



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **225 156**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 04143**

(22) A bejelentés napja: **2000. 11. 02.**

(40) A közzététel napja: **2003. 05. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyterjesztőben: **2006. 07. 28.**

(51) Int. Cl.: **C07D 231/54** (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/FR 00/03047

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 0132629**

(30) Elsőbbségi adatok:

99/13847 1999. 11. 03. FR

(72) Feltalálók:

**Barth, Francis, Saint-Georges-d'Orques (FR);
Millan, Joseph, Juvignac (FR);
Oustric, Didier, Le Crés (FR);
Rinaldi, Murielle, Saint-Georges-d'Orques (FR);
Vernhet, Martine, Montpellier (FR)**

(73) Jogosult:

Sanofi-Aventis, Párizs (FR)

(74) Képviselő:

**Mármárosi Tamásné, CHINOIN Gyógyszer és
Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest**

(54) **Triciklusos 1-benzil-pirazol-3-karbonsav származékok, a vegyületek előállítása, alkalmazásuk, és ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények**

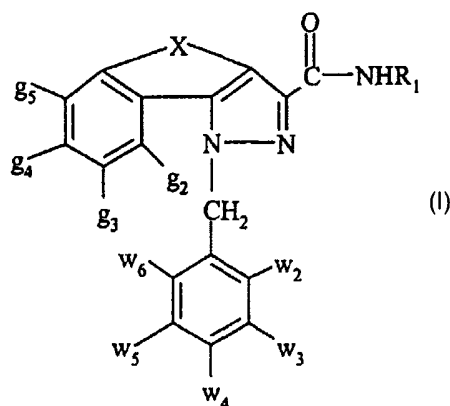
(57) Kivonat

A találmány (I) általános képletű vegyületekre, a képletben

- X– jelentése $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport;
- n értéke 1 vagy 2;
- $g_2, g_3, g_4, g_5, w_2, w_3, w_4, w_5, w_6$ jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-, alkil-, alkoxi-, alkil-tio- vagy nitrocsoport;

– R_1 jelentése adott esetben helyettesített nem aromás karbociklusos csoport;

valamint a vegyületek előállítására alkalmas eljárásra és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik. Az (I) általános képletű vegyületek a CB_2 kannabinoid receptorokon hatnak.



HU 225 156 B1

A találmány kannabinoid CB₂ receptor antagonistá vegyületekre, a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek az 1-benzil-pirazol-3-karbonsav triciklusos származékai.

Az EP-A-576 357 és EP-A-658 546 számon közrebocsátott európai és a WO-97/19063 számon közrebocsátott nemzetközi szabadalmi bejelentésekben olyan pirazolszármazékokat írnak le, amelyek affinitással rendelkeznek a kannabinoid receptorok iránt. Közlebről az EP-A-656 354 számon közrebocsátott szabadalmi bejelentésben N-piperidino-5-(4-klór-fenil)-1-(2,4-diklór-fenil)-4-metil-pirazol-3-karboxamidot és gyógyászatiilag elfogadható sóit igénylik, amelyek a kannabinoid CB₁ receptorok iránt nagyon jó affinitással rendelkeznek. Az EP-A-868-420 számon közrebocsátott európai szabadalmi bejelentésben olyan pirazol-3-karboxamid-származékokat ismertetnek, amelyekben a pirazol 1-helyzetében különbözőképpen helyettesített benzilcsoport kapcsolódik.

A WO-96/09304 számon közrebocsátott nemzetközi szabadalmi bejelentésben ciklooxigenázgátló, közelebről ciklooxigenáz-2 gátló tulajdonságú vegyületeket írnak le. Ezek a vegyületek, amelyek gyulladási és gyulladási betegségek kezelésében használhatók, az (1) általános képletnek megfelelő szerkezetűek, a képletben

A, B, R_a, R_b, R_d különféle jelentésekkel bírnak.

Most olyan új triciklusos 1-benzil-pirazol-3-karbonsav-származékokat találtunk, amelyek nagyon jó affinitást mutatnak a CB₂ kannabinoid receptorokkal szemben, és olyan gyógyászati területeken használhatók, ahol a cannabis ismerten szerepet játszik.

A Δ⁹-THC a fő hatásos alkotórész, amelyet a *Cannabis sativa*-ból extraháltak (Tuner, 1985; Marijuana 84, szerk. Harvey D. Y., IRL Press, Oxford).

A kannabinoidok hatása a központi szinten [Devane et al., *Mol. Pharmacol.*, 34, 605–613 (1988)] és perifériás szinten [Nye et al., *Pharmacol. and Experimental Ther.*, 234, 784–791 (1985); Kaminski et al., *Mol. Pharmacol.*, 42, 736–742 (1992); Munro et al., *Nature*, 365, 61–65 (1993)] jelen levő nagy affinitású specifikus receptorokkal való kölcsönhatás következménye.

A receptorok jellemzését feltehetően a kannabinoid receptorok számára kifejlesztett szintetikus ligandumokkal végezték, amilyen például a WIN 55212-2 [*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 264, 1352–1363 (1993)] vagy a CP 55,940 [*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 247, 1046–1051 (1988)] agonista.

A jelen találmány (I) általános képletű vegyületekre, valamint sóikra és szolvátjaikra vonatkozik, a képletben

– X– jelentése $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport;

– n értéke 1 vagy 2;

– g₂, g₃, g₄, g₅, w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ azonos vagy eltérő, és jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio- vagy nitrocsoport;

– R₁ jelentése nem aromás 3–15 szénatomos karbociklusos csoport, amely helyettesítetlen vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített.

5 Az alkilcsoport kifejezés egyenes vagy elágazó lánccú alkilcsoportot jelent. Előnyös a metil-, etil-, propil- és az izopropilcsoport.

A nem aromás 3–15 szénatomos karbociklusos csoport kifejezés kondenzált vagy áthidalt telített mono- vagy policiklusos csoportot jelent. Ezek a csoportok különösen a következők: ciklopentil-, ciklohexil-, adamantil-biciklo[3.2.1]oktil-, 1,3,3-trimetil-ciklo[2.2.1]heptil- vagy fenchil-, 7,7-dimetil-biciklo[4.1.0]hept-3-il-csoport.

15 A halogénatom meghatározás klór-, bróm-, fluor- vagy jódatomra utal.

Az (I) általános képletű vegyületek lehetséges sói a gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sók, például a hidroklorid, hidrobromid, szulfát, hidrogén-szulfát, dihidrogén-foszfát, metánszulfonát, metil-szulfát, maleát, oxalát, fumarát, naftalinszulfonát, glikonát, glukonát, citrát, izetionát, para-toluolszulfonát, metilénszulfonát, benzolszulfonát vagy szukcinát.

A jelen találmány szerinti vegyületek különösen olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

– X– jelentése $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport;

– n értéke 1 vagy 2;

– g₂, g₃, g₄, g₅, w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ azonos vagy eltérő, és jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-, 1–3 szénatomos alkil-, 1–3 szénatomos alkoxi-, 1–3 szénatomos alkil-tio- vagy nitrocsoport;

– R₁ jelentése nem aromás 3–15 szénatomos karbociklusos csoport, amely helyettesítetlen vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített;

valamint a vegyületek sói és szolvátjai.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, amelyekben a g₂, g₅, w₅, w₆ jelentése hidrogénatom és g₃, g₄, w₂, w₃ és w₄ jelentése az (I) általános képletre meghatározott, kivéve a hidrogénatomot. Különösen azok az (I) általános képletű vegyületek előnyösek, amelyekben w₂, w₃ és w₄ jelentése klóratom vagy metilcsoport és g₃ és g₄ jelentése klóratom, brómatom vagy metilcsoport, a többi w és g helyettesítő csoport jelentése hidrogénatom.

Az (I) általános képletű vegyületek közül kiemeljük azokat, amelyekben R₁ jelentése karbociklusos csoportként 1,3,3-trimetil-biciklo[2.2.1]hept-2-il-, biciklo[3.2.1]okt-3-il- vagy 7,7-dimetil-biciklo[4.1.0]hept-3-il-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek közül kiemeljük azokat, amelyekben X– jelentése $-CH_2-CH_2-$ csoport, és amelyekben X– jelentése $-CH_2-$ csoport.

A jelen leírásban a következő rövidítéseket használjuk:

éter: dietil-éter

izoéter: diizopropil-éter

60 EtOH: etanol

MeOH: metanol
 DCM: diklór-metán
 AcOEt: etil-acetát
 LiHMDS: hexametil-diszilazán-lítium-só
 (CO₂Et)₂: etil-oxalát
 PTSA: para-toluolszulfonsav
 PPA: polifoszforsav
 DIBAL: diizobutil-alumínium-hidrid
 AcOH: ecetsav
 RT: szobahőmérséklet
 m.p.: olvadáspont
 b.p.: forráspont
 p: nyomás
 NMR: magmágneses rezonancia

Az NMR-spektrumokat 200 MHz-en DMSO-d₆-ban vettük fel

s: szingulett; d: dublett; t: triplett; m: fel nem bomlott komplex vagy multiplex.

A találmány a találmány szerinti vegyületeknek, a vegyületek sóinak és szolvátjainak előállítására alkalmas eljárásra is vonatkozik. Erre az eljárásra jellemző, hogy egy (II) általános képletű sav funkciós származékát, a képletben $-X-$ és $g_2, g_3, g_4, g_5, w_2, w_3, w_4, w_5, w_6$ jelentése az (I) általános képletre meghatározott, egy NH₂R₁ (III) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben R₁ jelentése az (I) általános képletre meghatározott.

A reakciót lúgos közegben, például trietil-amin jelenlétében oldószerben, például diklór-metánban vagy tetrahidrofuranban végezzük.

A (II) általános képletű sav funkciós származéka-ként a savkloridot, az anhidridet, egy vegyes anhidridet, egy 1–4 szénatomos alkil-észtert, amelyben az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú, egy aktivált észtert, például p-nitro-fenil-észtert használhatunk, vagy a szabad savat magát is alkalmazhatjuk megfelelően aktivált, például N,N-diciklohexil-karbodiimiddel vagy benzotriazolil-N-oxo-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluor-foszfáttal (BOP) aktivált állapotban.

Így a találmány szerinti eljárásnak megfelelően reagáltathatjuk a (II) általános képletű sav kloridját, amelyet a (II) általános képletű sav és tionil-klorid közömbös oldószerben, így benzolban vagy toluolban, vagy klórozott oldószerben (például diklór-metánban, diklór-etánban vagy kloroformban), éterben (például tetrahidrofuranban vagy dioxánban) vagy egy amidban (például N,N-dimetil-formamidban) közömbös atmoszféra alatt, 0 °C és az oldószer forráshőmérséklete közötti hőfokon végzett reagáltatásával kapunk.

Az eljárás egy változata szerint a (II) általános képletű sav vegyes anhidridjét állítjuk elő oly módon, hogy a (II) általános képletű savat etil-(klór-formiát)-tal visszük reakcióba bázis, például trietil-amin jelenlétében.

A kiindulási (II) általános képletű savak újak, és a találmány további tárgyát képezik; a savak funkciós származékai is újak, különösen a savkloridjuk és az 1–4 szénatomos alkil-észtereik.

A (II) általános képletű savat az 1. reakcióvázlaton látható módon kaphatjuk.

A (II) általános képletű savat előállíthatjuk egy (IX) általános képletű benzil-hidrazin-származék és egy (V) általános képletű vegyület reagáltatásával is a 2. reakcióvázlat szerint.

5 Az 1. reakcióvázlat szerinti eljárás alkalmazásakor a (VII) általános képletű benzil-halogenid-származék és a (VI) általános képletű vegyület reakciójának eredményeként a (VIII) általános képletű vegyület egy helyzeti izomerje, nevezetesen egy (XI) általános képletű vegyület is képződhet.

10 Hasonlóképpen, a 2. reakcióvázlat szerinti eljárás alkalmazásakor, a (IX) általános képletű benzil-hidrazin-származék reagáltatásakor, amelyben w_2-w_6 jelentése a fentebb az (I) általános képletre meghatározott, a (VIII) általános képletű vegyületnek szintén képződhet egy helyzeti izomerje, nevezetesen egy (XI) általános képletű vegyület.

20 A (II) általános képletű savhoz úgy juthatunk, hogy vagy a két izomert, a (VIII) és (XI) általános képletű vegyületet elválasztjuk, vagy a (VIII) és (XI) általános képletű izomerek keverékét hidrolizáljuk, és így a (II) általános képletű savat és annak a (XII) általános képletű izomerjét kapjuk.

25 A két izomert szokásos módszerekkel, például kromatográfiás eljárással vagy kristályosítással választjuk szét.

30 A (IV) általános képletű vegyületek ismertek vagy ismert módszerekkel előállíthatók. Azok a (IV) általános képletű tetralonok, amelyekben $-X-$ jelentése $-CH_2-CH_2-$ csoport, ismertek, vagy ismert módszerekkel, például a *Synthetic Communications*, 21, 981–987 (1991) irodalmi helyen leírtak szerint előállíthatók.

35 Az (V) általános képletű lítiumsót hexametil-diszilazán-lítiumsóval, majd etil-oxaláttal végzett reagáltatással kapjuk.

40 A (VI) általános képletű vegyületet hidrazinhidráttal való reagáltatással, majd ecetsav vagy para-toluolszulfonsav jelenlétében toluolban végzett melegítéssel állítjuk elő. Ezután erős bázissal, például nátrium-hidriddel vagy nátrium-amiddal kezeljük oldószerben, és ezt követően (VII) általános képletű benzil-halogeniddel reagáltatjuk, a képletben Hal jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom, és w_2-w_6 jelentése az (I) általános képletre meghatározott. A szappanosítást a szokásos módszerekkel, például kálium-hidroxid vagy lítium-hidroxid jelenlétében metanolban végezzük, így a várt (II) általános képletű savat kapjuk.

50 A (VII) általános képletű benzil-halogenidek ismertek vagy ismert eljárásokkal előállíthatók.

Az olyan (VII) általános képletű vegyületeket, amelyekben Hal jelentése brómatom, általában úgy szintetizálhatjuk, hogy a megfelelő metil-benzol-származékot N-bróm-szukcinimiddel dibenzoil-peroxid jelenlétében reagáltatjuk. A benzil-bromidot a megfelelő benzil-alkoholból is előállíthatjuk vizes vagy ecetsavas hidrogénbromid-oldattal. A megfelelő benzil-alkoholt foszfor-tribromiddal is reakcióba vihetjük olyan (VII) általános képletű vegyület előállítására, amelyben Hal jelentése brómatom.

Az olyan (VII) általános képletű vegyületeket, amelyekben Hal jelentése jódatom, a Hal helyén klóratomot tartalmazó (VII) általános képletű vegyületekből nátrium-jodiddal kaphatjuk oldószerben, például acetonban vagy bután-2-onban.

A Hal helyén klóratomot tartalmazó (VII) általános képletű vegyületeket például tionil-kloridból és egy megfelelő benzil-alkoholból állíthatjuk elő.

A (III) általános képletű kiindulási aminvegyületek ismertek vagy ismert eljárásokkal, különösen az EP-A-868 420 számú európai közrebecsátási iratban leírt módon előállíthatók.

Az (1S)-endo-1,3,3-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-il-amint a *J. Am. Chem. Soc.* 73, 3360 (1951) vagy a *J. Med. Chem.* 34, 1003-1010 (1991) irodalmi helyen ismertetett eljárással kaphatjuk. A biciklo[3.2.1]joktán-3-il-amint H. Maskill és munkatársai módszerével állítjuk elő [*J. Chem. Soc. Perkin Trans II*, 1369 (1984)].

A találmány szerinti eljárással kapott (I) általános képletű vegyületet a szokásos módszerekkel szabad bázis vagy só vagy szolvát formájában különítjük el.

Az (I) általános képletű vegyületet elkülöníthetjük egy sója, például hidrokloridja vagy oxalátja alakjában; ebben az esetben a szabad bázist úgy kaphatjuk, hogy az említett sót szervetlen vagy szerves bázissal, például nátrium- vagy ammónium-hidroxiddal, trietil-aminnal vagy egy alkálifém-karbonáttal vagy -hidrogén-karbonáttal, például nátrium- vagy kálium-karbonáttal vagy -hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, és egy másik sóvá, például metánszulfonáttá, fumaráttá vagy 2-naftalinszulfonáttá alakítjuk.

Amikor az (I) általános képletű vegyületet szabad bázis formájában kapjuk, a sóvá alakítást úgy valósítjuk meg, hogy a kiválasztott savval szerves oldószerben reagáltatjuk. A reagáltatást úgy végezzük, hogy a szabad bázist például egy éterben, így dietil-éterben vagy acetonban feloldjuk, és a savnak ugyanazzal az oldószerrel készült oldatát adjuk hozzá, így a megfelelő sót kapjuk, amelyet a szokásos módszerekkel elkülönítünk.

Az (I) általános képletű vegyületek nagyon jó *in vitro* affinitást mutatnak a kannabinoid CB₂ receptorok iránt a Devane és munkatársai által leírt [*Mol. Pharmacol.*, 34, 605-613 (1988)] kísérleti körülmények között.

Közelebbről a találmány szerinti vegyületek szabad bázisként vagy valamely gyógyászati lag elfogadható sójuk alakjában hatékony és szelektív kannabinoid CB₂ receptor antagonisták, amelyek Ki-értéke 5×10^{-7} M-nál kisebb. A vegyületek legalább tízszer aktívabbak a CB₂ receptorokon, mint a CB₁ receptorokon, és hatásosak orális adagolást követően.

A vegyületek antagonista természetét az adenilát-cikláz-gátlási modellekben [M. Rinaldi-Carmona et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 278, 871-878 (1996)] forskolin alkalmazása esetén kapott eredmények mutatják.

Az (I) általános képletű vegyületek toxicitása kompatibilis a gyógyszerként való alkalmazásukkal.

A találmány egy további tárgya az (I) általános képletű vegyületeknek vagy gyógyászati lag elfogadható

sóiknak vagy szolvátjaiknak alkalmazása olyan betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerek előállítására, amely betegségekben a kannabinoid CB₂ receptorok szerepet játszanak.

5 Az (I) általános képletű vegyületek és adott esetben gyógyászati lag elfogadható sóik olyan patológiáknak, amelyekben az immunrendszer sejteinek szerepe van, vagy az immunrendszer rendellenességeinek a kezelésére használhatók, ilyen például az AIDS, az autoimmun betegségek, a szervátültetéssel kapcsolatos betegségek, fertőzőes betegségek, allergiás betegségek, a gyomor-bél rendszer betegségei, például a Crohn-betegség, gyulladásos bélbetegség; az autoimmun betegségek közül közelebbről a következőket említhetjük: szisztémás lupus erythematosus, a kötőszövet betegségei vagy kollagénbetegség, Sjögren-tünetegyüttes, ízületmerevedéses csigolyagyulladás, reaktív ízületgyulladás, reumaszerű ízületgyulladás, differenciálatlan csigolyaízület-gyulladás, Behcet-betegség, autoimmun hemolitikus anémia, sclerosis multiplex, pszoriázis. A kezelendő allergiás betegség lehet esetleg azonnali vagy késői típusú túlérzékenység, például asztma. A vegyületek és lehetséges gyógyászati lag elfogadható sóik érgyulladás, parazitafertőzések, vírusos fertőzések, bakteriális fertőzések, amiloidózis, a limfomatopoiitikus rendszer vonalait érintő betegségek kezelésére is használhatók lehetnek.

30 A találmány szerinti vegyületek gyulladáscsökkentő szerként, ízületgyulladás elleni szerként, fájdalomcsillapítóként, rákellenes szerek által kiváltott szédülés, émelygés, hányás megelőzésére, diabétesz kezelésében és szembetegségek, például magas vérnyomás vagy glaukóma kezelésére is alkalmazhatók.

35 A találmány szerinti vegyületek ezen túlmenően a központi vagy perifériás idegrendszer bizonyos betegségeinek, így például az epilepszia, pszichotikus rendellenességek, Alzheimer-betegség, Parkinson-betegség, Tourette-betegség, Huntington-kór, valamint bizonyos rákok kezelésében is használhatók lehetnek.

40 A fentieknek megfelelően a találmány további tárgya eljárás a fenti betegségek kezelésére, amely során egy ilyen kezelést igénylő betegnek egy (I) általános képletű vegyületnek vagy egy gyógyászati lag elfogadható sójának hatékony mennyiségét adagoljuk.

45 A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületeknek jelzetlen vagy radiojelzett formában gyógyászati eszközként való alkalmazására is emberekben vagy állatokban a perifériás kannabinoid CB₂ receptorok kimutatására vagy jelölésére.

50 A találmány szerinti vegyületeket általában dózisegységként adagoljuk.

55 Az említett dózisegységeket előnyösen gyógyászati készítmények alakjában állítjuk elő, amelyek a hatásos komponens gyógyszerészeti excipiensekkel alkotott keverék formájában tartalmazzák.

60 Ily módon a találmány a továbbiakban gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati lag elfogadható sóját vagy szolvátját tartalmazzák. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket

és gyógyászati lag elfogadható sóikat vagy szolvátjait napi 0,01–100 mg/kg mennyiségben, előnyösen napi 0,1–50 mg/kg mennyiségben alkalmazhatjuk a kezelt emlős testtömegére vonatkoztatva. Emberekben a dózis napi 0,5 és 4000 mg között, előnyösen 2 és 1000 mg között változhat a kezelt egyed korától, vagy a kezelés típusától, azaz attól függően, hogy a kezelés célja megelőzés vagy gyógyítás. Noha ezek a dózisok az átlagos helyzetekre adott példák, lehetnek speciális esetek, ahol nagyobb vagy kisebb dózisok a megfelelőek, az ilyen dózisok is a találmány körébe tartoznak. A szokásos gyakorlatnak megfelelően az egyes betegek számára megfelelő dózist az orvos határozza meg az adagolás módjának, a beteg testtömegének és válaszreakciójának figyelembevételével.

A találmány szerinti orálisan, szublingválisan, inhalálás révén, szubkután, intramuszkulárisan, intravénásan, transzdermálisan, lokálisan vagy rektálisan adagolható gyógyászati készítményekben a hatóanyagot adagolási egység formában, hagyományos gyógyszerészeti hordozókkal alkotott keverék formájában adjuk be az állatoknak és az embereknek. Az adagolásra megfelelő egységformák az orálisan adagolható tabletták, zselatinkapszulák, porok, szemcsék és orális oldatok vagy szuszpenziók, a szublingvális vagy bukkális adagolásra alkalmas formák, az aeroszolok, a topikális adagolási formák, az implantátumok, a szubkután, intramuszkuláris, intravénás, intranazális vagy intraokuláris adagolási formák és a rektálisan adagolható formák.

A jelen találmány szerinti gyógyászati készítményekben a hatóanyagot általában dózisegységekként formuláljuk, amelyek 0,1–1000 mg, előnyösen 0,5–500 mg, különösen 1–200 mg hatóanyagot tartalmaznak napi adagolásra alkalmas dózisegységként.

Amikor a szilárd készítményt tablettá formában állítjuk elő, úgy járhatunk el, hogy a mikronizált vagy nem mikronizált hatóanyaghoz egy nedvesítőszerrel, például nátrium-lauril-szulfátot adunk, és a kapott keveréket gyógyszerészeti vívőanyaggal, például szilícium-dioxiddal, zselatinnal, keményítővel, laktózzal, magnézium-sztearáttal, talkummal, arabmégzával vagy hasonlókval összekeverjük. A tablettákat szacharózzal, különféle polimerekkel vagy más megfelelő anyagokkal bevonhatjuk, vagy más esetben olyan kezelésnek vetjük alá, hogy nyújtott vagy késleltetett hatásúak legyenek, és a hatóanyag előre meghatározott mennyiségét folyamatosan adják le.

Zselatinkapszula formájú készítményt úgy kapunk, hogy a hatóanyagot hígítószerrel, például glikollal vagy egy glicerín-észterrel keverjük, és a kapott keveréket lágy- vagy keményzselatin-kapszulákba foglaljuk.

A szirup vagy elixír formájú készítmény a hatóanyagot édesítőszerrel, előnyösen kalóriamentes édesítőszerrel, metil-parabén és propil-parabén antiszeptikummal, valamint ízesítőszerrel és egy megfelelő színezőanyaggal együtt tartalmazza.

A vízben diszpergálható porok vagy szemcsék a hatóanyagot diszpergálószerrel, nedvesítőszerrel vagy szuszpendálószerrel, például poli(vinil-pirrolid-

on)-nal és édesítőszerrel vagy ízjavítókkal együtt tartalmazhatják.

Rektális adagolásra kúpokat használunk, melyeket a végbélhőmérsékleten megolvadó kötőanyagokkal, például kakaóvajjal vagy polietilénlikollokkal állítunk elő.

Parenterális, intranazális vagy intraokuláris adagolásra vizes szuszpenziókat, izotóniás sóoldatokat vagy steril és injektálható oldatokat használunk, amelyek farmakológiailag kompatibilis diszpergálószerrel és/vagy szolubilizálószerrel, például propilénlikolt vagy polietilénlikolt foglalnak magukban.

Egy intravénásan injektálható vizes oldat elkészítéséhez társoldószerrel, például egy alkoholt, így etanolt, vagy egy glikolt, például polietilénlikolt vagy propilénlikolt, és egy hidrofíl felületaktív anyagot, így Tween® 80-at használhatunk. Az intramuszkulárisan injektálható olajos oldatok előállításához a hatóanyagot egy trigliceriddel vagy egy glicerín-észterrel szolubilizálhatjuk.

Helyi adagolásra krémekeket, kenőcsöket vagy géleket használhatunk.

Transzdermális adagolásra többrétegű formában készült vagy tartályokat magukban foglaló tapaszokat alkalmazhatunk, amely tartályok a hatóanyagot például alkoholos oldat formájában tartalmazzák.

Inhalálás révén való adagolásra aeroszolt használunk, amely például szorbitán-trioleátot vagy olajsavat, ezen túlmenően triklór-fluor-metánt, diklór-fluor-metánt, diklór-tetrafluor-etánt vagy bármilyen más biológiailag kompatibilis hajtógázt foglal magában; olyan rendszert is alkalmazhatunk, amely a hatóanyagot önmagában vagy excipiensekkel kombinálva porított formában tartalmazza.

A hatóanyagot mikrokapszulák vagy mikrogömbök alakjában is formulálhatjuk, adott esetben egy vagy több hordozó- vagy adalék anyaggal együtt.

A hatóanyagot ciklodextrinnel, például α -, β - vagy γ -ciklodextrinnel, 2-hidroxi-propil- β -ciklodextrinnel vagy metil- β -ciklodextrinnel alkotott komplex formájában is előállíthatjuk.

A krónikus kezelések esetében használható nyújtott hatóanyag-leadású formák közül az implantátumokat alkalmazhatjuk. Ezeket olajos szuszpenzió vagy izotóniás közegben mikrogömbök szuszpenziójaként állíthatjuk elő.

Előállítás

1.1 előállítás

6-Klór-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-karbonsav-etil-észter

(VI): $X=CH_2-$, $g_4=Cl$

A) (5-Klór-1-oxido-indán-2-il)-oxo-ecetsav-lítiumsó-etil-észter

140 ml dietil-éterben -60 °C-on 4,42 g LiHMDS-ből oldatot készítünk, amelyhez 4,0 g 5-klór-indán-1-on 10 ml dietil-éterrel készült oldatát csepegtetjük. Az elegyet 30 percig keverjük, miközben a hőmérséklete -30 °C-ra emelkedik, ezután 3,6 ml etil-oxalátot adunk hozzá. Az elegyet 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, a kivált sárga csapadékot kiszűrjük, vízzel mos-

suk és vákuumban szárítjuk. Ily módon 6,42 g várt vegyületet kapunk.

B) 6-Klór-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-karbonsav-etil-észter

3 g előző lépésben kapott vegyület 20 ml ecetsavval készült és jégfürdőben hűtött oldatához 0,56 ml hidrazinhidrátot adunk. Az elegyet 18 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd 100 ml jéghideg vízbe öntjük. Ezután szűrjük, a kiszűrt anyagot vízzel mossuk, majd vákuumban szárítjuk, így 2,62 g várt vegyületet kapunk, amely 190 °C-on olvad.

NMR: 1,25 ppm (t, 3H); 3,70 ppm (s, 2H); 4,25 ppm (q, 2H); 7,25–7,65 ppm (m, 3H); 13,80 ppm (s, 1H).

1.2 előállítás

6-Klór-7-metil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-karbonsav-etil-észter

(VI): X=–CH₂–, g₃=CH₃, g₄=Cl

A) 3-Klór-1-(4-klór-3-metil-fenil)-propán-1-on

23,43 ml 2-klór-toluol, 26,6 g 3-klór-propionil-klorid és 25 ml szén-diszulfid elegyéhez 45 perc alatt 32 g alumínium-klorid és 125 ml szén-diszulfid elegyét adjuk. 3 órás szobahőmérsékleten végzett keverés után az oldószert lepároljuk, és a maradékhoz 1 liter vizet adunk. A reakcióközeget dietil-éterrel, majd benzollal extraháljuk, a szerves fázist telített vizes nátrium-karbonát-oldattal és vízzel mossuk. Ezután nátrium-szul-

fáton szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot szilikagél oszlopon etil-acetát és ciklohexán 5:95 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. 27,25 g várt vegyületet kapunk.

5 NMR: 2,4 ppm (s, 3H); 3,6 ppm (t, 2H); 3,9 ppm (t, 2H); 7,6 ppm (m, 1H); 7,8 ppm (m, 1H); 8 ppm (m, 1H).

B) 5-Klór-6-metil-indanon

30,67 g előző lépésben előállított vegyülethez lassan, élénk keverés közben 250 ml tömény kénsavat adunk. Az elegyet 1 órán át 90 °C-on melegítjük, majd jégre öntjük és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen etil-acetát és ciklohexán 5:95 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. 1,8 g várt vegyületet kapunk.

15 NMR: 2,3 ppm (s, 3H); 2,5–2,6 ppm (m, 2H); 2,9–3 ppm (m, 2H); 7,5 ppm (s, 1H); 7,6 ppm (s, 1H).

C) 6-Klór-7-metil-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-karbonsav-etil-észter

Az 1.1 előállítás A) és B) lépésében leírt eljárást követjük, így a várt vegyületet állítjuk elő.

20 NMR: 1,2 ppm (t, 3H); 2,3 ppm (s, 3H); 3,6 ppm (s, 2H); 4,2 ppm (q, 2H); 7,4 ppm (s, 1H); 7,5 ppm (s, 1H); 13,7 ppm (s, 1H).

25 Az 1.1 előállítás szerinti eljárással az 1. táblázatban felsorolt vegyületeket állítjuk elő.

1. táblázat
(VI) általános képletű vegyületek

Előállítás	X	g ₂	g ₃	g ₄	g ₅	Olvadáspont °C
1.3	CH ₂	H	H	Br	H	NMR: 1,4 ppm (t, 3H); 3,8 ppm (s, 2H); 4,4 ppm (q, 2H); 7,6–7,8 ppm (m, 2H); 7,9 ppm (s, 1H) 13,9 ppm (s, 1H)
1.4	CH ₂ -CH ₂	H	H	Cl	H	170 °C

2.1 előállítás

1-(2,4-Diklór-benzil)-6-klór-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-karbonsav

(II): X=–CH₂–; g₄=w₂=w₄=Cl

A) 1-(2,4-Diklór-benzil)-6-klór-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-karbonsav-etil-észter

2,48 g 1. előállításban kapott vegyületet 50 ml toluolban szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz 0,45 g 60%-os olajos nátrium-hidridet adunk 3 részletben, majd az elegyet 1 órán át 65 °C-on melegítjük. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, 1,38 ml 2,4-diklór-benzil-kloridot adunk hozzá, és további 44 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az elegyhez 100 ml telített ammónium-klorid-oldatot adunk, a közeget szűrjük, majd a szerves fázist vákuumban bepároljuk. A maradékhoz hozzáadjuk a csapadékot, és etil-acetáttal eldolgozzuk. Ezután az elegyet szűrjük, a szilárd

45 anyagot etil-acetáttal mossuk, majd vákuumban szárítjuk, így 3,00 g várt vegyületet kapunk, amely 168 °C-on olvad.

B) 1-(2,4-Diklór-benzil)-6-klór-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-karbonsav

50 2,97 g előző lépésben kapott vegyülethez 60 ml metanolt, majd 10 ml vízben oldott 1,01 g kálium-hidroxidot adunk, és az elegyet 4 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután 200 ml jéghideg víz és 20 ml 10%-os sósav elegyébe öntjük. A képződött elegyet szűrjük, a kiszűrt anyagot vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk, így 2,50 g várt vegyületet kapunk, olvadáspont >260 °C.

55 NMR: 3,75 ppm (s, 2H); 5,80 ppm (s, 2H); 7,05 ppm (d, 1H); 7,30–7,80 ppm (m, 5H).

60 A 2.1 előállításban leírt eljárást követve a 2. táblázatban felsorolt vegyületeket állítjuk elő.

2. táblázat
(II) általános képletű vegyületek

Előállítás	X	g ₃	g ₄	w ₂	w ₃	w ₄	NMR/Olvadáspont °C
2.2	-CH ₂ -	H	Cl	H	Cl	CH ₃	2,2 ppm: s: 3H; 3,8 ppm: s: 2H; 5,7 ppm: s: 2H; 7–7,8 ppm: m: 6H; 12,4–13 ppm: m: 1H
2.3	CH ₂	H	Br	H	H	CH ₃	2,2 ppm: s: 3H; 3,6 ppm: s: 2H; 5,5 ppm: s: 2H; 7 ppm: s: 4H; 7,4 ppm: s: 2H; 7,7 ppm: s: 1H
2.4	CH ₂	H	Br	H	Cl	Cl	3,7 ppm: s: 2H; 5,7 ppm: s: 2H; 7,2–7,3 ppm: dd: 1H; 7,5–7,7 ppm: m: 4H; 7,8 ppm: s: 1H
2.5	CH ₂	H	Br	Cl	H	Cl	3,7 ppm: s: 2H; 4–5 ppm: m: 1H; 5,6 ppm: s: 2H; 6,9 ppm: d: 1H; 7,2–7,4 ppm: dd: 1H; 7,7 ppm: s: 1H; 7,8 ppm: s: 1H
2.6	CH ₂	CH ₃	Cl	H	Cl	Cl	2,4 ppm: s: 3H; 3,8 ppm: s: 2H; 4,2–4,4 ppm: m: 1H; 5,8 ppm: s: 2H; 7,3 ppm: d: 1H; 7,7 ppm: t: 1H; 7,9 ppm: d: 1H
2.7	CH ₂ -CH ₂	H	Cl	Cl	H	Cl	2,90 ppm: s: 2H; 5,70 ppm: s: 2H; 6,65 ppm: d: 1H; 7,20–7,70 ppm: m: 4H
2.8	CH ₂	H	Br	H	H	Cl	276 °C
2.9	CH ₂	H	Br	H	H	CF ₃	263 °C
2.10	CH ₂ -CH ₂	H	Ome	H	Cl	Cl	221 °C

3. előállítás

7,7-Dimetil-biciklo[4.1.0]hept-3-il-amin-hidroklorid

A) 7,7-Dimetil-biciklo[4.1.0]heptán-3-on-oxim

5 g 7,7-dimetil-biciklo[4.1.0]hept-3-ont 25 ml metanolban és 18 ml kloroformban oldunk, és az oldathoz 3,77 g hidroxil-amint és 100 ml vízben oldott 5,9 g nátrium-acetátot adunk. Az elegyet 56 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd lehűtjük. Ezután dietil-éterrel extraháljuk, az éteres fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és szárazra pároljuk. A visszamaradó 6,56 g olajos terméket ebben a formában használjuk fel a következő lépésben.

B) 7,7-Dimetil-biciklo[4.1.0]hept-3-il-amin-hidroklorid

Az előző lépésben kapott 6,5 g terméket 150 ml etanolban oldjuk, és az elegyet hidrogénbombába helyezzük. 3 ml kloroformot és 1,5 g platina-oxidot adunk hozzá, és 72 órán át 7,8 bar nyomáson hidrogénatmoszféra alatt tartjuk. Ezt követően celiten át szűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot dietil-éterben felvesszük, leszívátjuk és vákuumban szárítjuk. Ily módon 3,37 g várt vegyületet kapunk.

NMR: 0,95 ppm (s, 3H); 1,10 ppm (s, 3H); 1,50–2,30 ppm (m, 8H); 3,40–3,55 ppm (m, 1H); 8,00 ppm (s, 2H).

1. példa

N-[(1S)-1,3,3-Trimetil-biciklo[2.2.1]hept-2-endo-il-6-klór-1-(2,4-diklór-benzil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-karboxamid
(I), X=-CH₂-; g₄=w₂=w₄=Cl, R1=1,3,3-trimetil-biciklo[2.2.1]hept-2-endo-il-csoport

A) 1-(2,4-Diklór-benzil)-6-klór-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-karbonsav-klorid

2,45 g 2.1 előállításban kapott vegyület, 35 ml toluol és 1,36 ml tionil-klorid elegyét 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután az oldószert vákuumban lepároljuk, és a maradékot 30 ml toluolban felvesszük, majd ismét (két alkalommal) szárazra pároljuk. 2,59 g várt vegyületet kapunk.

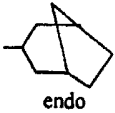
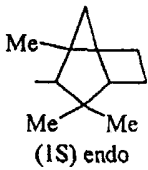
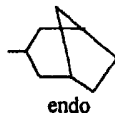
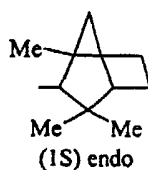
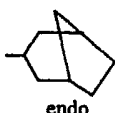
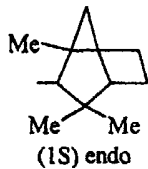
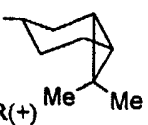
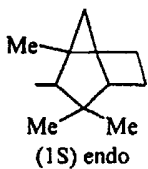
B) N-[(1S)-1,3,3-Trimetil-biciklo[2.2.1]hept-2-endo-il-6-klór-1-(2,4-diklór-benzil)-1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazol-3-karboxamid

0,37 g (1S)-endo-1,3,3-trimetil-biciklo[2.2.1]hept-2-il-amin és 0,55 ml trietil-amin 20 ml diklór-metánnal készült és 0 °C-ra hűtött oldatához 0,80 g előző lépésben kapott vegyület 20 ml diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük. Az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 100 ml jég hideg vízbe öntjük. Az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, majd az oldószert lepároljuk. A maradékot szilikagélen etil-acetát és toluol 1:9 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. Az elkülönített vegyület izopropil-éterből kristályosodik, így 0,46 g 157 °C-on olvadó terméket kapunk.

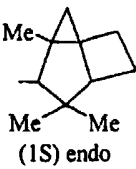
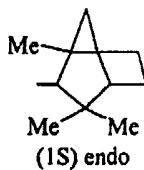
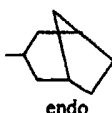
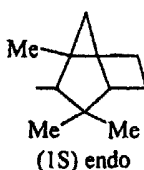
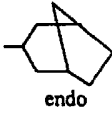
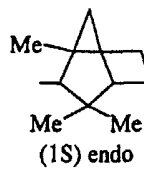
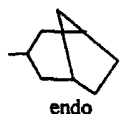
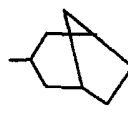
55 NMR: 0,75 ppm (s, 3H); 1,00–1,75 ppm (m, 13H); 3,65 ppm (d, 1H); 3,80 ppm (s, 2H); 5,80 ppm (s, 2H); 6,90–7,10 ppm (m, 2H); 7,35–7,45 ppm (m, 2H); 7,55–7,70 ppm (m, 3H).

Az 1. példa szerinti eljárást követve a 3. táblázatban felsorolt vegyületeket állítjuk elő.

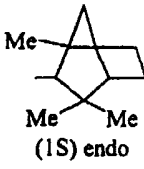
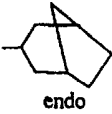
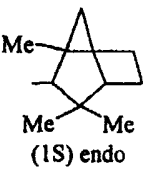
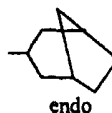
3. táblázat
(I) általános képletű vegyületek

Példák	X	g ₃	g ₄	w ₂	w ₃	w ₄	R ₁	α _D	Olva- dáspon
2.	CH ₂	H	Cl	Cl	H	Cl	 endo		197
3.	CH ₂	H	Cl	H	Cl	Cl	 Me Me Me (1S) endo	-6,9 (c=1, MeOH)	158
4.	CH ₂	H	Cl	H	Cl	Cl	 endo		93
5.	CH ₂	H	Cl	H	Cl	CH ₃	 Me Me Me (1S) endo	-9,6 (c=1; MeOH)	78-83
6.	CH ₂	H	Cl	H	Cl	CH ₃	 endo		74-78
7.	CH ₂	H	Br	H	H	CH ₃	 Me Me Me (1S) endo	-14,2 (c=1, EtOH)	78
8.	CH ₂	H	Br	H	H	CH ₃	 R(+) Me Me	-18,3 (c=1, EtOH)	105
9.	CH ₂	H	Br	H	Cl	Cl	 Me Me Me (1S) endo	-10,3 (c=1, EtOH)	149

3. táblázat (folytatás)

Példák	X	g ₃	g ₄	w ₂	w ₃	w ₄	R ₁	α _D	Olva- dáspon
10.	CH ₂	H	Br	Cl	H	Cl	 Me Me Me (1S) endo	-7,2 (c=1, EtOH)	92
11.	CH ₂	CH ₃	Cl	H	Cl	Cl	 Me Me Me (1S) endo	-7,3 (c=1, EtOH)	100
12.	CH ₂	CH ₃	Cl	H	Cl	Cl	 endo		90
13.	CH ₂ -CH ₂	H	Cl	Cl	H	Cl	 Me Me Me (1S) endo	-1,2 (c=1, EtOH)	97
14.	CH ₂ -CH ₂	H	OMe	H	Cl	Cl	 endo		172
15.	CH ₂ -CH ₂	H	OMe	H	Cl	Cl	 Me Me Me (1S) endo	-8,1 (c=1; CHCl ₃)	104
16.	CH ₂	H	Br	Cl	H	Cl	 endo		190
17.	CH ₂	H	Br	Cl	H	Cl	 exo		196

3. táblázat (folytatás)

Példák	X	g ₃	g ₄	w ₂	w ₃	w ₄	R ₁	α _D	Olva- dáspon
18.	CH ₂	H	Br	H	H	Cl		-8,8 (c=1; MeOH)	82
19.	CH ₂	H	Br	H	H	Cl			181
20.	CH ₂	H	Br	H	H	CF ₃		-5,9 (c=1; MeOH)	85
21.	CH ₂	H	Br	H	H	CF ₃			87

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület, a képletben
 – X– jelentése $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport;
 – n értéke 1 vagy 2;
 – g₂, g₃, g₄, g₅, w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ azonos vagy eltérő, és jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, 1–4 szénatomos alkil-tio- vagy nitrocsoport;
 – R₁ jelentése nem aromás 3–15 szénatomos karbociklusos csoport, amely helyettesítetlen vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal egyszeresen vagy többszörösen helyettesített;
 valamint a vegyület sói és szolvátjai.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben g₂, g₅, w₅, w₆ jelentése hidrogénatom.
3. A 2. igénypont szerinti vegyület, amelyben w₂, w₃ és w₄ jelentése klóratom vagy metilcsoport, és g₃ és g₄ jelentése klóratom, brómatom vagy metilcsoport.
4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben R₁ jelentése 1,3,3-trimetil-biciklo[2.2.1]hept-2-il-, biciklo[3.2.1]okt-3-il-,

7,7-dimetil-biciklo[4.1.0]hept-3-il-karbociklusos csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben X jelentése $-CH_2-$ csoport.

6. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű sav funkciós származékát, a képletben X– és g₂, g₃, g₄, g₅, w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ jelentése az 1. igénypontban az (I) általános képletre meghatározott, egy NH₂R₁ (III) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben R₁ jelentése az 1. igénypontban meghatározott.

7. (II) általános képletű sav, a képletben g₂, g₃, g₄, g₅, w₂, w₃, w₄, w₅, w₆ jelentése az 1. igénypontban meghatározott; és a vegyület funkciós származékai.

8. A 7. igénypont szerinti vegyület, ahol a funkciós származék a savklorid, a savanhidrid, egy vegyes anhidrid, egy 1–4 szénatomos alkil-észter, ahol az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú, egy aktivált észter, például p-nitro-fenil-észter, vagy a szabad sav N,N-diciklohexil-karbodiimiddel vagy benzotriazol-N-oxo-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-hexafluor-foszfáttal aktivált formában.

9. A 8. igénypont szerinti vegyület, amely a savklorid vagy egy 1–4 szénatomos alkil-észter.

10. Gyógyászati készítmény, amely egy, az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

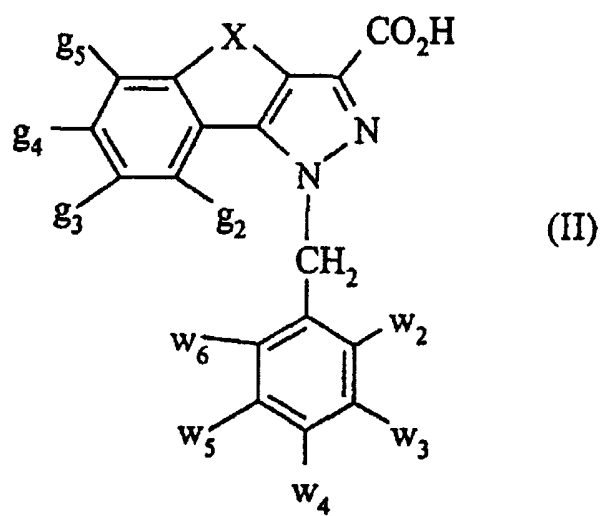
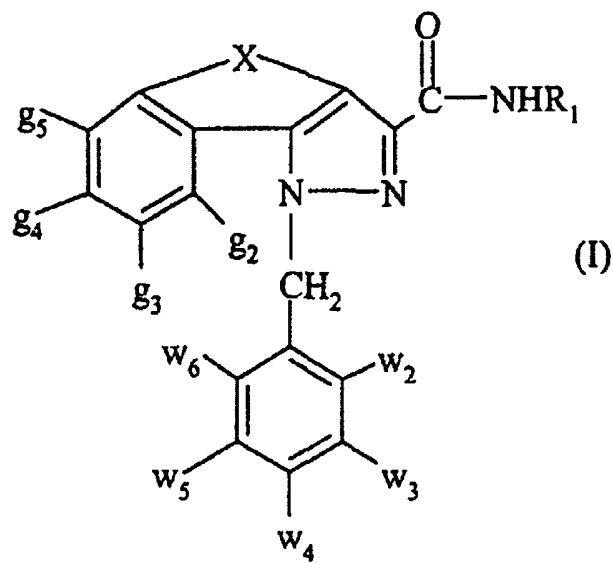
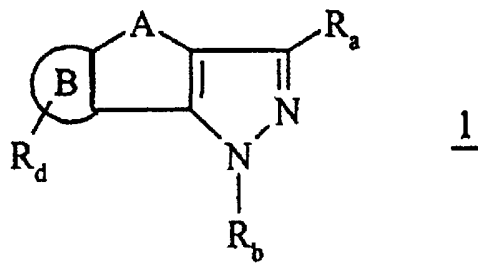
11. A 10. igénypont szerinti gyógyászati készítmény dózisegység formában.

12. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása olyan betegségek kezelésére alkalmas

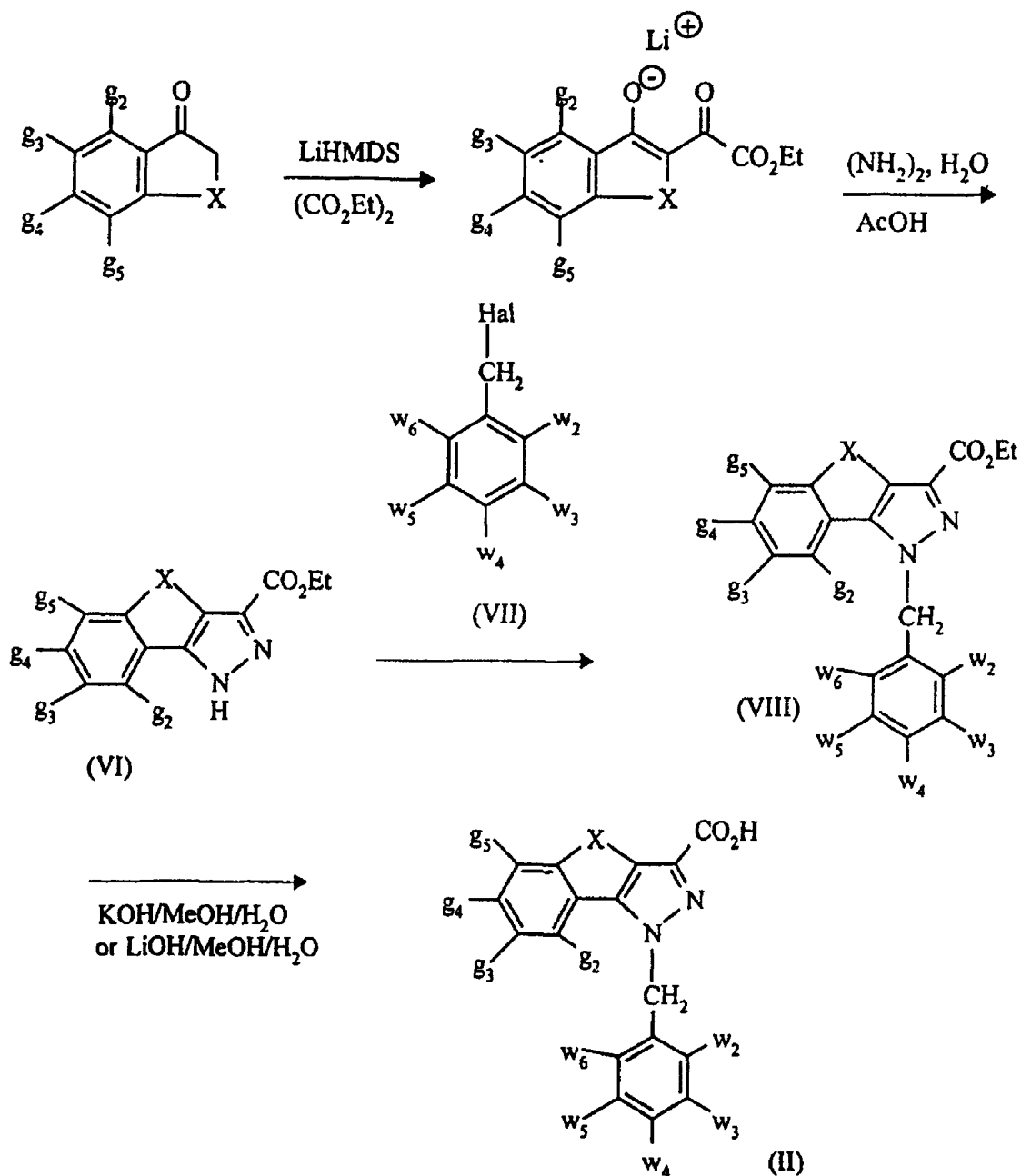
gyógyszer előállítására, amelyekben kannabinoid CB₂ receptorok szerepet játszanak.

13. A 12. igénypont szerinti alkalmazás immun-rendellenességek kezelésére.

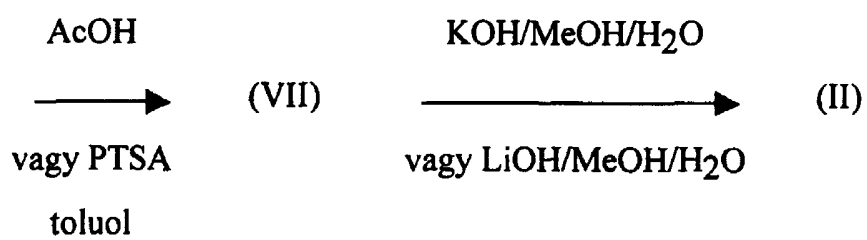
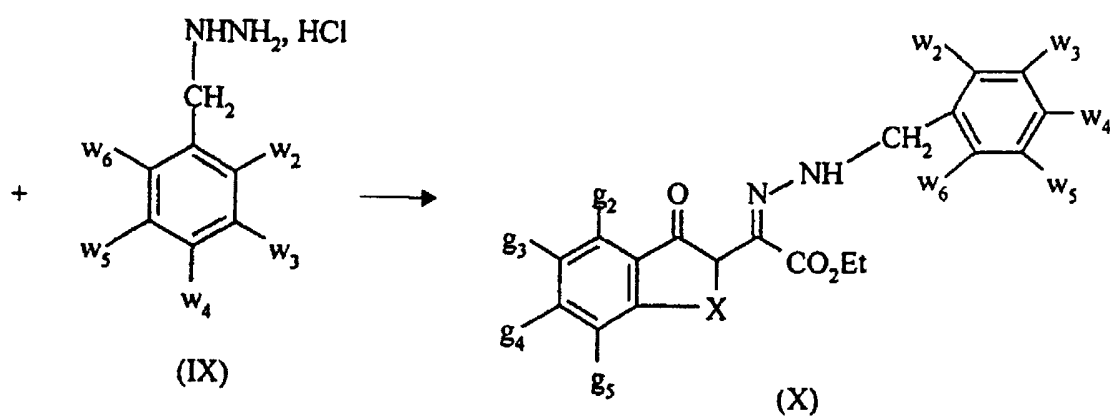
14. A 12. igénypont szerinti alkalmazás gyulladáscsökkentő szerként.

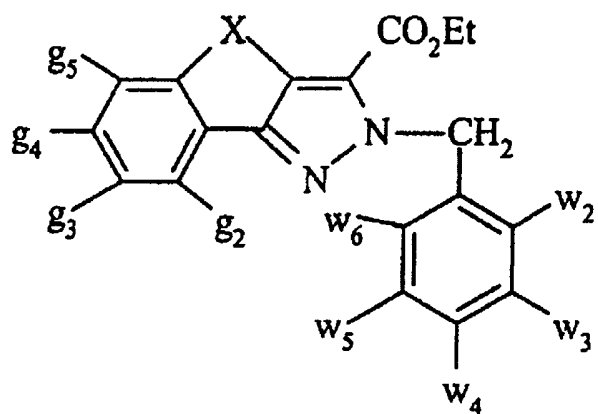


1. reakcióvázlat

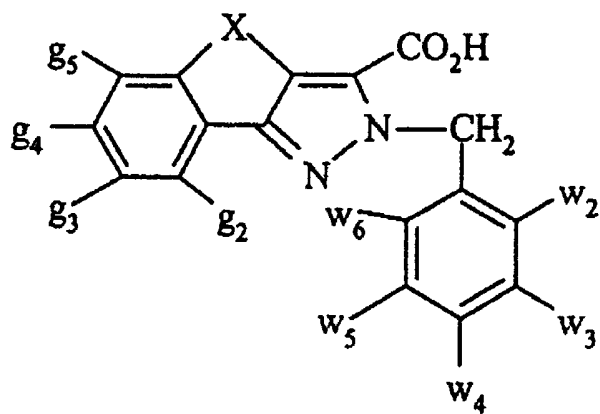


2. reakcióvázlat





(XI)



(XII)