

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
186 180

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl. 4:
C 07 D 471/14

(22) A bejelentés napja: 82. 12. 02. (21) 3874/82
A bejelentés elsőbbsége:
(33) FR
(32) 81. 12. 03.
(31) (81 22643)

(41) (42) Közzététel napja: 83. 10. 28.
(45) A leírás megjelent: 88. 11.30.

Feltaláló(k): (72)
BERTIN Jean. vegyész. Clamart.
FROST Jonathan. vegyész. Cachan. FR

Szabadalmas: (73)
Synthelabo SA. Párizs. FR

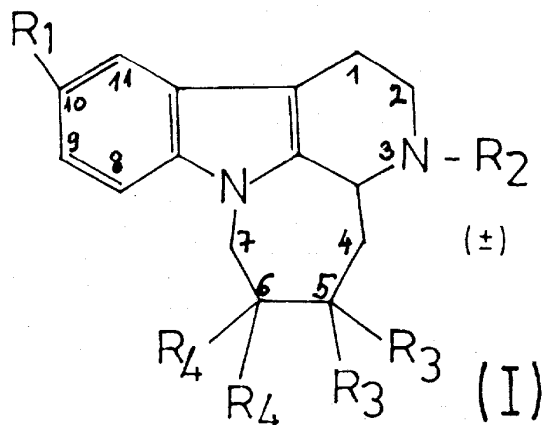
(54) ELJÁRÁS 3,7A-DIAZA-CIKLOHEPTA[J, K]FLUORÉN-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYENEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány a farmakológiailag hatásos, I általános képletű 3,7a-disza-ciklohepta [j,k] fluorének előállítására vonatkozik.

Az I általános képletben

- R₁ hidrogénatomot, klóratomot vagy metilcsoportot.
R₂ hidrogénatomot, metil- vagy benzilcsoportot.
R₃ és R₄ egyaránt egy-egy hidrogénatomot, vagy metilcsoportot és R₄ hidrogénatomot, vagy
R₃ hidrogénatomot és R₄ metilcsoportot jelent.



A találmány új 3,7a-diaza-ciklohepta [j, k] fluo-
rén-származékok és az ezeket tartalmazó gyógy-
szerkészítmények előállítására vonatkozik.

A találmány szerinti eljárással előállított I általá-
nos képletű vegyületekben

R₁ jelentése hidrogén- vagy klóratom, illet-
ve metoxicsoport.

R₂ jelentése hidrogénatom, metil- vagy
benzilcsoport, és

R₃ és R₄ mindegyike hidrogénatomot, vagy
R₃ metilcsoportot és R₄ hidrogénatomot,
vagy

R₃ hidrogénatomot és R₄ metilcsoportot
jelent.

A találmány szerinti vegyületeket racemátok és
enantiomerek formájában kapjuk. Az I általános
képletű vegyületek savakkal alkotott gyógyászati-
ban elfogadható savaddíciós sói ugyancsak a talá-
lmány tárgyát képezik.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyü-
letek közül előnyösek azok, amelyek I általános
képletében R₁, R₂, R₃ és R₄ mindegyike hidrogén-
atomot jelent.

A találmány szerinti vegyületeket az I. reakció-
egyenlet szerint állíthatjuk elő. Ennek során a II
általános képletű kiindulási vegyületet lítium-alu-
mínium-hidrid és alumínium-klorid elegyével elő-
nyösen 1 mól II általános képletű vegyületet 2 mól
alumínium-kloriddal és 3 mól lítium-alumínium-
hidriddel redukáljuk az I általános képletű vegyü-
letté. Ha olyan I általános képletű vegyületet
akarunk előállítani, ahol R₂ hidrogénatomot jel-
ent, úgy olyan vegyület katalitikus hidrogénezésé-
vel történő debenzilezése útján állíthatjuk elő,
amelynek II általános képletében R₂ benzilcsoport-
ot jelent.

Azoknak a kiindulási vegyületeknek az előállítá-
si eljárása, amelyekben R₁, R₃ és R₄ egy-egy
hidrogénatomot képvisel és R₂ jelentése többek
között hidrogénatom, metil- vagy benzilcsoport,
megtalálhatók a 2 442 230 számú francia szabadal-
mi leírásban. A többi kiindulási vegyület a
81 226 42 számú szabadalmi bejelentésben szere-
pel.

A következő példák a találmány szerinti vegyü-
letek előállítását mutatják be.

Az elemzések, valamint az IR- és NMR-vizsgálá-
tok adatai alátámasztják a vegyületek szerkezetét.

1. példa

3-Benzil-1,2,3,3a,4,5,6,7-oktahidro-3,7a-diaza-
ciklohepta[j,k]fluorén

10 ml tetrahydrofuranba beadagolunk 0.265 g
alumíniumkloridot, majd hozzáadunk 0.114 g líti-

um-alumínium-hidridet, továbbá kis adagokban
0.33 g 3-benzil-7-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,7-oktahidro-
-3,7a-diaza-ciklohepta[j,k]fluorént. Az elegyet
szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, ezután
hozzáadunk 1.5 ml tömény nátrium-karbonát-ol-
datot, ezt követően pedig etil-acetátot. A kapott
elegyet szűrjük, a csapadékot dekantáljuk, vízzel
mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk,
végül szárazra bepároljuk. Az így kapott terméket
izopropil-éterből átkristályosítjuk. 0.150 g kristá-
lyos terméket kapunk, amelynek olvadáspontja
104–105 °C.

2. példa

1,2,3,3a,4,5,6,7-Oktahidro-3,7a-diaza-ciklohep-
ta[j,k]fluorén és hidrogén-kloriddal alkotott sója

Az 1. példa szerint kapott vegyületből 1.5 g-ot
feloldunk 50 ml metanolban, majd ezt 10%-os
palládium/szén katalizátor és sósav jelenlétében
Parr-készülékben szobahőmérsékleten, 0.35 kPa
nyomáson hidrogénezzük.

A katalizátor kiszűrése után a reakcióelegyet
bepároljuk. Ezt követően a keletkezett hidroklori-
dot kiszűrjük, és metanolból átkristályosítjuk, és
0.92 g kristályos terméket kapunk, amelynek olva-
dásponjtja: 294–296 °C (bomlás közben).

3. példa

10-Klór-1,2,3,3a,4,5,6,7-oktahidro-3-7a-diaza-
ciklohepta[j,k]fluorén

Egy 100 ml-es háromnyakú lombikban, nitro-
génatmoszféra alatt lévő 25 ml tetrahydrofuranhoz
0.586 g alumínium-kloridot adunk, és 30 percen át
oldódásig keverjük. Azután 0.250 g lítium-alu-
mínium-hidridet adunk az oldathoz és folytatjuk a
keverést újabb 30 percig. Ezt követően apránként
beadagolunk 0.6 g 10-klór-7-oxo-1,2,3,3a,4,5,6,7-
oktahidro-3,7a-diaza-ciklohepta[j,k]fluorént és
keverés közben szobahőmérsékleten tartjuk az
oldatot 2 órán át, majd egy éjszakára állni hagyjuk.
Másnap óvatosan hozzáadunk 4 ml tömény nátri-
um-karbonát-oldatot, utána 30 ml vizet, és az így
kapott elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves
fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfá-
ton megszáritjuk, majd szárazra pároljuk. A ka-
pott olajat szilikagél-oszlopon kromatografáljuk,
az eluálást kloroform és metanol 90:100 arányú
elegyével végezzük. Az így összegyűjtött 0.200 g
olajos anyagot ezután pentánból kristályosítjuk.
A kristályok 94–96 °C-on olvadnak.

Az 1. táblázat az analóg módszerekkel kapott
további, I általános képletű vegyületeket mutatja
be.

Vegyület-sorszama	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Megjelenési forma	Olvadáspont. °C
1.	-H	-C ₆ H ₅ CH ₂ -	-H	-H	szabad bázis HCl	104-105 218-220
2.	-H	-H	-H	-H	HCl	294-296 (d)
3.	-Cl	-H	-H	-H	szabad bázis	94-96
4.	-Cl	-C ₆ H ₅ CH ₂	-H	-H	HCl	256-258
5.	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	HC-COOH HC-COOH	175
6.	-H	-C ₆ H ₅ CH ₂	-CH ₃	-H	HCl	195
7.	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	HC-COOH HC-COOH	198-199
8.	-H	-H	-CH ₃ -H		HC-COOH HC-COOH	180-181
9.	-H	-C ₆ H ₅ CH ₂	-H	-CH ₃	HC-COOH HC-COOH	196-198
10.	-H	-H	-H	-CH ₃	HC-COOH HC-COOH	186-187
11.	-CH ₃ O	-C ₆ H ₅ CH ₂	-H	-H	HC-COOH HC-COOH	168-170
12.	-CH ₃ O	-H	-H	-H	HCl	294-296

(d): bomlás közben

A találmány szerinti vegyületeket farmakológiai tesztnak vetjük alá, hogy megbizonyosodjunk gyógyászatban való használhatóságukról.

Akut toxicitás egerekben

A vegyületet növekvő mennyiségben adagoltuk a kísérleti állatoknak. A toxicitást a testsúlykilogrammhoz viszonyított, milligrammban mért adaggal fejezzük ki, amelyek adagolása esetén a kísérleti állatok egyes csoportjának fele életben maradt. Azt találtuk, hogy intraperitoneálisan adagolva a vegyületek LD₅₀ értéke 30 mg/kg és több mint 1000 mg/kg értékig orálisan adagolva pedig 100 mg/kg és több mint 1000 mg/kg értékig terjed.

Antianoxiás hatás

A találmány szerinti vegyületek intraperitoneálisan beadva meghosszabbítják az oxigénszegény atmoszférába helyezett egerek életét. (A kísérletet

45

olyan zárt térben valósítottuk meg, melyben egy vákuumszivattyú segítségével 30 másodperc alatt 2.5.10⁴ Pa mértékűre, azaz 190 mmHg-ra csökkentettük a nyomást.)

50

A vegyületek hatását a mg/kg mennyiséggel fejeztük ki, amely 100%-ban meghosszabbítja a kezelt állatok életét a kezeletlenekéhez képest (ED₁₀₀). A találmány szerinti vegyületek fenti ED₁₀₀ értéke 2.8 és 8.3 mg/kg közötti.

55

Egerekben végzett általános isémia-teszt

A kísérlet lefolyása a következő:

60

Telített magnézium-klorid-oldat 0,1 milliliterét a kísérleti állatok farokvénájába fecskendeztük, és mértük a túlélési időt. Az injekció eredményeképpen leálló szívműködése agyi isémiát idéz elő. A „túlélési idő” az az időintervallum, amely a magnézium-klorid befecskendezése és az egyes egerek központi idegrendszeri működése végső jeleként tekintett utolsó belégző mozgása között eltelik.

65

Összehasonlítottuk a találmány szerinti vegyületekkel a magnézium-klorid injekció befeeszkendezése előtt 10 perccel intraperitoneálisan kezelt állatok túlélési idejét azon állatok túlélési idejével, amelyekbe csak a hatóanyag nélküli vivóanyagot vittük be.

Az egerek tiztagú csoportjain végezve a kísérletet, a csoportok átlageredményeinek diagramban történő ábrázolásával grafikusán meghatározhatuk a hatásos adagnak azt a testsúlykilogrammhoz viszonyított milligramm mennyiségét (ED_{50}), amely meghosszabbítja a 3 másodperces túlélési időt.

A 3 másodperces túlélési időtartam megnövelése statisztikailag kifejező, ugyanakkor reprodukálható is.

A találmány szerinti vegyületek fenti ED_{50} értéke 3 és 30 mg/kg között van.

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai tanulmányozása azt mutatta, hogy e vegyületek antianoxiás hatásúak és alkalmazhatók különböző zavarok kezelésére, így különösen azon viselkedési zavarok ellen, melyek az agyérrendszeri károsodásoknak és geriátriai agyérelmeszesedésnek tudhatók be, továbbá koponyasérülések okozta eszméletvesztés, metabolikus eredetű agybántalmak és depressziós állapotok kezelésére is használhatók.

A találmány ennél fogva magában foglalja mindazon gyógyszerkészítményeket is, melyek a találmány szerinti vegyületeket, vagy azok sóit hatóanyagként tartalmazzák a — különösen orális és parenterális — bevitelre alkalmasak segédanyagokkal együtt.

A napi adagolás parenterálisan 1-től 100 mg-ig, orálisan 5-től 500 mg-ig terjedhet; az egyes adagok például 1 és 100 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmazhatnak.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű vegyületek, valamint savakkal alkotott gyógyászatban elfogadható savaddíciós sói előállítására — ahol

- R_1 jelentése hidrogénatom, klóratomot vagy metoxicsoport.
 R_2 jelentése hidrogénatom, metil- vagy benzilcsoport.

- R_3 és R_4 mindegyike hidrogénatomot, vagy R_3 metilcsoportot és R_4 hidrogénatomot, vagy pedig R_3 hidrogénatomot és R_4 metilcsoportot jelent.

5 azzal jellemezve, hogy

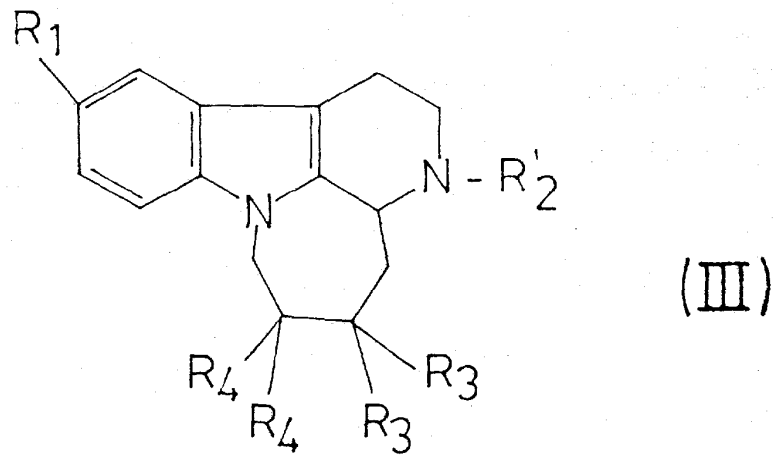
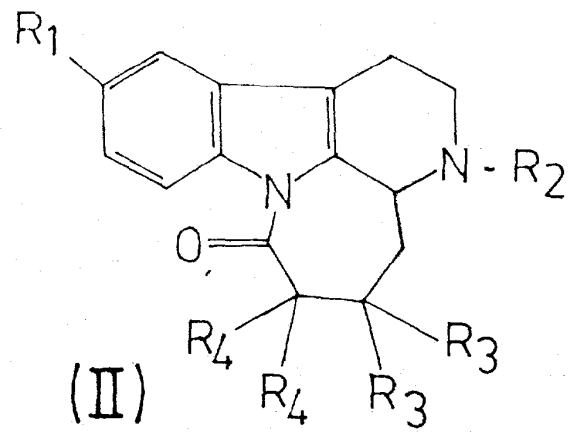
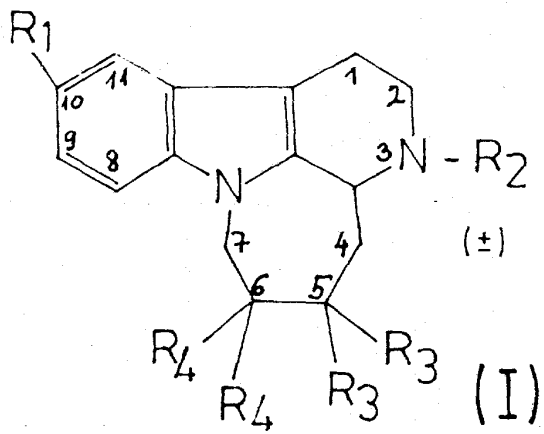
a) valamely II általános képletű vegyületet, melyben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az előbbieken megadott, lítium-alumínium-hidrid és alumínium-klorid elegyével redukálunk, majd a kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben egy savval gyógyászatban elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk át, vagy

10 b) olyan I általános képletű vegyületek előállítására — ahol R_2 hidrogénatomot jelent, R_1 , R_3 és R_4 jelentése a tárgyi kör szerinti — valamely olyan II általános képletű vegyületből — amelynek képletében R_1 , R_3 és R_4 jelentése a tárgyi kör szerinti és R_2 benzilcsoportot képvisel — indulunk ki és azt az a) eljárás szerint reagáltatjuk, majd az így kapott III általános képletű vegyületet — ahol R_2 jelentése benzilcsoport és R_1 , R_3 és R_4 jelentése a fenti — katalitikus hidrogénezéssel debenzilezzük, majd a kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben egy savval gyógyászatban elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk át.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan I általános képletű vegyületek és savakkal képzett gyógyászatban elfogadható sói előállítására, ahol R_1 , R_2 , R_3 és R_4 mindegyike hidrogénatomot képvisel, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített III általános képletű vegyületet redukáljuk, majd a kapott I általános képletű vegyületet redukáljuk, majd a kapott I általános képletű vegyületet kívánt esetben egy savval gyógyászatban elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk.

3. Eljárás oxigénhiány által okozott betegségek és állapotok — főleg vigilancia-zavarok, öregkori agyérelmeszesedési szindrómák, eszméletvesztés és depresszió — kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületet — ahol R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az 1. igénypontban megadott —, vagy ilyen vegyületnek valamilyen savval képzett gyógyászatban elfogadható sóját, a gyógyszertechnológiában szokásosan alkalmazott segédanyagokkal összekeverve orális vagy parenterális adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

1 db ábra



1. reakcióegyenlet

