



H U 0 0 0 2 2 6 9 8 1 B 1



(19) HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: 226 981

(13) B1

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 00 00426

(22) A bejelentés napja: 1997. 11. 05.

(40) A közzététel napja: 2001. 02. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyterjesztőben: 2010. 04. 28.

(51) Int. Cl.: C07D 471/04 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 97/06096

(87) A nemzetközi közzétételi szám: WO 9821208

(30) Elsőbbségi adatok:

196 46 298.3 1996. 11. 11. DE

96118188.0 1996. 11. 13. EP

197 39 056.0 1997. 09. 05. DE

(72) Feltalálók:

dr. Gutterer, Beate, Allensbach (DE);
dr. Flockerzi, Dieter, Allensbach (DE);
dr. Sanders, Karl, Konstanz (DE);
dr. Amschler, Hermann, Radolfzell (DE);
dr. Beume, Rolf, Konstanz (DE);
dr. Hatzelmann, Armin, Konstanz (DE);
dr. Häfner, Dietrich, Konstanz (DE);
dr. Ulrich, Wolf-Rüdiger, Konstanz (DE);
dr. Kley, Hans-Peter, Allensbach (DE);
dr. Martin, Thomas, Konstanz (DE);
dr. Bär, Thomas, Konstanz (DE);
dr. Boss, Hildegard, Konstanz (DE);
dr. Goebel, Karl-Josef, Radolfzell (DE)

(73) Jogosult:

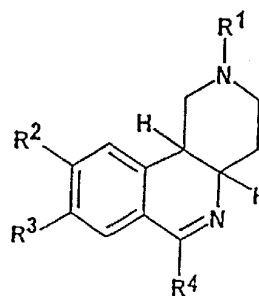
NYCOMED GmbH, Konstanz (DE)

(74) Képviselő:

Dr. Jalsovszky Györgyné és Dr. Miskolczi Mária,
Budapest

(54) Új benzonaftiridinek és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

(57) Kivonat

A találmány szerinti (I) általános képletű új vegyületek
[mely képletben R^1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport; R^2 jelentése hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-,
3–7 szénatomos cikloalkoxi-, 3–7 szénatomos
cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy
túlnyomórészt helyettesített 1–4 szénatomos alko-
xicssoport; R^3 jelentése hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-,
3–7 szénatomos cikloalkoxi-, 3–7 szénatomos
cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy
túlnyomórészt helyettesített 1–4 szénatomos alko-
xicssoport; vagy

(I)

Az aktában kiegészítő műszaki információ található.

A leírás terjedelme 16 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

HU 226 981 B1

R^2 és R^3 együtt 1–2 szénatomos alkilén-dioxi-csoportot képez;
 R^2 és R^3 együtt 1–2 szénatomos alkilén-dioxi-csoportot képez;
 R^4 jelentése R^5 és R^6 által helyettesített fenilcsoport, ahol R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, nitro-, 1–4 szénatomos alkil-, trifluor-metil- vagy 1–4 szénatomos alkoxics csoport;
 R^6 jelentése CO- R^7 vagy CO- R^8 csoport, ahol
 R^7 jelentése hidroxil-, 1–8 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi- vagy 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport;

és
 R^8 jelentése -N(R^{81}) R^{82} csoport, ahol
 R^{81} és R^{82} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil-, 3–7 szénatomos cikloalkil- vagy 3–7 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, vagy R^{81} és R^{82} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 1-pirrolidinil-, 1-piperidil-, 1-hexahidroazepinil- vagy 4-morfolinilcsoportot képez]
és sóik hörgűti betegségek és rendellenességek kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók.

A találmány a gyógyszeriparban gyógyszerek előállítására felhasználható új 6-fenil-benzonafitridinekre vonatkozik.

A DE-A 21 23 328 számú német közrebecsátási iratban és a 3 899 494 számú USA szabadalmi leírásban jelentős vérlémezke-aggregáció gátlóhatással jellemezhető helyettesített benzonafitridinek kerültek ismertetésre. A 247 971 EP számú európai szabadalmi leírásban és a WO 91/17991 számú nemzetközi közrebecsátási iratban gyulladáshoz vezető rendellenességek kezelésére felhasználható 6-fenil-benzonafitridineket írtak le.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű, az alábbiakban részletesebben ismertetésre kerülő (I) általános képletű vegyületek az EP 247 971 számú európai szabadalmi leírás vagy a WO 91/17991 számú nemzetközi közrebecsátási irat szerinti vegyületektől különösen a 6-fenilgyűrű helyettesítésében különböznek és meglepő, különösen előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek.

Találmányunk (I) általános képletű vegyületekre [mely képletben

R^1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport;
 R^2 jelentése hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–4 szénatomos alkoxics csoport;
 R^3 jelentése hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–4 szénatomos alkoxics csoport; vagy
 R^2 és R^3 együtt 1–2 szénatomos alkilén-dioxi-csoportot képez;
 R^4 jelentése R^5 és R^6 által helyettesített fenilcsoport, ahol
 R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, nitro-, 1–4 szénatomos alkil-, trifluor-metil- vagy 1–4 szénatomos alkoxics csoport;
 R^6 jelentése CO- R^7 vagy CO- R^8 csoport, ahol
 R^7 jelentése hidroxil-, 1–8 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi- vagy 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport;

R^8 jelentése -N(R^{81}) R^{82} csoport, ahol
 R^{81} és R^{82} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil-, 3–7 szénatomos cikloalkil- vagy 3–7 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, vagy R^{81} és R^{82} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 1-pirrolidinil-, 1-piperidil-, 1-hexahidroazepinil- vagy 4-morfolinilcsoportot képez]

20 és e vegyületek sóira vonatkozik.

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése a következő:

25 Az „1–4 szénatomos alkilcsoport” kifejezésen egyenes vagy elágazó láncú, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok értendők (például butil-, izobutil-, szekunder butil-, terciér butil-, propil-, izopropilcsoport, és előnyösen etil- vagy metilcsoport).

30 Az „1–4 szénatomos alkoxics csoport” kifejezés oxigénatomon keresztül kapcsolódó, egyenes vagy elágazó láncú, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokra vonatkozik (például butoxi-, izobutoxi-, szekunder butoxi-, terciér butoxi-, propoxi-, izopropoxics csoport, előnyösen etoxi- vagy metoxics csoport).

35 A „3–7 szénatomos cikloalkoxics csoport” például ciklopropoxi-, ciklobutoxi-, ciklopentil-oxi-, ciklohexil-oxi- vagy cikloheptil-oxi-csoport, előnyösen ciklopropoxi-, ciklobutil-oxi- vagy ciklopentil-oxi-csoport lehet.

40 A „3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport” kifejezés például ciklopropil-metoxi-, ciklobutil-metoxi-, ciklopentil-metoxi-, ciklohexil-metoxi- vagy cikloheptil-metoxi-csoport, előnyösen ciklopropil-metoxi-, ciklobutil-metoxi- vagy ciklopentil-metoxi-csoport lehet.

45 Az „1–4 szénatomos alkoxics csoportok” fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesítve lehetnek, például 2,2,3,3,3-pentafluor-propoxi-, perfluor-etoxi-, 1,1,2,2-tetrafluor-etoxi-, 1,2,2-trifluor-etoxi-, trifluor-metoxics csoport, előnyösen 2,2,2-trifluor-etoxi-csoport, különösen előnyösen difluor-metoxi-csoport.

50 Az „1–2 szénatomos alkilén-dioxi-csoport” például metilén-dioxi- (-O-CH₂-O-) vagy etilén-dioxi-csoport (-O-CH₂-CH₂-O-) lehet.

55 A „halogénatom” kifejezés a fluor-, klór- és bróm-atomot öleli fel.

60 Az „1–8 szénatomos alkoxics csoport” kifejezésen oxigénatomon keresztül kapcsolódó, egyenes vagy el-

ágazó láncú, 1–8 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok értendőek (például oktil-oxi-, heptil-oxi-, hexil-oxi-, pentil-oxi-, metil-butoxi-, etil-propoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szekunder butoxi-, terciér butoxi-, propoxicsoport vagy előnyösen izopropoxi-, etoxi- vagy metoxicsoport.

Az „1–7 szénatomos alkilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, 1–7 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokra vonatkozik, például heptil-, izoheptil- (5-metil-hexil-), hexil-, izohexil- (4-metil-pentil-), neoheptil- (3,3-dimetil-butil-), pentil-, izopentil- (3-metil-butil-), neopentil- (2,2-dimetil-propil-), butil-, izobutil-, szekunder butil-, terciér butil-, propil-, izopropil-, etil- vagy metilcsoport.

A „3–7 szénatomos cikloalkilcsoport” ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport lehet.

A „3–7 szénatomos cikloalkil-metil-csoport” kifejezésen egy fentiekben meghatározott, 3–7 szénatomos cikloalkilcsoporttal helyettesített metilcsoportok értendőek (például ciklopropil-metil-, ciklobutil-metil- vagy ciklopentil-metil-csoport).

Az (I) általános képletű vegyületek sói – a helyettesítéstől függően – savakkal képezett addíciós sók vagy bázisokkal képezett sók lehetnek. A sóképzéshez gyógyászatiilag alkalmas, e célra használatos szervesen vagy szerves savak alkalmazhatók. E sók vízdoldható és vízben oldhatatlan savaddíciós sók lehetnek. A sóképzéshez például az alábbi savak alkalmazhatók: sósav, hidrogén-bromid, foszforsav, salétromsav, kénsav, ecetsav, citromsav, D-glükonsav, benzoosav, 2-(4-hidroxi-benzoil)-benzoosav, vajsav, szulfo-szalicilsav, maleinsav, laurinsav, almasav, fumársav, borostyánkősav, oxálsav, borkősav, embonsav, sztearinsav, toluolszulfonsav, metánszulfonsav vagy 3-hidroxi-2-naftoesav. A savakat sóképzéshez ekvimoláris vagy attól eltérő mennyiségben alkalmazhatjuk, attól függően, hogy egy- vagy több-bázisú savakat alkalmazunk-e és milyen sókat kívánunk előállítani.

Más esetekben – például karboxilhelyettesített (I) általános képletű vegyületek esetében – bázisokkal képezett sókat állíthatunk elő. E sók alkálifémekkel (például lítium-, nátrium-, káliumsók) vagy kalcium-, alumínium-, magnézium-, titán-, ammónium-, meglumin- vagy guanidiniumsók lehetnek. A sóképzéshez a bázisokat ekvimoláris vagy attól eltérő mennyiségben alkalmazhatjuk.

A gyógyászati szempontból alkalmatlan sókat – például az (I) általános képletű vegyületek ipari méretekben történő alkalmazása esetén kapott sókat – önmagukban ismert módszerekkel gyógyászatiilag alkalmas sókká alakíthatjuk.

A találmány szerinti vegyületek és sók – a szakember által ismert módon – például kristályos formában való izoláláskor változó mennyiségben oldószereket tartalmazhatnak. Találmányunk az (I) általános képletű vegyületek valamennyi szolvátiájára és különösen valamennyi hidrátjára, valamint az (I) általános képletű vegyületek sóinak valamennyi szolvátiájára és különösen valamennyi hidrátjára kiterjed.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik azok a származékok, és sóik, amelyekben R^1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R^2 jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–2 szénatomos alkoxicsoport;

R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–2 szénatomos alkoxicsoport;

R^4 jelentése R^5 és R^6 által helyettesített fenilcsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, nitro-, 1–4 szénatomos alkil-, trifluor-metil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport;

R^6 jelentése $\text{CO}-R^7$ vagy $\text{CO}-R^8$ csoport, ahol

R^7 jelentése hidroxil-, 1–8 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi- vagy 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport és

R^8 jelentése $-\text{N}(\text{R}^{81})\text{R}^{82}$ csoport, ahol

R^{81} és R^{82} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil-, 3–7 szénatomos cikloalkil- vagy 3–7 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, vagy R^{81} és R^{82} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 1-piperidil-, 1-hexahidroazepinil- vagy 4-morfolinilcsoportot képez.

A találmány előnyös kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben R^1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R^2 jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–2 szénatomos alkoxicsoport;

R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–2 szénatomos alkoxicsoport;

R^4 jelentése R^5 és R^6 által helyettesített fenilcsoport, ahol

R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, nitro-, 1–4 szénatomos alkil-, trifluor-metil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport;

R^6 jelentése $\text{CO}-R^7$ vagy $\text{CO}-R^8$ csoport, ahol

R^7 jelentése hidroxil-, 1–8 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi- vagy 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport és

R^8 jelentése $-\text{N}(\text{R}^{81})\text{R}^{82}$ csoport, ahol

R^{81} és R^{82} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil-, 3–7 szénatomos cikloalkil- vagy 3–7 szénatomos cikloalkil-metil-csoport vagy R^{81} és R^{82} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 1-piperidil- vagy 1-hexahidroazepinilcsoportot képez.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

R^1 jelentése metilcsoport;

R^2 jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxicsoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–2 szénatomos alkoxi-csoport;

R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxicsoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–2 szénatomos alkoxicsoport;

R^4 jelentése R^5 és R^6 által helyettesített fenilcsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport;

R^6 jelentése $CO-R^7$ vagy $CO-R^8$ csoport, ahol

R^7 jelentése hidroxil-, 1–8 szénatomos alkoxi- vagy 3–7 szénatomos cikloalkoxicsoport; és

R^8 jelentése $-N(R^{81})R^{82}$ csoport, ahol

R^{81} és R^{82} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil- vagy 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R^{81} és R^{82} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 1-piperidil-, 1-hexahidroazepinil- vagy 4-morfolinilcsoportot képez.

A találmány előnyös kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

R^1 jelentése metilcsoport;

R^2 jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxicsoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–2 szénatomos alkoxicsoport;

R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxicsoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–2 szénatomos alkoxicsoport;

R^4 jelentése R^5 és R^6 által helyettesített fenilcsoport; ahol

R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport;

R^6 jelentése $CO-R^7$ vagy $CO-R^8$ csoport, ahol

R^7 jelentése hidroxil-, 1–8 szénatomos alkoxi- vagy 3–7 szénatomos cikloalkoxicsoport és

R^8 jelentése $-N(R^{81})R^{82}$ csoport, ahol

R^{81} és R^{82} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil- vagy 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

R^1 jelentése metilcsoport;

R^2 jelentése metoxi- vagy etoxicsoport;

R^3 jelentése metoxi- vagy etoxicsoport;

R^4 jelentése R^5 és R^6 által helyettesített fenilcsoport; ahol

R^5 jelentése hidrogénatom;

R^6 jelentése $CO-R^7$ vagy $CO-R^8$ csoport, ahol

R^7 jelentése hidroxil- vagy 1–8 szénatomos alkoxicsoport és

R^8 jelentése $-N(R^{81})R^{82}$ csoport, ahol

R^{81} és R^{82} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy 5–7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R^{81} és R^{82} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 1-piperidil-, 1-hexahidroazepinil- vagy 4-morfolinilcsoportot képez.

Találmányunk előnyös kiviteli alakját képezik azok az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben R^1 jelentése metilcsoport;

R^2 jelentése metoxi- vagy etoxicsoport;

R^3 jelentése metoxi- vagy etoxicsoport;

R^4 jelentése R^5 és R^6 által helyettesített fenilcsoport; ahol

5 R^5 jelentése hidrogénatom;

R^6 jelentése $CO-R^7$ vagy $CO-R^8$ csoport, ahol

R^7 jelentése hidroxil- vagy 1–8 szénatomos alkoxicsoport és

R^8 jelentése $-N(R^{81})R^{82}$ csoport, ahol

10 R^{81} és R^{82} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport.

Különösen előnyösek az (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

R^1 jelentése metilcsoport;

15 R^2 jelentése etoxicsoport;

R^3 jelentése metoxi- vagy etoxicsoport;

R^4 jelentése R^5 és R^6 által helyettesített fenilcsoport; ahol

R^5 jelentése hidrogénatom;

20 R^6 jelentése $CO-R^7$ vagy $CO-R^8$, ahol

R^7 jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoport és

R^8 jelentése $-N(R^{81})R^{82}$, ahol

R^{81} és R^{82} jelentése egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkil- vagy 5–7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R^{81} és R^{82} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 1-piperidil- vagy 1-hexahidroazepinilcsoportot képez.

Az (I) általános képletű vegyületek számozását az (IA) általános képletlen tüntetjük fel.

30 Az (I) általános képletű vegyületek királisak, azaz a 4a- és 10b-helyzetben királis centrumot tartalmaznak. Találmányunk az (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges tiszta diasztereomerjére és tiszta enantiomerjére, valamint ezek bármely arányú keverékére (beleértve a racemátokat) kiterjed. Előnyösek azok a találmány szerinti vegyületek, amelyekben a 4a- és 10b-helyzetben levő hidrogénatomok egymáshoz viszonyítva cisz-állásúak. A tiszta cisz-enantiomerek és bármely arányú keverékeik (beleértve a racemátokat)

35 különösen előnyösek. Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a 4a- és 10b-helyzet abszolút konfigurációja az $[\alpha]_D^{25} = -57,1^\circ$ ($c=1$, metanol) optikai forgatású (–)-cisz-4-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-piperidin-dihidroklorid abszolút konfigurációjával azonos; ez a vegyület a 42 17 4 01 számú német közrebocsátási iratban közöltek szerint kiindulási anyagként alkalmazható.

40 Különösen előnyösek a (–)-cisz-4-amino-3-(3,4-dietoxi-fenil)-1-metil-piperidin-dihidroklorid (F. példa) vagy (–)-cisz-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-dihidroklorid (O. példa) kiindulási anyagokból előállítható alábbi vegyületek és sóik:

50 cisz-8,9-dietoxi-6-(4-izopropoxi-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;

55 cisz-8,9-dietoxi-6-(4-diizopropil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;

60 cisz-8,9-dietoxi-6-(4-N-ciklohexil-N-izopropil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;

cisz-8,9-dietoxi-6-(4-dibutil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;
 cisz-8,9-dietoxi-6-[4-(hexahidroazepin-1-il-karbonil)-fenil]-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;
 cisz-8,9-dietoxi-6-[4-(piperidin-1-il-karbonil)-fenil]-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;
 cisz-9-etoxi-8-metoxi-6-(4-diizopropil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;
 cisz-9-etoxi-8-metoxi-6-(4-dibutil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;
 cisz-9-etoxi-8-metoxi-6-[4-(hexahidroazepin-1-il-karbonil)-fenil]-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;
 cisz-9-etoxi-8-metoxi-6-[4-(piperidin-1-il-karbonil)-fenil]-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin.

Az enantiomereket ismert módon (például a megfelelő diasztereomer vegyületek előállítására és szétválasztására útján) választhatjuk szét vagy sztereoselektív szintézis módszerrel állíthatjuk elő. Ilyen szétválasztási eljárások és szintézismódszerek például a 247 971 számú európai szabadalmi leírásban és a 42 17 401 számú német közrebecsátási iratban kerültek ismertetésre.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek (mely képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fent megadott) és sóik előállítására.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket és sóikat oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fent megadott) ciklokondenzációs reakciónak vetünk alá, majd kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet sóvá alakítunk vagy kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet sójából felszabadítunk.

Egy kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben származékképzéssel egy másik (I) általános képletű vegyületté alakíthatunk. Így például a megfelelő savakat az R^4 helyén R^5 és R^6 által helyettesített (I) általános képletű vegyületekből (ahol R^6 jelentése valamely észtercsoport) savas vagy lúgos hidrolízissel állíthatjuk elő. A megfelelő amidokat valamely $HN(R^{81})R^{82}$ általános képletű aminnal történő reagáltatással állíthatjuk elő (ahol R^{81} és R^{82} jelentése a fent megadott). A reakciókat önmagukban ismert módszerekkel – például a példákban leírtak szerint – hajthatjuk végre.

A ciklokondenzációt önmagában ismert módon, a Bischler–Napieralski-reakció körülményei között végezhetjük el [lásd például *J. Chem. Soc.* 4280–4282 (1956)]. A reakciót megfelelő kondenzálószer (például polifoszforsav, foszfor-pentaklorid, foszfor-triklorid, foszfor-pentoxid, tionil-klorid vagy előnyösen foszfor-oxi-triklorid) jelenlétében, megfelelő inert oldószerben (például klórozott szénhidrogének, mint például kloroform; vagy gyűrűs szénhidrogének, például toluol vagy

xilol; vagy más oldószerek, például acetonitril) hajthatjuk végre. A reakció azonban külön oldószer nélkül, a kondenzálószer fölöslegében is elvégezhető. Az eljárást előnyösen magasabb hőmérsékleten hajthatjuk végre, különösen az oldószer vagy kondenzálószer forráspontján dolgozhatunk.

A (II) általános képletű vegyületeket (ahol R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fent megadott) a megfelelő (III) általános képletű vegyületekből (mely képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fent megadott) valamely R^4 -CO-X általános képletű vegyülettel történő reagáltatással állíthatjuk elő (ahol R^4 jelentése a fent megadott és X jelentése megfelelő kilépőcsoport, előnyösen klóratom). Így például a benzoilezést a példákban leírt módon az Einhorn-eljárás, a Schotten–Baumann változat szerint végezhetjük el [lásd *J. Chem. Soc. (C)*, 1805–1808 (1971)].

A (III) általános képletű vegyületek cisz/transz racemát keverékeinek és tiszta cisz-racemátjainak előállítása például a 3 899 494 számú USA szabadalmi leírásban, valamint a DE-A 21 23 328 és DE-A 16 95 782 számú német közrebecsátási iratban került ismertetésre. A (III) általános képletű vegyületek tiszta cisz-enantiomerjei például az EP 247 971 számú európai szabadalmi leírásban és a DE 42 17 401 számú német közrebecsátási iratban ismertetett módon állíthatók elő.

Az R^4 -CO-X általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert módon állíthatók elő.

A találmány szerinti vegyületeket önmagában ismert módon izolálhatjuk és tisztíthatjuk, például az oldószer vákuumban történő eltávolításával és a kapott maradék megfelelő oldószerből történő átkristályosításával vagy valamely szokásos tisztítási módszerrel (például megfelelő hordozóanyagon végzett oszlop-kromatográfia) történő tisztítással.

A sókat oly módon állíthatjuk elő, hogy az (I) általános képletű szabad vegyületet a kívánt savat vagy bázist tartalmazó megfelelő oldószerben (például klórozott szénhidrogének, mint például metilén-klorid vagy kloroform; kis molekulatömegű alifás alkoholok, például etanol, izopropanol) oldjuk vagy az (I) általános képletű szabad vegyületet szerves oldószerrel képezett oldatához a kívánt savat vagy bázist hozzáadjuk. A kapott sókat szűréssel, újrakicsapással, a sót nem oldó megfelelő oldószerrel történő kicsapással vagy az oldószer eltávolításával nyerhetjük ki. A kapott sókat (I) általános képletű szabad vegyületté alakíthatjuk, amelyet lúgosítással vagy savanyítással ismét sóvá alakíthatunk. Ily módon a gyógyászati szempontból alkalmatlan sókat gyógyászatiilag alkalmas sókká alakíthatjuk.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a szabadalom oltalmi körét ezáltal korlátoznánk. A példákban explicit le nem írt további (I) általános képletű vegyületek a szakember számára és önmagukban ismert módszerekkel analóg módon állíthatók elő.

A példákban használt rövidítések jelentése a következő: EF=empirikus képlet; MW=molekulatömeg.

A példákban említett vegyületek és sóik találmányunk előnyös kiviteli alakjait képezik.

Példák

Végtermékek előállítás

1. példa

(-)-*cisz*-8,9-Dimetoxi-6-(4-metoxi-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid

2,31 g (-)-*cisz*-tereftálsav-N-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-amid-monometil-észtert 25 ml acetonitrilben és 3 ml foszfor-oxi-trikloridban 4 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forralunk. A foszfor-oxi-triklorid fölöslegét ledesztilláljuk, a maradékot diklór-metán és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A szilárd maradékot szilikagélen végzett kromatografálással tisztítjuk. A főterméket tartalmazó frakciót elválasztjuk és bepároljuk. A szilárd maradékot kevés metanolban oldjuk, az oldathoz egy ekvivalens vizes sósavat adunk és betöményítjük. A szilárd maradékot metanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk.

1,76 g cím szerinti vegyületet kapunk, 1,25-hidroklorid-0,5-hidrát alakjában. Kitermelés 70%, op.: 188–192 °C (nem éles, lassan elfolyósodik).

EF: $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 1,25 HCl \times 1,5 H_2O$; MW=449,05

Elemi analízis:

számított: C%=61,52; H%=6,34; Cl%=9,87; N%=6,24;

talált: C%=61,52; H%=6,19; Cl%=9,93; N%=6,23.

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ$ (c=1, metanol).

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, a megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

2. példa

(-)-*cisz*-8,9-Dimetoxi-6-(3-metoxi-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-

hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid

EF: $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 1,1 HCl \times 0,23 H_2O$; MW=438,69; op.:

körülbelül 155 °C-tól, lassan elfolyósodik. Kitermelés 63%.

Elemi analízis:

számított: C%=63,08; H%=6,32; Cl%=8,90; N%=6,40;

talált: C%=63,13; H%=6,53; Cl%=8,81; N%=6,53.

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -90,8^\circ$ (c=1, metanol).

3. példa

(-)-*cisz*-8,9-Dimetoxi-6-(4-izopropoxi-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-

hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid

EF: $C_{25}H_{30}N_2O_4 \times 1,15 HCl \times 0,8 H_2O$; MW=478,79, op.:

166–170 °C; kitermelés 65%.

Elemi analízis:

számított: C%=62,84; H%=6,88; Cl%=8,53; N%=5,86;

talált: C%=62,92; H%=7,06; Cl%=8,44; N%=6,04.

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -40,4^\circ$ (c=1, metanol).

4. példa

(-)-*cisz*-8,9-Dietoxi-6-(4-metoxi-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-

hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid

5 EF: $C_{25}H_{30}N_2O_4 \times 1,25 HCl \times 1,12 H_2O$; MW=485,9; op.: 143–148 °C; kitermelés 76%.

Elemi analízis:

számított: C%=61,79; H%=6,97; Cl%=8,18; N%=5,76;

talált: C%=61,88; H%=6,88; Cl%=8,34; N%=5,70.

10 Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -50,2^\circ$ (c=1, metanol).

5. példa

(-)-*cisz*-8,9-Dietoxi-6-(4-izopropoxi-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-

hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid

15 EF: $C_{27}H_{34}N_2O_4 \times 1,1 HCl \times 0,83 H_2O$; MW=505,64; op.: 205–209 °C, körülbelül 165 °C-tól lassú agglutinizáció; kitermelés 69%.

Elemi analízis:

20 számított: C%=64,17; H%=7,33; Cl%=7,72; N%=5,65;

talált: C%=64,29; H%=7,37; Cl%=7,60; N%=5,65.

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -47,1^\circ$ (c=1, metanol).

6. példa

(-)-*cisz*-6-(4-Amino-karbonil-fenil)-8,9-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-

hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin

25 Az 1. példa szerint előállított vegyületet metilénklorid és tömény ammóniaoldat 1:1 arányú elegyében szobahőmérsékleten 48 órán át állni hagyjuk. A reakcióelegyet teljesen betöményítjük. A szilárd maradékot 1 térfogatrész metanol és 10 térfogatrész dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. A cím szerinti vegyületet 51%-os kitermeléssel kapjuk. Op.: 229–232 °C. EF: $C_{22}H_{25}N_3O_3$; MW=379,46

Elemi analízis:

30 számított: C%=69,64; H%=6,64; N%=11,07;

talált: C%=69,41; H%=6,54; N%=11,00.

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -104,7^\circ$ (c=1, metanol).

7. példa

(-)-*cisz*-6-(4-Karboxi-fenil)-8,9-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin

45 Az 1. példa szerinti termék észtercsoportját szobahőmérsékleten metanol és 2 n nátrium-hidroxid-oldat elegyében hidrolizáljuk. A hidrolízis teljessé válása után a reakcióelegyet megfelelő mennyiségű sósav hozzáadásával semlegesítjük és a kapott szuszpenziót bepároljuk (a metanol eltávolításával). A kapott szilárd maradékot vízben szuszpendáljuk és vákuumban szárítjuk. A szűrőleplenyt vízzel alaposan mossuk. A kapott cím szerinti vegyületet szárítjuk. Op.: 237–240 °C.

50 EF: $C_{22}H_{24}N_2O_4 \times 0,5 H_2O$; MW=389,46; kitermelés 80%.

Elemi analízis:

55 számított: C%=67,85; H%=6,47; N%=7,19;

talált: C%=68,05; H%=6,62; N%=7,24.

60 A 7. példában ismertetett eljárással analóg módon a megfelelő észterek hidrolízisével az alábbi két vegyületet állítjuk elő.

8. példa
 (–)-*cisz-6-(3-Karboxi-fenil)-8,9-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin*
 EF: C₂₂H₂₄N₂O₄; MW=380,45; kitermelés 76%; op.:
 körülbelül 168 °C-tól lassú agglutinizáció, körülbelül
 230 °C-tól bomlás.

9. példa
 (–)-*cisz-6-(4-Karboxi-fenil)-8,9-dietoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin*
 EF: C₂₄H₂₈N₂O₄; MW=408,50; kitermelés 88%; op.:
 >240 °C (bomlás).

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon, kiindulási anyagként a 4-helyzetben megfelelően helyettesített piperidinek felhasználásával ciklokondenzációval az alábbi vegyületeket állítjuk elő. A kiindulási anyagokat az A. vegyület készítésére leírt módon, a megfelelő tereftálsav-monoamidok felhasználásával állítjuk elő.

10. példa
 (–)-*cisz-8,9-Dietoxi-6-(4-dimetil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*
 EF: C₂₆H₃₃N₃O₃×HCl×H₂O; MW=490,05; op.:
 142–150 °C (szilárd habszerű termék); kitermelés
 46%.

Elemi analízis:
 számított: C%=63,73; H%=7,40; Cl%=7,23; N%=8,57;
 talált: C%=64,08; H%=7,32; Cl%=7,48; N%=8,31.
 Optikai forgatás: [α]_D²⁰=–28,9° (c=1, metanol).

11. példa
 (–)-*cisz-8,9-dietoxi-6-(4-diizopropil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*
 EF: C₃₀H₄₁N₃O₃×HCl×1,4 H₂O; MW=553,37; op.:
 164–180 °C (nem éles tartomány); kitermelés 30%.
 Elemi analízis:
 számított: C%=65,12; H%=8,16; Cl%=6,41; N%=7,59;
 talált: C%=64,85; H%=8,29; Cl%=6,50; N%=7,66.
 Optikai forgatás: [α]_D²⁰=–42,0° (c=1, metanol).

12. példa
 (–)-*cisz-8,9-Dimetoxi-6-(4-diizopropil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*
 EF: C₂₈H₃₇N₃O₃×HCl×2,4 H₂O; MW=542,32; op.:
 175–185 °C (nem éles tartomány), kitermelés 24%.
 Elemi analízis:
 számított: C%=62,01; H%=7,77; Cl%=6,54; N%=7,75;
 talált: C%=61,88; H%=7,81; Cl%=6,68; N%=7,73.
 Optikai forgatás: [α]_D²⁰=–60,6° (c=1, metanol).

13. példa
 (–)-*cisz-8,9-Dimetoxi-6-(4-dimetil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*
 EF: C₂₄H₂₉N₃O₃×HCl×0,6 H₂O; MW=454,79; op.:
 226–228 °C (bomlás); kitermelés 21%.

Elemi analízis:
 számított: C%=63,38; H%=6,92; Cl%=7,80; N%=9,24;
 talált: C%=63,10; H%=7,13; Cl%=8,12; N%=9,14.
 Optikai forgatás: [α]_D²⁰=–58° (c=1, metanol).

14. példa
 (+)-*cisz-8,9-Dietoxi-6-[4-(4-morfolino-karbonil)-fenil]-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*
 EF: C₂₈H₃₅N₃O₄×1,25 HCl×H₂O; MW=541,20; op.:
 165–170 °C (nem éles tartomány); kitermelés 45%.

Elemi analízis:
 számított: C%=62,14; H%=7,12; Cl%=8,19; N%=7,76;
 talált: C%=62,30; H%=7,21; Cl%=7,96; N%=7,35.
 Optikai forgatás: [α]_D²⁰=+12,4° (c=1, metanol).

15. példa
 (+)-*cisz-8,9-Dietoxi-6-(4-diciklohexil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*
 EF: C₃₆H₄₉N₃O₃×1,2 HCl×1,4 H₂O; MW=640,78; op.:
 195–202 °C (nem éles tartomány); kitermelés 65%.
 Elemi analízis:
 számított: C%=67,48; H%=8,34; Cl%=6,64; N%=6,56;
 talált: C%=67,53; H%=8,16; Cl%=6,62; N%=6,71.
 Optikai forgatás: [α]_D²⁰=+24,2° (c=1, metanol).

16. példa
 (+)-*cisz-8,9-Dietoxi-6-(4-N-ciklohexil-N-izopropil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*
 EF: C₃₃H₄₅N₃O₃×1,25 HCl×H₂O; MW=595,33; op.:
 163–195 °C (nem éles tartomány); kitermelés 57%.
 Elemi analízis:
 számított: C%=66,58; H%=8,17; Cl%=7,44; N%=7,06;
 talált: C%=66,71; H%=8,04; Cl%=7,42; N%=7,25.
 Optikai forgatás: [α]_D²⁰=+21,6° (c=1, metanol).

17. példa
 (+)-*cisz-8,9-Dietoxi-6-(4-dibutil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*
 EF: C₃₂H₄₅N₃O₃×2 HCl×0,9 H₂O; MW=608,88; op.:
 144–162 °C (nem éles tartomány; bomlás); kitermelés 62%.
 Elemi analízis:
 számított: C%=63,13; H%=8,08; Cl%=11,65;
 N%=6,90;
 talált: C%=63,29; H%=8,18; Cl%=11,61;
 N%=6,80.
 Optikai forgatás: [α]_D²⁰=+191,7° (c=1, metanol).

18. példa
 (–)-*cisz-8,9-Dietoxi-6-[4-(hexahidroazepin-1-il-karbonil)-fenil]-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*
 EF: C₃₀H₃₉N₃O₃×1,2 HCl×0,6 H₂O; MW=544,23; op.:
 138–154 °C (nem éles tartomány); kitermelés 58%.

Elemi analízis:

számított: C%=66,21; H%=7,66; Cl%=7,81; N%=7,72;

talált: C%=66,17; H%=7,70; Cl%=7,80; N%=7,71.

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -11,5^\circ$ (c=1, metanol).

19. példa

(-)-*cisz-9-Etoxi-8-metoxi-6-(4-diizopropil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*

EF: $C_{29}H_{39}N_3O_3 \times HCl \times 0,6 H_2O$; MW=524,92; op.: 175–179 °C (nem éles); kitermelés 67%.

Elemi analízis:

számított: C%=66,36; H%=7,91; Cl%=6,75; N%=8,01;

talált: C%=66,28; H%=7,99; Cl%=6,87; N%=7,97.

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -42,7$ (c=1, metanol).

20. példa

(-)-*cisz-8-Etoxi-9-metoxi-6-(4-diizopropil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*

EF: $C_{29}H_{39}N_3O_3 \times 1,03 HCl \times 0,94 H_2O$; MW=532,16; op.: 176–179 °C (nem éles); kitermelés 43%.

Elemi analízis:

számított: C%=65,49; H%=7,94; Cl%=6,87; N%=7,90;

talált: C%=65,43; H%=7,71; Cl%=6,86; N%=7,99.

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -48,0^\circ$ (c=1, metanol).

21. példa

(-)-*cisz-9-Etoxi-8-metoxi-6-(4-metoxi-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*

EF: $C_{24}H_{26}N_2O_4 \times 1,05 HCl \times 1,27 H_2O$; MW; op.: 150–160 °C (zsugorodás, nem éles tartomány); kitermelés 89%.

Elemi analízis:

számított: C%=61,37; H%=6,78; Cl%=7,92; N%=5,96;

talált: C%=61,39; H%=6,77; Cl%=7,93; N%=5,94.

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -84,3^\circ$ (c=1, metanol).

22. példa

(-)-*cisz-9-Etoxi-8-metoxi-6-(3-metoxi-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*

EF: $C_{24}H_{28}N_2O_4 \times HCl \times 0,66 H_2O$; MW=456,82; op.: zsugorodás körülbelül 140 °C-tól, lassú olvadás, bomlás körülbelül 150 °C-tól; kitermelés 88%;

Elemi analízis:

számított: C%=63,11; H%=6,69; Cl%=7,76; N%=6,13;

talált: C%=62,98; H%=6,78; Cl%=7,89; N%=6,07.

$[\alpha]_D^{20} = -143,1^\circ$ (c=1, metanol).

23. példa

(-)-*cisz-9-Etoxi-8-metoxi-6-(4-dibutil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*

EF: $C_{31}H_{43}N_3O_3 \times 1,1 HCl \times 1,17 H_2O$; MW=566,82; op.: 104–112 °C (szilárd habszerű termék, lassú elfolyósodás); kitermelés 60%.

Elemi analízis:

számított: C%=65,68; H%=8,26; Cl%=6,88;

N%=7,41;

talált: C%=65,80; H%=8,09; Cl%=6,97;

N%=7,49.

5

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -16,2^\circ$ (c=1, metanol).

24. példa

(-)-*cisz-9-Etoxi-8-metoxi-6-[4-(hexahidroazepin-1-il-karbonil)-fenil]-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*

10

EF: $C_{29}H_{37}N_3O_3$; MW=475,65; op.: 136–142 °C (nem éles tartomány, zsugorodás körülbelül 125 °C-tól); kitermelés 66%.

Elemi analízis:

számított: C%=73,23; H%=7,84; N%=8,83;

talált: C%=73,02; H%=8,08; N%=8,67.

15

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -72,5^\circ$ (c=1, metanol).

25. példa

(-)-*cisz-9-Etoxi-8-metoxi-6-[4-(piperidin-1-il-karbonil)-fenil]-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid*

25

EF: $C_{28}H_{25}N_3O_3 \times 0,4 H_2O$; MW=468,82; op.: 79–82 °C (nem éles tartomány); kitermelés 43%.

Elemi analízis:

30

számított: C%=71,70; H%=7,70; N%=8,96;

talált: C%=71,78; H%=7,71; N%=8,97.

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -77,2^\circ$ (c=1, metanol).

A 7. példában ismertetett eljárással analóg módon, a megfelelő észterek hidrolízisével az alábbi két vegyületet állítjuk elő.

35

26. példa

(-)-*cisz-6-(4-Karboxi-fenil)-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin*

40

EF: $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 1,1 H_2O$; MW=414,29; op.: 240–242 °C (bomlás vörös elszíneződéssel); kitermelés 91%.

Elemi analízis:

45

számított: C%=66,68; H%=6,86; N%=6,76;

talált: C%=66,81; H%=6,75; N%=6,70.

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -109,7^\circ$ (c=1, metanol +1,0 ekvivalens 0,1 n NaOH).

50

27. példa

(-)-*cisz-6-(3-Karboxi-fenil)-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin*

55

EF: $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 0,54 H_2O$; MW=404,17; op.: 158–170 °C (bomlás); kitermelés 83%.

Elemi analízis:

55

számított: C%=68,36; H%=6,75; N%=6,93;

talált: C%=68,25; H%=6,86; N%=6,96.

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -150,7^\circ$ (c=1, metanol+1,0 ekvivalens 0,1 n NaOH).

60

Kiindulási anyagok

A) példa

(-)-cisz-Tereftálsav-N-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-amid-monometil-észter

2,2 g monometil-tereftalát és tionil-klorid reakciójával előállított monometil-tereftalóil-klorid 5 ml diklórmetánnal képezett oldatát szobahőmérsékleten 10 perc alatt 3 g (-)-cisz-4-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-piperidin [ezt a vegyületet oly módon állítjuk elő, hogy a megfelelő dihidroklorid ($[\alpha]_D^{20} = -57,1^\circ$, $c=1$, metanol) híg nátrium-hidroxid-oldattal történő kezelésével kapott szabad bázist extraháljuk], 10 ml diklórmetán és 1,9 ml trietil-amin oldatához adjuk. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük és körülbelül 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. A szerves fázist 2×50 ml vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A viszkózus maradékokat oszlopkromatográfiával tisztítjuk. A főterméket tartalmazó frakciót vákuumban bepároljuk. A szilárd habsterű maradékot etanol és dietil-éter körülbelül 1:1 térfogatarányú elegyből átkristályosítjuk. 2,3 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 151–152 °C, kitermelés 47%.

EF: $C_{21}H_{28}N_2O_5$; MW=412,48.

Elemi analízis:

számított: C%=66,97; H%=6,84; N%=6,79;

talált: C%=66,82; H%=6,97; N%=6,97.

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -74,9^\circ$ ($c=1$, metanol).

Az A) példában ismertetett eljárással analóg módon, a megfelelő kiindulási anyagok felhasználásával az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

B) példa

(-)-cisz-Izoftálsav-N-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-amid-monometil-észter

EF: $C_{23}H_{28}N_2O_5$; MW=412,49; kitermelés 63%; op.: 122–123 °C;

optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -30,6^\circ$ ($c=1$, metanol).

C) példa

(-)-cisz-Tereftálsav-N-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-amid-monoizopropil-észter

EF: $C_{25}H_{32}N_2O_5$; MW=440,54; kitermelés 60%; op.: 136–142 °C (nem éles);

optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -48,2^\circ$ ($c=1$, metanol).

D) példa

(-)-cisz-Tereftálsav-N-[3-(3,4-dietoxi-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-amid-monometil-észter

EF: $C_{25}H_{32}N_2O_5$; MW=440,54; kitermelés 55%; op.: 169–173 °C (nem éles);

optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -66,4^\circ$ ($c=1$, metanol).

A cím szerinti vegyületet az A) példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő, azonban aminkomponensként (-)-cisz-4-amino-3-(3,4-dietoxi-fenil)-1-metil-piperidint alkalmazunk. Optikai forgatás $[\alpha]_D^{20} = -35,1^\circ$ (dihidroklorid, szilárd habalakú nyerstermék, $c=1$, metanol).

E) példa

(-)-cisz-Tereftálsav-N-[3-(3,4-dietoxi-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-amid-monoizopropil-észter

EF: $C_{27}H_{36}N_2O_5$; MW=468,6; kitermelés 63%; op.: 119–126 °C (nem éles);

optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -51,5^\circ$ ($c=1$, metanol).

F) példa

(-)-cisz-4-Amino-3-(3,4-dietoxi-fenil)-1-metil-piperidin-dihidroklorid

A cím szerinti vegyületet a 42 17 401 számú német közrebocsátási iratban ismertetett eljárással analóg módon, a megfelelő 3,4-dietoxivegyület alkalmazásával állítjuk elő. EF: $C_{16}H_{26}N_2O_2 \times 2 HCl$; MW=351,32. Szilárd habsterű nyerstermék. Op.: (zsugorodás és lassú szétfolyósodás) körülbelül 120 °C-tól (nem éles); olvadástartomány körülbelül 150 °C-ig.

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -35,1^\circ$ ($c=1$, metanol).

G) példa

(-)-cisz-N-[3-(3,4-Dietoxi-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-4-(morfolin-4-karbonil)-benzamid

EF: $C_{28}H_{37}N_3O_5$; MW=495,6; kitermelés 71%; op.: 178–179 °C;

25 Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -57,3^\circ$ ($c=1$, metanol).

H) példa

(-)-cisz-Tereftálsav-N,N-dibutil-N'-[3-(3,4-dietoxi-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-diamid

30 EF: $C_{32}H_{47}N_3O_4 \times 0,25 H_2O$; MW=537,75; kitermelés 76%; op.: 115–120 °C;

optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -57,0^\circ$ ($c=1$, metanol).

I) példa

(-)-cisz-Tereftálsav-N-ciklohexil-N'-[3-(3,4-dietoxi-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-N-izopropil-diamid

EF: $C_{33}H_{47}N_3O_4$; MW=549,76; kitermelés 66%; op.: 59–64 °C (nem éles tartomány, megszilárdult hab);

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -39,9^\circ$ ($c=1$, metanol).

J) példa

(-)-cisz-Tereftálsav-N,N-diizopropil-N'-[3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-diamid

45 EF: $C_{29}H_{41}N_3O_4$; MW=495,67; kitermelés 91%; op.: 75–82 °C (nem éles tartomány, megszilárdult hab);

Optikai forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -60,1^\circ$ ($c=1$, metanol).

K) példa

(-)-cisz-Tereftálsav-N,N-diizopropil-N'-[3-(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-diamid

EF: $C_{29}H_{41}N_3O_4$; MW=495,67; kitermelés 89%; op.: 72–80 °C (nem éles tartomány, megszilárdult hab).

L) példa

(-)-cisz-Tereftálsav-N,N-dibutil-N'-[3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-4-il]-diamid

60 EF: $C_{31}H_{45}N_3O_4$; MW=523,73; kitermelés 90%; op.: 98–102 °C.

M) példa

(-)-*cisz-4-(Hexahidroazepin-1-karbonil)-N-[3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-1-piperidin-4-il]-benzamid*

EF: C₂₉H₃₉N₃O₄; MW=493,66; kitermelés 98%; op.: 5
63–66 °C (nem éles tartomány, megszilárdult hab).

Az alábbi vegyületeket a 42 17 401 számú német közrebocsátási iratban ismertetett eljárásai analóg módon, a megfelelő 4-etoxi-3-metoxi- vagy 3-etoxi-4-metoxi-vegyületek felhasználásával állítjuk elő.

N) példa

(-)-*cisz-4-Amino-3-(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-dihidroklorid*

EF: C₁₅H₂₄N₂O₂×2 HCl×0,32 H₂O; MW=343,06; op.: 15
241–243 °C;

Optikai forgatás: [α]_D²⁰=–59,5° (c=1, metanol).

O) példa

(-)-*cisz-4-Amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-dihidroklorid*

EF: C₁₅H₂₄N₂O₂×2 HCl×0,96 H₂O; MW=354,52; op.: 20
252–254 °C;

Optikai forgatás: [α]_D²⁰=–65,5° (c=1, metanol).

A találmány szerinti vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságaik révén kereskedelmi hasznosíthatók. Ezek a vegyületek a ciklikus nukleotid foszfodiesteráz 3. és 4. típusainak (PDE3, PDE4) szelektív inhibitoraként az alábbi területeken alkalmazhatók: bronchiális (hörgűti) gyógyszerként, tágító és ciliumstimuláló hatásuk révén és légzésfokozó és -javító hatásuk eredményeként légúti elzáródások kezelésére; másrészt különösen gyulladással természetű rendellenességek, például a légutak (asztmamegelőzés), bőr, belek, szemek és ízületek gyulladással természetű rendellenességeinek kezelésére, amelyeket például az alábbi közvetítők közvetítenek: interferonok, a tumornekrózis család tagjai, interleukinek, kemokinek, vastagbél-stimuláló faktori-
25
30
35
40
45
50
55
60

25 A találmány szerinti vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságaik révén kereskedelmi hasznosíthatók. Ezek a vegyületek a ciklikus nukleotid foszfodiesteráz 3. és 4. típusainak (PDE3, PDE4) szelektív inhibitoraként az alábbi területeken alkalmazhatók: bronchiális (hörgűti) gyógyszerként, tágító és ciliumstimuláló hatásuk révén és légzésfokozó és -javító hatásuk eredményeként légúti elzáródások kezelésére; másrészt különösen gyulladással természetű rendellenességek, például a légutak (asztmamegelőzés), bőr, belek, szemek és ízületek gyulladással természetű rendellenességeinek kezelésére, amelyeket például az alábbi közvetítők közvetítenek: interferonok, a tumornekrózis család tagjai, interleukinek, kemokinek, vastagbél-stimuláló faktori-
25
30
35
40
45
50
55
60

25 A találmány szerinti vegyületeket alacsony toxicitás, jó humán elfogadhatóság, jó enterális felszívódás és magas biológiai értékesíthetőség, jó terápiás szélesség, szignifikáns mellékhatások hiánya és jó vízdoldhatóság jellemzi.

25 A találmány szerinti vegyületek PDE-gátló tulajdonságaik révén a humán- és állatgyógyászatban például

25 az alábbi betegségek kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók: különböző eredetű akut és krónikus (különösen gyulladások és allergének által kiváltott) légúti rendellenességek (bronchitis, allergiás bronchitis, bronchiális asztma); ciliumaktivitás csökkenésével vagy cilialis clearance iránti fokozott igénnyel járó rendellenességek (bronchitis mucoviscidose); dermatózisok (különösen burjánzások, gyulladásos és allergiás típusúak), például psoriasis (vulgaris), toxikus és allergiás kontakt ekcéma, atopikus ekcéma, seborrheás ekcéma, lichen simplex, nap által okozott leégés, pruritis az anogenitaliás területen, alopecia areata, hipertrófiás hegek, discoid lupus erythematosus, follicularus és szélesen elterjedt pyodermias, endogén és exogén akne, akne rosacea és más burjánzások, gyulladásos és allergiás bőr rendellenességek; TNF és leukotriének túlzott mértékű felszabadulásán alapuló rendellenességek például arthritis típusú rendellenességek (rheumatoid arthritis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis és más arthritikus állapotok), szisztémás lupus erythematosus, az immunrendszer rendellenességei (AIDS), ideértve az AIDS-szel rokon encefalopátiákat, autoimmun rendellenességek, például diabetes mellitus (I. típusú, autoimmun diabetes), sclerosis multiplex és vírusok, baktériumok vagy paraziták által kiváltott betegségek, agyi malária vagy Lime-betegség, sokkos tünetek (szétesés, endotoxin sokk, Gram-negatív szepszis, toxikus sokk szindróma és ARDS (felhőt légzés depressziós szindróma) és a gyomor-bél rendszer általános gyulladása (Crohn-betegség és fekélyes colitis); a felső légúti tartományok (garat, orr) és a szomszédos tartományok (paranasális szinuszok, szemek) allergiás és/vagy krónikus hibás immunológiai reakcióin alapuló betegségek, például allergiás rhinitis/sinusitis, krónikus rhinitis/sinusitis, allergiás conjunctivitis és orrpolip; valamint a központi idegrendszer rendellenességei, például memóriazavarok és Alzheimer-betegség, candidiasis, leishmaniázisok és lepra.

40 A találmány szerinti vegyületek vazorelaxáns aktivitásuk révén különböző eredetű magas vérnyomás rendellenességek kezelésére is alkalmazhatók, például pulmonáris magas vérnyomás, valamint ezzel összefüggő és együtt járó tünetek, merevedéssel diszfunkciók vagy vesekólia és vesekövekkel kapcsolatban uréterek esetében.

45 A találmány szerinti vegyületek cAMP-fokozó hatásuk révén PDE-inhibitorokkal kezelhető szívrendellenességek (például szívelégtelenség) kezelésére és antitrombotikus, vértrombolitikus aggregáció gátlószereként is alkalmazhatók.

50 A találmány tárgya továbbá eljárás valamely fent említett betegségben szenvedő emlősök (beleértve az embert) kezelésére. A fenti találmány szerinti eljárás során a beteg emlősnek gyógyászatiilag hatékony és tolerálható mennyiségben egy vagy több találmány szerinti vegyületet adunk be.

55 Találmányunk tárgya továbbá a találmány szerinti vegyületek, a fent említett betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére történő felhasználásra.

Találmányunk tárgya továbbá a találmány szerinti vegyületek felhasználása a fent említett betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére szolgáló gyógyászati készítmények előállítására és a fenti betegségek kezelésére és/vagy megelőzésére.

A találmány tárgya továbbá hatóanyagként egy vagy több találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmények.

A találmány szerinti vegyületek előnyösen további gyógyászatiilag hatásos anyagokkal kombinálhatók, például az alábbi gyógyászati hatóanyagokkal: cAMP-t stimuláló más anyagok, például prosztaglandinok (PGE₂, PGI₂ és prosztaciklin) és származékaik, közvetlen adenilát-cikláz-stimulátorok, például forskolin és rokon anyagok; vagy az adenilát-cikláz közvetett módon stimuláló anyagok, például catecholaminok és adrenerg receptor agonisták, különösen béta-mimetikumok. A találmány szerinti vegyületek cAMP-lebomlást gátló hatásuk révén ez esetben szinergikus szuperadditív aktivitást fejtenek ki. Ez például PGE₂-vel való kombinált alkalmazáskor pulmonáris hipertenzió kezelésére alkalmazható.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények önmagukban ismert módszerekkel állíthatók elő. A találmány szerinti gyógyászati készítmények hatóanyagként valamely találmány szerinti vegyületet és gyógyászati segédanyagokat tartalmaznak. A gyógyászati készítmények például tabletták, bevonatos tabletták, kapszulák, kúpok, tapaszok, emulziók, szuszpenziók, gélek vagy oldatok alakjában állíthatók elő. A készítmények hatóanyag-tartalma előnyösen 0,1–95%.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények a szakember által jól ismert és e célra használatos segédanyagokat tartalmaznak. E célra az oldószerek, gélképzők, kenőcsalapok és más hatóanyag excipientek mellett például antioxidánsok, diszpergáló-, emulgeáló-, stabilizáló-, szolubilizálószerke vagy behatolást elősegítő adalékok alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek légúti rendellenességek kezelésére előnyösen belélegeztetés útján is alkalmazhatók. E célra közvetlenül porkeverékeket (előnyösen mikronizált formában) vagy porlasztással felhasználható hatóanyagot tartalmazó oldatokat vagy szuszpenziókat alkalmazhatunk. Az ilyen készítmények és adagolási formák vonatkozásában például a 163 965 számú európai szabadalmi leírásban foglaltakra hivatkozunk.

Dermatózis kezelése esetén a találmány szerinti vegyületeket különösen helyi alkalmazásra szolgáló készítmények alakjában használhatjuk. Ezeket a gyógyászati készítményeket előnyösen oly módon állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot megfelelő gyógyászati segédanyagokkal összekeverjük, majd megfelelő gyógyszerformává dolgozzuk fel. A fenti célra előnyösen például porokat, emulziókat, szuszpenziókat, spray-t, olajokat, kenőcsöket, zsíros kenőcsöket, krémeket, pasztákat, géleket vagy oldatokat alkalmazhatunk.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket önmagukban ismert módszerekkel állíthatjuk elő. A hatóanyag dózisa a PDE-inhibitorok alkalmazásánál

szokásos nagyságrendbe tartozik. Így dermatózisok kezelése során a helyi úton alkalmazásra kerülő készítmények a hatóanyagot például 0,1–99% koncentrációban tartalmazzák. A belélegeztetési kezelés során a dózis spray-löketenként 0,01–10 mg. Szisztémás kezelés (po. vagy iv.) esetén a szokásos dózis adagolásonként 0,1–200 mg.

Biológiai vizsgálatok

A PDE4-gátlás sejtszinten történő vizsgálatok a gyulladásozó sejtek aktiválása különösen fontos. Példaként a neutrofil granulociták FMLP (N-formil-metionil-leucil-fenil-alanin) által kiváltott szuperoxid termelését említjük meg, amely luminol-potenciózott kemolumineszcenciával mérhető [McPhail LC, Strum SL, Leone PA és Sozzani S: *The neutrophil respiratory burst mechanism*. In „*Immunology Series*” 57, 47–76 (1992), kiadó: Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

A PDE4-t azon anyagok gátolják, amelyek a kemolumineszcenciát és a citokinkiválasztást és gyulladásozó sejtekben (különösen neutrofil és eozinofil granulocitákban) a gyulladást fokozó közvetítőanyagok kiválasztását gátolják. A foszfodiészterázcsaládba tartozó ezen izoenzim különösen a granulocitákban van jelen. Ennek gátlása az intracelluláris ciklikus AMP-koncentráció növekedéséhez és ezáltal a celluláris aktivitás gátlásához vezet. A találmány szerinti vegyületek által kifejtett PDE4-gátlás tehát a gyulladásozó folyamatok visszaszorításának központi indikátora. [Giembycz MA: *Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?* Biochem Pharmacol 43, 2041–2051 (1992); Torphy T. J. et al.: *Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma*. Thorax 46, 512–523 (1991); Schudt C. et al.: *Zardaverine: a cyclic AMP PDE3/4 inhibitor*. In „*New Drugs for Asthma Therapy*”, 379–402, Birkhäuser Verlag Basel (1991); Schudt C. et al.: *Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca*. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 344, 682–690 (1991); Nielson CP et al.: *Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocytes respiratory burst*. J. Allergy Clin Immunol 86, 801–808 (1990); Schade et al.: *The specific type 3 and 4 phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages*. European Journal of Pharmacology 230, (9),14 (1993).]

A) Módszerek

1. PDE izoenzim gátlása

A PDE-aktivitást Thompson módszerével (1) néhány módosítás alkalmazásával (2) határozzuk meg. A tesztminták 40 mM trisz-HCl-ot (pH=7,4), 5 mM MgCl₂-ot, 0,5 μM cAMP-t vagy cGMP-t, [³H] cGMP-t (körülbelül 50 000 cpm/minta), az alábbiakban részletesen leírt PDE izoenzimspecifikus adalékokat, inhibitorot a megadott koncentrációban és az enzimdát aliquot részét 200 μl öszmintatérifogatban tartalmaznak. A teszt-

vegyületek törzsoldatait dimetil-szulfoxidban olyan koncentrációban készítjük el, hogy a tesztminták dimetil-szulfoxid-tartalma az 1 térfogat% értéket ne haladja meg (a PDE-aktivásra kifejett hatás elkerülése céljából). Ezután 37 °C-on 5 percen át előinkubáljuk, majd a reakciót a szubsztátum (cAMP vagy cGMP) hozzáadásával megindítjuk. A mintákat 37 °C-on további 15 percen át inkubáljuk. A reakciót 50 µl 0,2 n sósav hozzáadásával befejezzük. Ezután jégen 10 percen át hűtjük és 25 µg 5'-nukleotidázt (Crotalus atrox kígyómérge) adunk hozzá. Az elegyet 37 °C-on 10 percen át inkubáljuk és a mintákat QAE Sexphadex A–25 oszlopokra visszük fel. Az oszlopokat 2 ml 30 mM ammónium-formiáttal (pH=6,0) eluáljuk. Az eluátum radioaktivitását mérjük és a megfelelő vak értékekkel korrigáljuk. A hidrolizált nukleotid aránya egyetlen esetben sem haladja meg az eredeti szubsztátumkoncentráció 20%-át.

PDE1-et [Ca^{2+} (calmodulin dependens)] szarvasmarhaagyból nyerjük; ezen izoenzim gátlását Ca^{2+} (1 mM) és calmodulin (100 nM) jelenlétében vizsgáljuk; szubsztátumként cGMP-t alkalmazunk (3).

PDE2-t (cGMP által stimulált) patkányszívából kromatográfiásan tisztítjuk [Schudt et al (4)] és cGMP jelenlétében (5 µM) vizsgáljuk; szubsztátumként cAMP-t alkalmazunk.

PDE3-at (cGMP által gátolt) és PDE5-t (cGMP specifikus) humán vérlemezke-homogenizátumban vizsgáljuk [Schudt et al (4)]; szubsztátumként cAMP-t vagy cGMP-t alkalmazunk.

PDE4-et (cAMP-specifikus) humán polimorfonukleáris leukociták citosoljában (PMNL) vizsgáljuk; [leukocita koncentrátumokból izoláljuk, lásd Schudt et al (5)]; szubsztátumként cAMP-t alkalmazunk. A szennyező vérlemezkékből származó PDE3-aktivitás visszaszorítására PDE3-inhibitor motapizonet alkalmazunk (1 µM).

2. Reaktív oxigén-speciesek képződésének gátlása humán PMNL-ben

A reakcióképes oxigén-speciesek képződését luminol által potencirozott kemolumineszcencia segítségével határozzuk meg (5) és a PMNL-nek emberi vérből történő izolálását (6) lényegében az (5) és (6) irodalmi helyen leírtak szerint végezzük el. A sejtuszpenzió (10^7 sejt/ml) azonos részleteit (0,5 ml) 37 °C-on tesztvegyület nélkül vagy jelenlétében 5 percen át alábbi komponenseket tartalmazó pufferoldatban előinkubáljuk: 140 nM NaCl, 5 mM KCl, 10 mM HEPES, 1 mM $CaCl_2/MgCl_2$, 1 mg/ml glükóz, 0,05% (tömeg/térfogat) BSA (szarvasmarha-szérumalbumin), 10 µM luminol és 4 µM mikroperoxidáz. A tesztvegyületek törzsoldatait dimetil-szulfoxidban olyan koncentrációban készítjük el, hogy a

tesztminták dimetil-szulfoxid-tartalma – a PDE-aktivásra kifejett hatás elkerülése céljából – a 0,1 térfogat% értéket ne haladja meg. Előinkubálás után a tesztmintákat a mérőberendezésbe visszük át [„MultiBiolumat” LB 9505C; gyártó cég: Berthold (Wildbad, Németország)], majd FMLP (N-formil-metionil-leucil-fenil-alanin) receptor agonistával stimuláljuk (100 nM). A kemolumineszcenciát 3 percen át folyamatosan feljegyezzük; s ebből a görbe alatti terület értékeket kiszámítjuk.

3. Statisztika

Az IC_{50} -értékeket a koncentráció-gátlás görbékből, nemlineáris regresszió segítségével, GraphPad InPlot® program (GraphPad Software Inc., Philadelphia, USA) felhasználásával határozzuk meg.

4. Hivatkozások

- (1) Thompson W. J. és Appleman M. M.: *Assay of cyclic nucleotid phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme*; Adv. Cycl. Nucl. Res. 10, 69–92 (1979);
- (2) Bauer A. C. és Schwabe U.: *An improved assay of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase with QAE Sephadex A–25*; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 193–198 (1980);
- (3) Gietzen K., Sadorf I. és Bader H.: *A model for the regulation of the calmodulin-dependent enzymes erythrocyte Ca^{2+} -transport ATPase and brain phosphodiesterase by activators and inhibitors*; Biochem. J. 207, 541–548 (1982);
- (4) Schudt C., Winder S., Müller B. és Ukena D.: *Zardaverine as a selective inhibitor of phosphodiesterase isoenzymes*; Biochem. Pharmacol. 42, 153–162 (1991);
- (5) Schudt C., Winder S., Fordekinz S., Hatzelmann A. és Ullrich V.: *Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca*; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 344, 682–690 (1991);
- (6) Hatzelmann A. és Ullrich V.: *Regulation of 5-lipoxygenase activity by the glutathione status in human polymorphonuclear leukocytes*; Eur. J. Biochem. 169, 175–184 (1987).

B. Eredmények

Az 1. táblázatban a találmány szerinti tesztvegyületek különböző PDE izoenzimekre kifejett gátlókoncentrációit tüntetjük fel. A gátlókoncentráció-értékeket az A1 rész szerint [gátlókoncentráció, mint $-\log IC_{50}$ (mól/liter)] határozzuk meg. A tesztvegyületeket a példa számával azonosítjuk.

1. táblázat

Tesztvegyület	PDE5	PDE4	PDE3	PDE2	PDE1
	[-log IC_{50}]				
3.		6,45	7,14		
4.	5,45	7,54	6,67	4,80	<4

1. táblázat (folytatás)

Tesztvegyület	PDE5	PDE4	PDE3	PDE2	PDE1
	[-log IC ₅₀]				
5.		7,75	7,15		
11.		7,85	7,23		
16.		7,96	6,73		
17.		7,94	6,38		
18.		7,87	6,74		
19.		8,18	7,56		
21.		7,67	6,34		
23.		8,56	6,64		
24.		8,51	7,64		

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek
[mely képletben
 R^1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport;
 R^2 jelentése hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–4 szénatomos alkoxicsoport;
 R^3 jelentése hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–4 szénatomos alkoxicsoport; vagy
 R^2 és R^3 együtt 1–2 szénatomos alkilén-dioxi-csoportot képez;
 R^4 jelentése R^5 és R^6 által helyettesített fenilcsoport, ahol
 R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, nitro-, 1–4 szénatomos alkil-, trifluor-metil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport;
 R^6 jelentése CO- R^7 vagy CO- R^8 csoport, ahol
 R^7 jelentése hidroxil-, 1–8 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi- vagy 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport; és
 R^8 jelentése -N(R^{81}) R^{82} csoport, ahol
 R^{81} és R^{82} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil-, 3–7 szénatomos cikloalkil- vagy 3–7 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, vagy R^{81} és R^{82} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 1-piperidil-, 1-hexahidroazepinil- vagy 4-morfolinilcsoportot képez]
és sóik.
2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben
 R^1 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport;
 R^2 jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–2 szénatomos alkoxicsoport;
- 20 R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–2 szénatomos alkoxicsoport;
 R^4 jelentése R^5 és R^6 által helyettesített fenilcsoport;
- 25 R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, nitro-, 1–4 szénatomos alkil-, trifluor-metil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport;
 R^6 jelentése CO- R^7 vagy CO- R^8 csoport, ahol
 R^7 jelentése hidroxil-, 1–8 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxi- vagy 3–7 szénatomos cikloalkil-metoxi-csoport és
 R^8 jelentése -N(R^{81}) R^{82} csoport, ahol
 R^{81} és R^{82} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil-, 3–7 szénatomos cikloalkil- vagy 3–7 szénatomos cikloalkil-metil-csoport, vagy R^{81} és R^{82} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 1-piperidil-, 1-hexahidroazepinil- vagy 4-morfolinilcsoportot képez.
3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben
 R^1 jelentése metilcsoport;
 R^2 jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxicsoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–2 szénatomos alkoxicsoport;
- 45 R^3 jelentése 1–4 szénatomos alkoxi-, 3–7 szénatomos cikloalkoxicsoport vagy fluorral teljesen vagy túlnyomórészt helyettesített 1–2 szénatomos alkoxicsoport;
- 50 R^4 jelentése R^5 és R^6 által helyettesített fenilcsoport;
 R^5 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil- vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoport;
 R^6 jelentése CO- R^7 vagy CO- R^8 csoport, ahol
 R^7 jelentése hidroxil-, 1–8 szénatomos alkoxi- vagy 3–7 szénatomos cikloalkoxicsoport; és
 R^8 jelentése -N(R^{81}) R^{82} csoport, ahol
 R^{81} és R^{82} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil- vagy 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R^{81} és R^{82} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 1-piperidil-,

1-hexahidroazepinil- vagy 4-morfolinilcsoportot képez.

4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

R^1 jelentése metilcsoport;

R^2 jelentése metoxi- vagy etoxicsoport;

R^3 jelentése metoxi- vagy etoxicsoport;

R^4 jelentése R^5 és R^6 által helyettesített fenilcsoport; ahol

R^5 jelentése hidrogénatom;

R^6 jelentése $\text{CO}-R^7$ vagy $\text{CO}-R^8$ csoport, ahol

R^7 jelentése hidroxil- vagy 1–8 szénatomos alkoxicsoport és

R^8 jelentése $-\text{N}(\text{R}^{81})\text{R}^{82}$ csoport, ahol

R^{81} és R^{82} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy 5–7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R^{81} és R^{82} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 1-piperidil-, 1-hexahidroazepinil- vagy 4-morfolinilcsoportot képez.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

R^1 jelentése metilcsoport;

R^2 jelentése etoxicsoport;

R^3 jelentése metoxi- vagy etoxicsoport;

R^4 jelentése R^5 és R^6 által helyettesített fenilcsoport; ahol

R^5 jelentése hidrogénatom;

R^6 jelentése $\text{CO}-R^7$ vagy $\text{CO}-R^8$, ahol

R^7 jelentése 1–4 szénatomos alkoxicsoport és

R^8 jelentése $-\text{N}(\text{R}^{81})\text{R}^{82}$, ahol

R^{81} és R^{82} jelentése egymástól függetlenül 1–4 szénatomos alkil- vagy 5–7 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy R^{81} és R^{82} a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 1-piperidil- vagy 1-hexahidroazepinilcsoportot képez.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a 4a- és 10b-helyzetben levő hidrogénatomok egymáshoz viszonyítva cisz-helyzetben helyezkednek el, és sóik.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a 4a- és 10b-helyzet abszolút konfigurációja az $[\alpha]_D^{25} = -57,1^\circ$ ($c=1$, metanol) optikai forgatású, kiindulási anyagként felhasználható (–)-cisz-4-amino-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-piperidin-dihidroklorid abszolút konfigurációjával azonos.

8. Az alábbi vegyületek

cisz-8,9-dietoxi-6-(4-izopropoxi-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;

cisz-8,9-dietoxi-6-(4-diizopropil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;

cisz-8,9-dietoxi-6-(4-N-ciklohexil-N-izopropil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;

5 hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;

cisz-8,9-dietoxi-6-(4-dibutil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;

cisz-8,9-dietoxi-6-[4-(hexahidroazepin-1-il-karbonil)-fenil]-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;

10

cisz-8,9-dietoxi-6-[4-(piperidin-1-il-karbonil)-fenil]-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;

cisz-9-etoxi-8-metoxi-6-(4-diizopropil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;

15

cisz-9-etoxi-8-metoxi-6-(4-dibutil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;

cisz-9-etoxi-8-metoxi-6-[4-(hexahidroazepin-1-il-karbonil)-fenil]-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin;

20

cisz-9-etoxi-8-metoxi-6-[4-(piperidin-1-il-karbonil)-fenil]-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin

és sóik, amelyek (–)-cisz-4-amino-4-(3,4-dietoxi-fenil)-1-metil-piperidin-dihidrokloridból vagy (–)-cisz-4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-1-metil-piperidin-dihidrokloridból kiindulva állíthatók elő.

25

9. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és sóik, amelyekben

R^1 jelentése metilcsoport;

30

R^2 jelentése etoxicsoport;

R^3 jelentése metoxicsoport;

R^4 jelentése R^5 és R^6 csoporttal helyettesített fenilcsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom; R^6 jelentése $\text{CO}-R^8$;

35

R^8 jelentése $\text{N}(\text{R}^{81})\text{R}^{82}$ és

R^{81} és R^{82} jelentése izopropilcsoport.

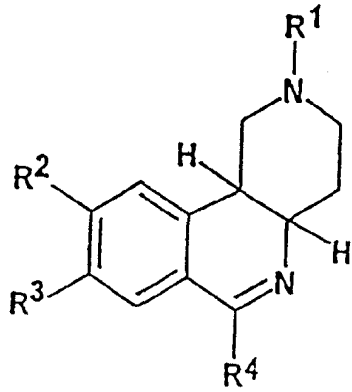
10. A 7. igénypont szerinti (–)-cisz-9-etoxi-8-metoxi-6-(4-diizopropil-amino-karbonil-fenil)-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidrobenczo[c][1,6]naftiridin-hidroklorid.

40

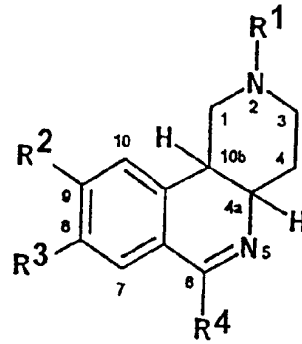
11. Gyógyászati készítmény, amely egy vagy több, az 1. igénypont szerinti vegyületet és szokásos gyógyászati segédanyagot és/vagy excipienseket tartalmaz.

45

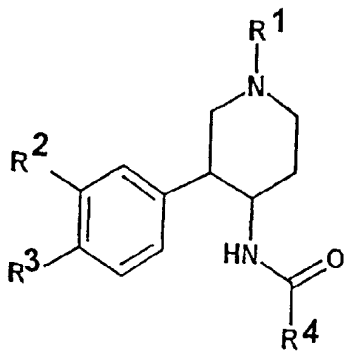
12. Az 1. igénypont szerinti vegyületek felhasználása légúti rendellenességek és/vagy dermatózisok kezelésére felhasználható gyógyászati készítmények előállítására.



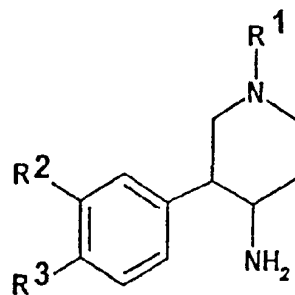
(I)



(IA)



(II)



(III)

Kiadja a Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest
Felelős vezető: Szabó Richárd osztályvezető
Windor Bt., Budapest