékot éterben oldjuk, majd szilikagéloszlopon kromatografáljuk metilén-klorid/metanol 97:3 eluenst használva. 3,10 g végterméket kapunk, amelynek olvadáspontja 158-160°C.

3. példa

2-(4-Klór-fenil)-3-(2-metil-propanoil-amino-metil)-6-metil-imidazo [1,2-a] piridin

150 ml-es lombikba bemérünk 1,5 g (0,05 mól) paraformaldehydet, 50 ml ecetsavat, 4,55 ml (0,05 mól) izobutironitrilt és 2 ml tömény kénsavat, és a keveréket oldódásig 70°C-on melegítjük. Ekkor hozzáadunk 4 g (16,5 millimól) 2-(4-klór-fenil)-6-metil-imidazo [1,2-a] piridint és 15 ml ecetsavat, és vízfürdőn melegítjük, miközben a reakció lefolyását rétegkromatográfia útján ellenőrizzük.

A kiindulási vegyület teljes eltűnése után az elegyet lehűtjük, a képződött csapadékot leszűrjük, vízben és ammónium-hidroxidban oldjuk, és metilén-kloriddal extraháljuk.

A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagéloszlo-

pon tisztítjuk, metilén-klorid/metanol 95:5 eleggyel eluálva. A kapott termék súlya 7,96 g és 211-212°C-on olvad meg.

4. példa

2-(4-Klór-fenil)-3-benzoil-amino-metil-6-metil-imidazo [1,2-a] piridin

4,54 g (0,03 mól) N-hidroxi-metil-benzamid 50 ml jégcettel készült oldatához 2 g tömény kénsavat adunk, 50°C-on 15 percig melegítjük, majd 4,8 g (0,02 mól) 2-(4-klór-fenil)-6-metil-imidazo [1,2-a] piridint adunk hozzá.

A keveréket 6 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot vízben oldjuk és ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk. A csapadékot leszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk és 400 ml metanolból átkristályosítjuk. 247-248°C-on olvadó 4,0 g fehér kristályt kapunk.

5. példa

2-(4-Klór-fenil)-(2-oxo-1-pirrolidinil)-3-metil-6-metil-imidazo [1,2-a] piridin

4,8 g (0,02 mól) 2-(4-klór-fenil)-6-metil-imidazo [1,2-a] piridint és 2,53 g (0,022 mól) N-hidroxi-metil-2-pirrolidinont egymással elkeverünk, majd a keveréket 20 ml tömény kénsavhoz adjuk. Az oldatot környezeti hőmérsékleten 1 napig keverjük, majd 800 ml vízbe öntjük és 55 ml ammónium-hidroxidot adunk hozzá. A laktámot metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázist mossuk, szárítjuk és bepároljuk, és a maradékot kromatográfiával tisztítjuk etil-acetát/toluol 70:30 eluenst használva. 3,4 g szilárd fehér anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 186-187,5°C.

A következő táblázat egyéb találmány szerinti vegyületek szerkezetét és olvadáspontját tartalmazza.

Táblázat

I általános képlet

Vegyület	Y	X	R ₁	R ₂	Olvadáspont /°C/
1.	-H	-Cl	-H	-CH ₃	205-206
2.	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	174-175
3.	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	218-218,5
4.	-CH ₃	-Cl	-H	-CH ₃	230-231
5.	-CH ₃	-Cl	-H	-C ₂ H ₅	190-191
6. /3.pd/	-CH ₃	-Cl	-H	i-C ₃ H ₇	211-212
7.	-CH ₃	-Cl	-H	n-C ₃ H ₇	185-187
8. /1.pd./	-CH ₃	-Cl	-H	n-C ₄ H ₉	172-173
9.	-CH ₃	-Cl	-H	i-C ₄ H ₉	192-194
10.	-CH ₃	-Cl	-H	t-C ₄ H ₉	226-228
11. /4.pd./	-CH ₃	-Cl	-H	-C ₆ H ₅	247-248
12.	-CH ₃	-H	-H	-C ₆ H ₅	209-211
13.	-CH ₃	Cl	H	a képlet	209-210
14.	-CH ₃	CH ₃	-CH ₃	C ₂ H ₅	151-152
15.	-CH ₃	Cl	-CH ₃	CH ₃	199-200
16.	-CH ₃	Cl	-C ₂ H ₅	CH ₃	293-294

Táblázat (folytatás)					
Vegyület	Y	X	R ₁	R ₂	Olvadáspont /°C/
17.	-CH ₃	Cl	n-C ₄ H ₉	CH ₃	182-183
18.	-CH ₃	Cl	-CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	149-150
19.	-CH ₃	Cl	-CH ₃	C ₂ H ₅	210-212
20.	-CH ₃	Cl	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	193-195
21.	-CH ₃	Cl	-CH ₃	i-C ₃ H ₇	152-154
22. /2.pd./	-CH ₃	Cl	-CH ₃	n-C ₄ H ₉	158-160
23.	-CH ₃	Cl	-CH ₃	t-C ₄ H ₉	160-162
24.	-CH ₃	Cl	-CH ₃	C ₆ H ₅	198-199
25. /5.pd./	-CH ₃	Cl		-/CH ₂ / ₃ -	186-187,5
26.	-CH ₃	Cl		-/CH ₂ / ₄ -	145-146
27.	-CH ₃	Cl		-/CH ₂ / ₅ -	150-151
28.	-CH ₃	Cl	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	185-186
29.	-CH ₃	Cl	-CH ₃	n-C ₅ H ₁₁	127-129
30.	-CH ₃	Cl	-CH ₃	a képlet	178-180
31.	-CH ₃	Cl	-CH ₃	n-C ₆ H ₁₃	104-105
32.	-CH ₃	Cl	-CH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₅	126-127
33.	-CH ₃	Cl	-CH ₃	-CH=CHCH ₃	225-227
34.	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	135-136
35.	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	93-95
36.	-CH ₃	-NO ₂	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	154-156
37.	-CH ₃	-NO ₂	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	157-159
38.	-CH ₃	-SO ₂ CH ₃	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	182-183
39.	-CH ₃	-SO ₂ CH ₃	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	120-122
40.	-CH ₃	H	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	125-126,5
41.	-CH ₃	H	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	154-156
42.	-CH ₃	-NHCOCH ₃	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	110-111
43.	-CH ₃	-NHCOCH ₃	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	183-185
44.	-CH ₃	-N/COCH ₃ / ₂	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	117-118
45.	-CH ₃	-NH ₂	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	177,5-178,5
46.	-CH ₃	-NHCH ₃	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	176-177
47.	-CH ₃	-N/CH ₃ / ₂	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	117-118
48.	-CH ₃	Cl	-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	175-177
49.	-CH ₃	n-C ₄ H ₉	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	72,5-73
50.	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	99-101
51.	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	108-110
52.	-CH ₃	F	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	184-185
53.	-CH ₃	F	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	157-158
54.	-CH ₃	-SCH ₃	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	102-104
55.	-CH ₃	-SCH ₃	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	128-129
56.	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	129-131
57.	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	145-147
58.	H	Cl	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	90-91
59.	H	Cl	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	171-173
60.	Cl	Cl	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	176-177
61.	Cl	Cl	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	188-189
62.	Cl	F	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	154-155
63.	Cl	F	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	173-174
64.	Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	134-136
65.	Cl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	111-112
66.	Cl	-CH ₃	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	164-165
67.	Cl	-CH ₃	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	154-155
68.	Cl	-OCH ₃	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	152-153
69.	Cl	-OCH ₃	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	131-132
70.	Cl	-SCH ₃	-CH ₃	n-C ₃ H ₇	139-141
71.	Cl	-SCH ₃	-CH ₃	i-C ₄ H ₉	135-136

Táblázat (folytatás)

Vegyület	Y	X	R ₁	R ₂	Olvadáspont /°C/
72.	-CH ₃	Cl	H	n-C ₅ H ₁₁	164-166
73.	-CH ₃	Cl	H	n-C ₆ H ₁₃	159-161
74.	-CH ₃	Cl	H	CH ₂ C ₆ H ₅	194-195
75.	-CH ₃	Cl	H	CH ₂ CH=CH ₂	179-180
76.	-CH ₃	Cl	H	4-Cl-C ₆ H ₄	252-254
77.	-CH ₃	Cl	H	-CCl ₃	228-230
78.	-CH ₃	n-C ₄ H ₉	H	i-C ₄ H ₉	118,5-119,5
79.	-CH ₃	F	H	i-C ₄ H ₉	188-190
80.	-CH ₃	F	H	n-C ₃ H ₇	140-141
81.	-CH ₃	-SCH ₃	H	i-C ₄ H ₉	183-184
82.	-CH ₃	-SCH ₃	H	n-C ₃ H ₇	170-172
83.	-CH ₃	-CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	161-162
84.	-CH ₃	-CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	170-171
85.	H	Cl	H	i-C ₄ H ₉	175-176
86.	H	Cl	H	n-C ₃ H ₇	198-199
87.	Cl	Cl	H	i-C ₄ H ₉	223,5-224
88.	Cl	Cl	H	n-C ₃ H ₇	217-218
89.	-CH ₃	-C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	150-151
90.	-CH ₃	-C ₂ H ₅	H	i-C ₄ H ₉	154-155
91.	-CH ₃	-OCH ₃	H	n-C ₃ H ₇	143-144
92.	-CH ₃	-OCH ₃	H	i-C ₄ H ₉	171-172
93.	-CH ₃	-SO ₂ CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	209-211
94.	-CH ₃	-SO ₂ CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	175-176
95.	-CH ₃	-NO ₂	H	n-C ₃ H ₇	210-212
96.	-CH ₃	-NO ₂	H	i-C ₄ H ₉	220-222
97.	-CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₇	155-156
98.	-CH ₃	H	H	i-C ₄ H ₉	a/ 137-139 b/ 168-171
99.	-CH ₃	-NHCOCH ₃	H	n-C ₃ H ₇	204-205
100.	-CH ₃	-NHCOCH ₃	H	i-C ₄ H ₉	183-185
101.	Cl	F	H	n-C ₃ H ₇	193-194
102.	Cl	F	H	i-C ₄ H ₉	208-209
103.	Cl	-C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	181-182
104.	Cl	-C ₂ H ₅	H	i-C ₄ H ₉	188-189
105.	Cl	-CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	191-192
106.	Cl	-CH ₃	H	i-C ₄ H ₉	203-204
107.	Cl	-OCH ₃	H	n-C ₃ H ₇	183-184
108.	Cl	-OCH ₃	H	i-C ₄ H ₉	195-196
109.	Cl	-SCH ₃	H	n-C ₃ H ₇	204-205
110.	Cl	-SCH ₃	H	i-C ₄ H ₉	207-208
111.	-CH ₃	-SCH ₃	n-C ₃ H ₇	i-C ₄ H ₉	90-91 ^{*/}
112.	-CH ₃	-SC ₂ H ₅	H	i-C ₄ H ₉	149-150
113.	-CH ₃	-SC ₂ H ₅	CH ₃	i-C ₄ H ₉	118,5-119,5

Megjegyzések a táblázattal kapcsolatban:
n-C₃H₇, n-C₄H₉, n-C₂H_{2z+1}, stb. 3, 4, z, stb.
szénatomszámú, lineáris láncot jelent.

i-C₃H₇ és i-C₄H₉ izopropil-, illetve izobutillán-
cot jelent.

t-C₄H₉ terc-butillán-
cot jelent.

Az a képletű szimbólum ciklohexilcsoportot je-
lent.

C₆H₅ és 4-Cl-C₆H₄ fenil-, illetve p-klór-fenil-
csoportot jelent.

A 98. számú vegyület két olvadáspontja két
kristálmódosulatnak felel meg.

(*): A 111. számú vegyületet hidrokloridként
állítjuk elő.

A találmány szerinti vegyületekkel elvég-
zett farmakológiai próbák a vegyületek terá-
piás hatékonyságát mutatják.

Heveny toxicitás

Egérén intraperitoneális (ip.) úton hatá-
roztuk meg. Az LD₅₀ értékek magasabbak
500 mg/kg-nál.

Cardiazol[®]-al indukált klónusos rángások antagonizálása egérenél

A próbát Goodman és munkatársai (J.
Pharm. Exp. Ther. **108**, 168-176) leírása sze-
rint hajtottuk végre. Az egerek ip. úton a vizs-

gálandó vegyületeket, vagy csak oldószert kaptak 30 perccel 35 mg/kg Cardiazol[®] intravénás (iv.) injekciója után. Ezután az állatokat 1 órán át megfigyelés alatt tartottuk és minden csoportnál feljegyeztük a klónusos rángásokat mutató egerek százalékát (100% klónusos rángás és 10-20% tónusos rángás volt a kontroll állatoknál).

Minden dózisonál kiszámítottuk a kontroll állatokhoz viszonyított védelem százalékát, aminek alapján grafikusán meghatározható az ED₅₀, vagyis az a dózis, amely az állatok 50%-át megvédi a Cardiazol[®] görcsképző hatásától. A találmány szerinti vegyületek ED₅₀ értéke 0,01–30 mg/kg közé esik.

„Betemetési próba” egéren („Burying test”)

E próbát Pinel J.P.J., Treit D., Ladak F. és MacLennan A.J. szerint hajtottuk végre (Animal learning and behavior 8, 447–451 (1980)).

Idegen testek jelenléte az állatok szokásos környezetében ellenérzést kiváltó szituációt jelent, melyre az állatok úgy reagálnak, hogy a támadás (üveggolyó) tárgyát a ketrec fűrészpörába ássák be.

Szorongásoldó szerek hatására csökken az idegen test jelenléte által okozott rettegés: az állatok kevesebbet temetnek be. Ekkor megállapítjuk a betemetetlenül maradt golyók számát.

CDI törzsű (Charles River) hím patkányoknak a 25 üveggolyót tartalmazó ketrecekbe való betételük előtt 30 perccel (ip.) vagy 60 perccel (per os) adjuk be a vizsgálandó vegyületeket. 30 perc múlva megszámoljuk a betemetetlen golyókat. Kiszámítjuk a kontroll állatokhoz viszonyított %-ot.

Igy meghatározzuk az ED₅₀ értéket (vegyület-dózis mg/kg-ban, amely a kezelt állatoknál felére csökkenti a betemetett golyók számát, összehasonlítva a kontroll állatokkal). A találmány szerinti vegyületek ED₅₀ értéke 0,1-30 mg/kg ip. adás esetén.

Mesterségesen lélegeztetett kurarizált patkányok elektrokortikogramjára gyakorolt hatás

A vegyületek nyugtató vagy altató hatását a patkány elektrokortikogramjára gyakorolt hatásuk megfigyelése útján határoztuk meg Depoortere H. (Rev. E. E. G. Neurophysiol. 10/3, 207-214 (1980) és Depoortere H. és Decobert M. (J. Pharmacol. (Paris) 14/2, 195-265 (1983)) módszerével.

A vizsgálandó vegyületeket ip. úton 1-30 mg/kg közötti, növekvő dózisokban alkalmaztuk.

A vegyületek alvási jeleket váltottak ki 0,01-30 mg/kg dózisoknál.

Nátrium - 4 - hidrox - butiráttal indukált „álom” időtartamára gyakorolt hatás

E hatást a nátrium-4-hidroxibutiráttal (GHB) kiváltott „álom” idejének befolyáso-

lása alapján határozzuk meg kurarizált patkányon.

200±20 g súlyú hím Charles River patkányokat használtunk. Alloferin 1 mg/kg ip. dózisével kurarizált patkányokat mesterségesen lélegeztettünk az orrukra helyezett maszk segítségével (légzési gyakoriság = 50/min; belégzett térfogat = 14 ml).

A nyelvcsövet előzetesen elköttük, hogy elkerüljük a levegőnek a gyomorba való bejutását.

A homlok-koponyafalcsonti és nyakszirti agykéreg-elektrodok lehetővé teszik az elektrokortikográfiás aktivitás regisztrálását 6 mm/sec sebességgel működő Grass-féle poligráf (79 P modell) segítségével.

Az állatokat helyi érzéstelenítés alatt (2% xilokain) készítettük elő. A kísérlet teljes ideje alatt állandó hőmérsékleten (37,5°C) tartottuk őket. A patkány előkészítése után 10 perc múlva 200 mg/kg nátrium-4-hidroxibutiráttal fecskendeztünk be a farki vénába.

A nátrium-4-hidroxibutiráttal beadása után 3 perc múlva 10 mg/kg vizsgálandó vegyületet adtunk be ip. úton.

A jeleket a GHB injekciója után 75 percen át 15 perces periódusokban értékeltük. Ezen analízis-idő alatt meghatároztuk az „álom” teljes idejét. Egy 15 standard-sorozat lehetővé tette a „GHB-álom” tartamának pontos meghatározását.

Az eredmények statisztikus elemzése Mann-Whitney „U” próbájával történt.

Egyes vegyületek csökkentik a GHB hatását (40%-ig csökkentik az álom idejét 10 mg/kg dózisonál), míg más vegyületek potenciozzák ezeket a hatásokat 40%-ig fokozzák 10 mg/kg dózisonál). Az is megállapítható, hogy a hatások ellentétesek lehetnek attól függően, hogy a vegyületeket nagy vagy kis dózisokban alkalmazzuk.

E különböző próbák eredményei azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek szorongásoldó, álomhozó, altató és görcsoldó tulajdonságokkal rendelkeznek; a találmány szerinti vegyületek szorongásos állapotok, alvászavarok és más neurológiai és pszichiátriai betegségek, éberségi zavarok kezelésére, a geriátriában különösen agy-érrendszeri károsodásoknak és agyi szklerózisnak tulajdonítható viselkedésbeli zavarok, valamint koponyasérülések okozta emlékezetkihagyások és metabolikus encefalopátiák kezelésére használhatók.

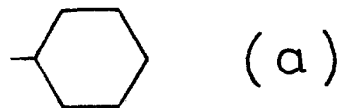
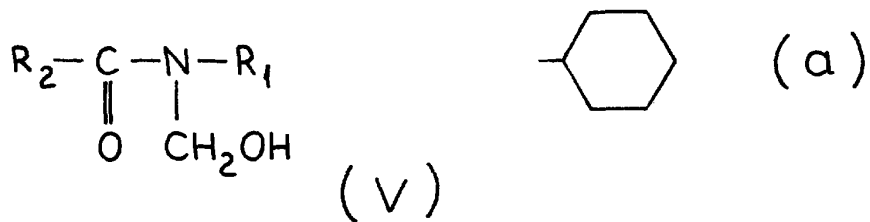
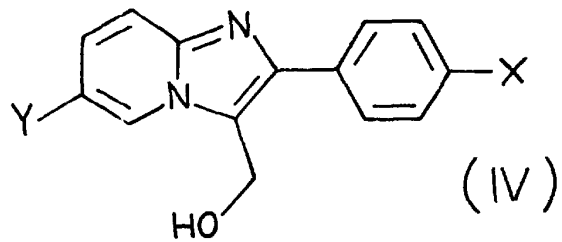
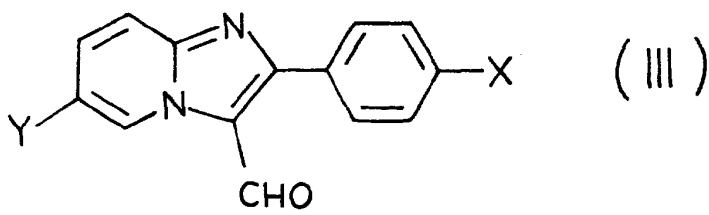
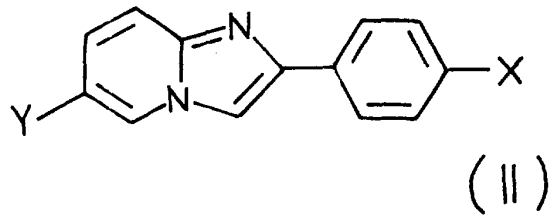
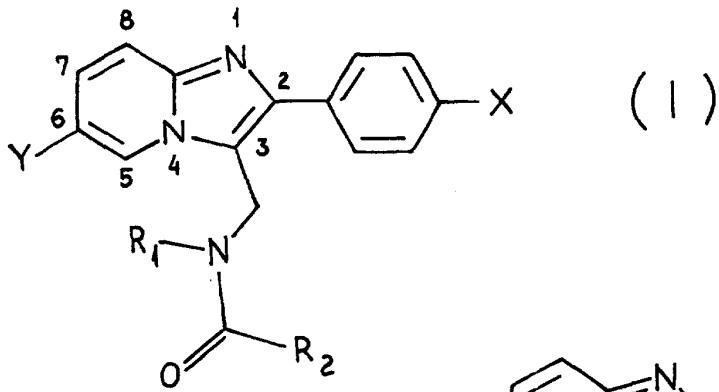
A találmány szerinti vegyületeket orális vagy parenterális adagolásra alkalmas bármely formában, például tabletták, dragsék, kocsonyaszerű pirulák, iható vagy injektálható oldatok és hasonló alakjában alkalmazhatjuk, megfelelő segédanyagokkal összekeverve.

A napi adag 0,1-100 mg lehet.

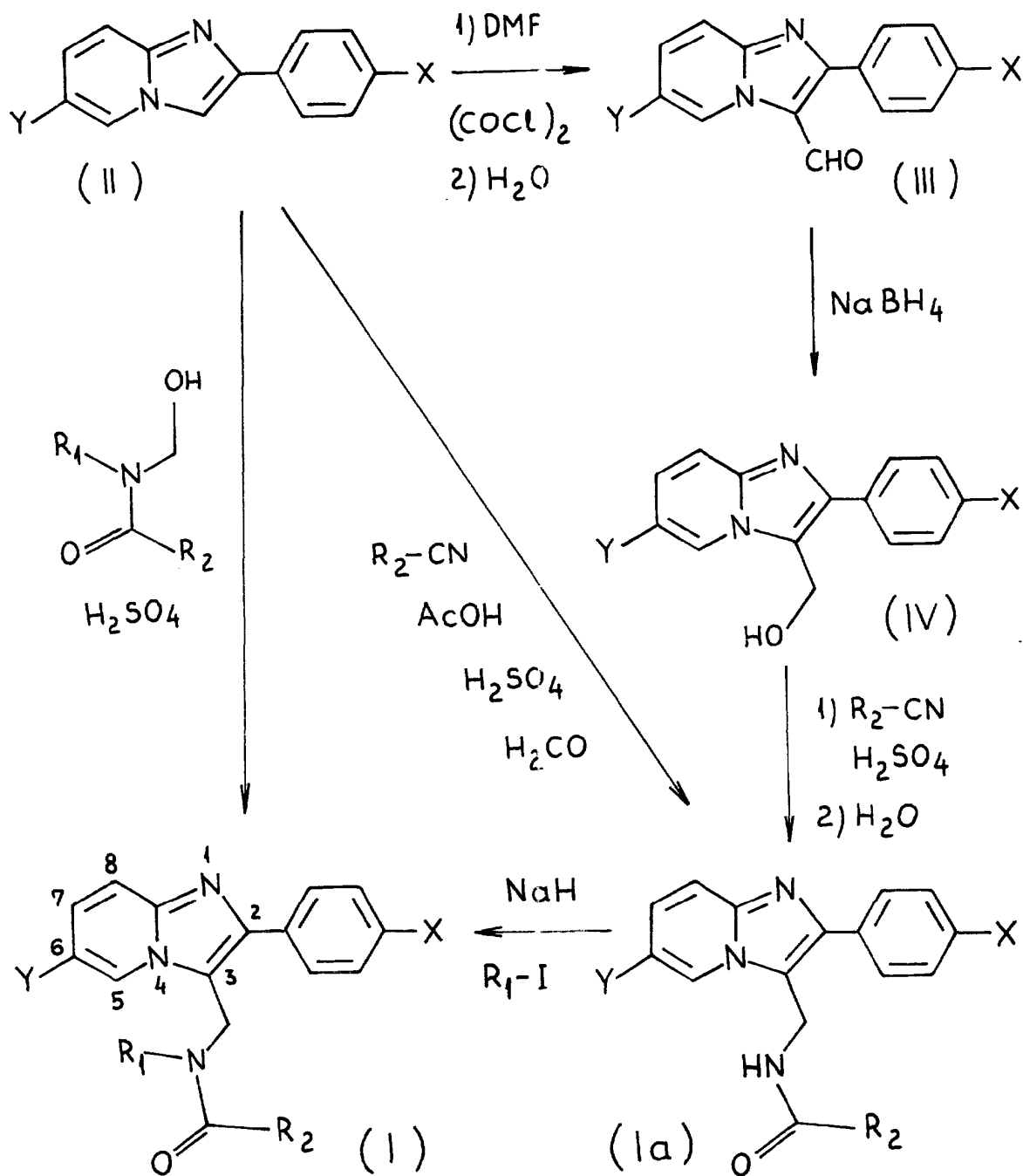
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek — ahol

- 11
- X jelentése hidrogén-, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, metoxi-, metil-tio-, etil-tio-, metil-szulfonil-, nitro-, amino-, metil-amino-, dimetil-amino-, acetil-amino- vagy diacetil-amino-csoport,
- Y jelentése hidrogén-, klóratom vagy metilcsoport,
- R₁ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy benzilcsoport,
- R₂ jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy ciklohexil-, triklór-metil-, 1-propenil-, allil-, fenil-, 4-klór-fenil- vagy benzilcsoport, vagy pedig R₁ és R₂ a köztük levő nitrogénatommal együtt egy pirrolidin-, piperidin- vagy azepingyűrűt képeznek, valamint gyógyászatilag elfogadható savadéciók sók előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
- a) egy (II) általános képletű vegyületet — ahol X és Y jelentése a fenti — formilezünk, és így (III) általános képletű aldehidet kapunk; az utóbbit (IV) általános képletű alkohollá — ahol X és Y jelentése a fenti — redukáljuk, majd a (IV) általános képletű vegyületet R₂-CN általános képletű nitrillel — ahol R₂ jelentése a fenti — reagáltatjuk, és így olyan (I) általános képletű amidot kapunk, ahol R₁ jelentése hidrogénatom; végül e vegyületet kívánt esetben R₁-J általános képletű vegyülettel — ahol R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport — reagáltatjuk; vagy
- b) egy (II) általános képletű vegyületet — ahol X és Y jelentése a fenti — egy (V) általános képletű amiddal — ahol R₁ és R₂ jelentése a fenti — reagáltatunk; vagy
- c) egy (II) általános képletű vegyületet — ahol X és Y jelentése a fenti — paraformaldehiddel és egy R₂-CN általános képletű nitrillel — ahol R₂ jelentése a fenti — reagáltatunk, és — kívánt esetben — a kapott vegyületet R₁-J általános képletű vegyülettel — ahol R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport — reagáltatjuk, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet egy savval gyógyászatilag elfogadható savadéciók sóvá alakítjuk.
(Elsőbbsége: 1985. 08. 06.)
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
- X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy metilcsoport,
- Y jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
- R₁ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy benzilcsoport,
- R₂ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, ciklohexilcsoport vagy fenilcsoport, vagy R₁ és R₂ a köztük levő nitrogénatommal együtt egy pirrolidin-, piperidin- vagy azepingyűrűt képeznek, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.
(Elsőbbsége: 1984. 08. 07.)
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
- X klóratomot vagy metilcsoportot,
- Y klóratomot, metilcsoportot,
- R₁ hidrogénatomot vagy metilcsoportot és R₂ propil- vagy izobutilcsoportot jelent, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk.
(Elsőbbsége: 1984. 08. 07.)
4. Eljárás nyugtató és görcsoldó hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket vagy ezek gyógyászatilag elfogadható savadéciók sóját — ahol X, Y, R₁ és R₂ jelentése az 1. igénypont szerinti — a gyógyszer-technológiában szokásos segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítményé alakítunk.
(Elsőbbsége: 1985. 08. 06.)
5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, ahol X, Y, R₁ és R₂ jelentése a 2. igénypont szerinti.
(Elsőbbsége: 1984. 08. 07.)
- 12

Int.Cl₄ C 07 D 471/04; A 61 K 31/33

1. reakcióvázlat



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 903. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod