

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLmányi
HIVATAL

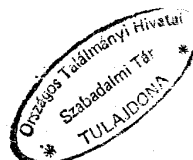
SZABADALMI LEÍRÁS

(11)
186 053

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.
C 07 D 209/34

(22) A bejelentés napja: 82. 04. 08. (21) 1080/82
A bejelentés elsőbbsége:
(33) DE
(32) 81. 04. 09.
(31) (P 31 14 351.2)

(41) (42) Közzététel napja: 83. 09. 28.
(45) A leírás megjelent: 88. 11. 24.



Feltaláló(k): (72)

KUCH Heinz, vegyész, Frankfurt am Main,
KRUSE Hanajörg, orvos, Kelkheim/Taunus, DE

Szabadalmas: (73)

HOECHST AG., Frankfurt am Main, DE

(54) ELJÁRÁS OXINDOL-SZÁRMAZÉKOK ÉS A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ NEURO- ANABOLIKUS HATÁSÚ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű oxindol-származékok — ahol

R¹ jelentése hidrogénatom vagy klóratom,
R⁴ és R⁵ jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkilcsoport, amely hidroxilcsoporttal lehet szubsztituálva, jelenthetnek továbbá az alkilrészben 1—4 szénatomot tartalmazó fenilalkilcsoportot, ahol a fenilgyűrű metoxycsoporttal lehet mono- vagy diszubsztituálva, továbbá adott esetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 4—8 szénatomos cikloalkilcsoport, vagy

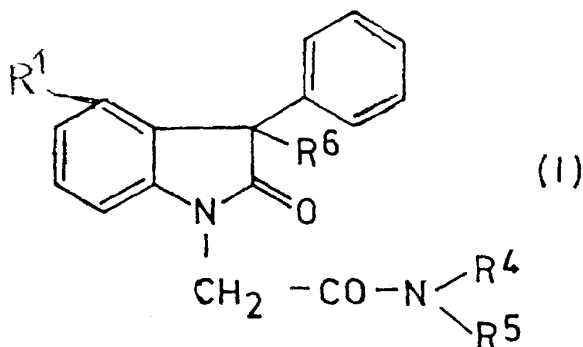
R⁴ és R⁵ a nitrogénatommal együtt morfolinocsoportot vagy a 4-es helyzetben fenil- vagy 1—4 szénatomos alkil-fenil-csoporttal szubsztituált piperazino- vagy piperidino-csoportot képezhetnek,

R⁶ jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkil- vagy hidroxilcsoport — előállítási-
sára.

A találmányra jellemző, hogy

a) valamely (II) általános képletű karbonsavat vagy reakcióképes származékát ammóniával vagy (XV) általános képletű primer vagy szekunder-aminnal — ahol a képletben R¹ és R⁶ jelentése a fenti — reagáltatják, vagy

b) valamely (IV) általános képletű oxindol-származékot — ahol R¹ jelentése a fenti és R⁶ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport — (V) általános képletű omega-halogénkarbonsav-amiddal — ahol X



jelentése klór-, bróm- vagy jódatom — nem nukleofil bázis jelenlétében szerves oldószer jelenlétében alkilezik, vagy

c) valamely (VI) általános képletű szubsztituált mandulasav-származékot, ahol R¹, R⁴ és R⁵ jelentése a fenti és R⁶ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport és R⁷ jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos acilcsoport, előnyösen acetyl csoport — savas kondenzálószerrel ciklizálják 25—120, előnyösen 70—80 °C-on vagy

d) egy R⁶ helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyület előállítására egy R⁶ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet, ahol R¹, R⁴, R⁵ jelentése a fenti — közömbös szerves oldószerben oxidálják.

Az (I) általános képletű vegyületeket gyógyszer-készítmények hatóanyagaként az agy működési zavarainak kezelésére használják.

A 4 110 465 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásból ismertek oxindol-szerkezetű vegyületek, amelyek az 1-es helyzetben szubsztituáltak és a 7-es helyzetben amino- vagy acilamino-csoportot hordoznak. A találmány szerint előállított vegyületek ezzel szemben az 1-es helyzetben amino-karbonil-alkil-csoportot tartalmaznak és a 7-es helyzetben helyettesítetlenek.

A 3 573 310 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásból ismeretesek a 3-as helyzetben helyettesítetlen oxindol-származékok. A találmány szerint előállított vegyületek viszont mindig fenilcsoportot tartalmaznak ebben a helyzetben.

A 3 558 653 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás szerint a 3-as helyzetben 2 arilszubsztituenszt tartalmazó vegyületek ismertek. A fenti vegyületek hatása azonban eltért az új vegyületek neuroanabolikus hatásától.

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű oxindol-származékok előállítására — ahol

R^1 jelentése hidrogén- vagy klóratom az 5-helyzetben,

R^4 és R^5 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkilcsoport, amely csoport hidroxilcsoporttal lehet helyettesítve, adott esetben egy vagy két metoxicsoporthal helyettesített fenil — (1—4 szénatomos) alkilcsoport, továbbá jelenthet adott esetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített 4—8 szénatomos cikloalkilcsoportot vagy

R^4 és R^5 a kapcsolódó nitrogénatommal együtt morfolino- vagy a 4-es helyzetben fenil- vagy (1—4 szénatomos alkil) — fenilcsoporttal helyettesített piperazino- vagy piperidino-csoportot képezhetnek, és

R^6 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkil- vagy hidroxilcsoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R^1 jelentése hidrogén- vagy klóratom,

R^4 és R^5 jelentése azonos vagy különböző és egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1—4 szénatomos alkilcsoportot, ciklohexilcsoportot, az alkilrészen 1—4 szénatomos alkil-ciklohexil-csoportot, cikloheptil-, ciklohexil- vagy fenil-alkil-csoportot jelenthetnek — ahol a fenilcsoport metoxicsoporthal lehet mono- vagy diszubsztituálva, valamint 1—4 szénatomos hidroxil-alkil-csoportot, vagy

R^4 és R^5 a kapcsolódó hidrogénatommal együtt jelenthetnek piperidino-, morfolino- vagy fenil-piperazino-csoportot, ahol a fenilgyűrű 1—4 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve és

R^6 jelentése hidrogénatom, 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport.

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

R^1 jelentése hidrogénatom, vagy az indolgyűrű 5-helyzetében levő klóratom,

R^4 és R^5 jelentése azonos vagy különböző és egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoportot, ciklohexil-, metilciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, 2-vagy 3-szénatomos hidroxil-

alkil-, benzilcsoportot jelentenek, ahol a fenilcsoport metoxicsoporthal lehet a fenilgyűrűn mono-vagy diszubsztituálva,

R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt piperidino-, morfolino-N-fenil-piperazino-csoportot képezhetnek, ahol a fenilgyűrű 1—4 szénatomos alkilcsoporttal lehet egyszerűen vagy kétszeresen szubsztituálva,

R^6 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

Az (I) általános képletű, találmány szerint előállított vegyületek aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak és ezért sztereoizomerek formájában fordul elő. A találmány tehát kiterjed a racém elegyek, valamint a jobbra és balra forgató enantiomerek előállítására is.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy

a) valamely (II) általános képletű karbonsavat vagy reakcióképes származékát valamely (XV) általános képletű primer vagy szekunderaminnal vagy ammóniával reagáltatunk az 1. reakcióvázlat szerint, ahol a (II) képletben R^1 és R^6 jelentése a fenti.

A (II) általános képletű karbonsavak reakcióképes származékaiként a karbonsavak 1—18 szénatomos, előnyösen 1—5 szénatomos alkoholokkal, fenollal, benzil-alkohollal, fenil-etil-alkohollal képezett észterei, továbbá halogenidjei, előnyösen kloridjai és bromidjai, ha R^6 jelentése hidrogénatom, akkor belső anhidridjei 1—6 szénatomos karbonsavakkal képezett vegyes anhidridjei, előnyösen szénsavval, ecetsavval vagy propionsavval képezett vegyes anhidridjei, valamint imidazolidjai vagy karbamid-származékai, előnyösen diciklohexil izokarbamid-származékai jönnek szóba.

b) A találmány szerinti további eljárást az jellemzi, hogy valamely (IV) általános képletű oxindol-származékot, ahol R^1 jelentése a fenti és R^6 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, valamely (V) általános képletű omega-halogén-karbonsavammal — ahol X jelentés klór-, bróm- vagy jód-atom — nem nukleofil-bázis, pl. nátriumhibrid, nátriumamid, litium-amid vagy alkálialkoholát jelenlétében szerves oldószerben, pl. tetrahidrofurában vagy dimetil-formamidban alkilezünk (I) általános képletű vegyületekké a 2. reakcióvázlat szerint.

c) Az (I) általános képletű vegyületek előállításának további módja, ha valamely (VI) általános képletű szubsztituált mandulasav-származékot — ahol R^1 , R^4 és R^5 jelentése is a fenti és R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport és R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos acilcsoport, előnyösen acetyl-csoport — savas kondenzálószerrel, pl. polifoszforsavval, vagy koncentrált kénsavval ciklizálunk 25—120, előnyösen 70—80 °C-on a 3. reakcióvázlat szerint.

d) Az R^6 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításának további módja, ha valamely (I) általános képletű vegyületet, ahol R^6 jelentése hidrogénatom, közömbös szerves oldószerben oxidálunk. Oxidálószerként a levegő oxigénjét vagy peroxidokat alkalmazhatunk.

Az a), c) és d) eljárás-változatokhoz szükséges (XII) és az ezekből kapott (XIV) általános képletű

közbenő termékek előállítása a (VII) általános képletű szubsztituált anilinekből történhet, ahol R^1 jelentése a fenti. Ezeket a vegyületeket (VIII) általános képletű omega-halogénkarbon-savakkal, ahol Z jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, vagy ezek (IX) általános képletű észterei, ahol R^8 jelentése metil-, etil- vagy propilcsoport, reagáltatjuk (J. Chem. Soc. [London] 1949 313). A (VIII) általános képletű halogén-karbonsavakkal történő reagáltatás során kapott (X) általános képletű savakat (Chem. Ber. 41 3792, 3794) ismert feltételek mellett, pl. savas katalízissel (XI) általános képletű alkoholokkal, ahol R^8 jelentése a fenti, a megfelelő (XII) általános képletű észterekké alakíthatjuk, ezeket a (XII) általános képletű észtereket a (IX) általános képletű halogénkarbonsav-észterek alkalmazásánál közvetlenül is megkaphatjuk. (lásd 4. reakcióvázlat).

A (XII) általános képletű omega-anilino-karbonsav-észtereket (XIII) általános képletű szubsztituált acil-mandulasav-kloridokkal, — ahol R^1 jelentése a fenti, R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport, R^5 jelentése hidrogénatom 1—4 szénatomos alkilcsoport, R^9 jelentése 1—4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport — a Schotten-Baumann-reakció feltételei mellett (nátriumhidroxid jelenlétében) vagy Einhorn-reakcióval (kloroformban és trietilaminban) reagáltatjuk és a megfelelő (XIV) általános képletű acilmandulasav-származékokat kapjuk (5. reakcióvázlat).

Az a) eljárásához szükséges kiindulási anyagok előállításához a (XIV) általános képletű vegyületeket savas kondenzálószerrel, pl. koncentrált kén-savval vagy polifoszforsavval 20—120 °C-on, előnyösen 25—60 °C-on ciklizáljuk (IIa) általános képletű 1-oxindolil-karbonsavésztereké, ahol Y jelentése metoxi-, etoxi- vagy propoxics csoport a 6. reakcióvázlat szerint.

Az a) eljárás végrehajtásához a (IIa) általános képletű vegyületeket (XV) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk, így kapjuk az (I) általános képletű vegyületeket. A reakciót oldószer nélkül, az amin feleslegével 25—150, előnyösen 80—100 °C-on, vagy előnyösen primer aminokkal történő reagáltatás esetén poláros, protikus oldószerben, pl. metanolban vagy etanolban hajtjuk végre. (lásd 7. reakcióvázlat).

A (II) általános képletű észtereket, ahol Y jelentése metoxi-, etoxi- vagy propoxics csoport, lúgosan is hidrolizálhatjuk nátrium- vagy káliumhidroxiddal szobahőmérsékletnél magasabb hőmérsékleten is a (II) általános képletű karbonsavak megfelelő sóit kapjuk. Ásványisav, pl. sósav hozzáadásával a (II) általános képletű szabad karbonsavakat kapjuk. Ezeket a (XV) általános képletű vegyületekkel, vízelvonószer jelenlétében, pl. karbonildiimidazol [(XVI) általános képlet] jelenlétében reagáltatjuk az (I) általános képletű vegyületekké. (Angew. Chem. 74, 407 [1972]).

További kondenzáló szerként ciklohexil-karbo-diimid, 1-hidroxibenzotriazol vagy 1-(4-klórbenzoi)-2-(4-metilpiperazino)-acetilén jöhetnek szóba.

Az a) eljárás előnyös foganatosítási módja szerint (II) általános képletű karbonsavakat tionilkloriddal vagy foszforoxikloriddal reagáltatva a (XVII) általános képletű belső anhidrideket kapjuk, amelyekből a 8. reakcióvázlat szerint (XV)

általános képletű vegyületekkel (I) általános képletű oxindol-származékokká alakíthatunk.

A tionilkloriddal vagy foszforoxikloriddal végrehajtott reakciót —50 — +50, előnyösen —20 — 0 °C-on végezhetjük és az ezt követő reakciót a (XV) általános képletű vegyülettel 0—130, előnyösen 20—50 °C-on végezhetjük szerves oldószerben vagy hexametilfoszforsav-triamidban vagy ezek elegyében.

Az a) eljárás megvalósításának további lehetősége, hogy a (II) általános képletű karbonsavakat (XVIII) általános képletű klórhangyasav-észterekkel reagáltatjuk, ahol R^{10} jelentése 1—4 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport, és a (XIX) általános képletű vegyes anhidrideket kapjuk, a reakciót célszerűen tercieraminban, trietilaminban, diizopropil-etilaminban vagy dicitlohexil-etilaminban végezzük. A (XIX) általános képletű vegyületek a (XV) általános képletű vegyületekkel reagálnak és az (I) általános képletű vegyületeket kapjuk. (lásd 9. reakcióvázlat).

A b) eljárásához szükséges (IV) általános képletű kiindulási anyagokat (VII) általános képletű szubsztituált anilinekből kapjuk, ha ez utóbbiakat (XII) általános képletű acilmandulasav-kloridokkal reagáltatjuk, majd a fent leírt eljárásokkal analóg módon savas kondenzálószerrel ciklizáljuk.

A c) eljárásához szükséges (VI) általános képletű kiindulási anyagokat úgy állítjuk elő, hogy a (XIV) általános képletű vegyületek (XV) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk és így a (VI) általános képletű mandulasavamid-származékot kapjuk. Ezt a reakciót előnyösen poláros protikus oldószerben, különösen metanolban vagy etanolban hajtjuk végre 25—80 °C-on. (lásd 10. reakcióvázlat).

Az (I) általános képletű vegyületek neuroanabolikus tulajdonságokat mutatnak. Kedvezően befolyásolják az agy anyagcseréjét és ezért különböző eredetű krónikus agyműködésbeli zavarok kezelésére alkalmasak, valamint traumatikus befolyások eredményeként kialakult akut agyműködés zavarai kezelésére is használhatók. Igen hatásosnak mutatkoztak olyan állatkísérletekben, amelyeket anyagok neuroanabolikus tulajdonságainak jellemzésére használtak lásd 2 701 450 számú NSZK-beli közrebocsátási irat és Europ. J. Pharmacol. 16, [1971] 283).

Az (I) általános képletű vegyületek a patkányok túlélési idejét hipoxikus körülmények között meghosszabbítják több mint 700 %-kal, ha a 25—1000 mg/kg, előnyösen 100—500 mg/kg dózisban intraperitoneálisan vagy 250—1000 mg/kg dózissal perorálisan adagoljuk.

A nitrítel mérgezett patkányok túlélési ideje is lényegesen megnő, ha az (I) általános képletű vegyületeket perorálisan 250—1000 mg/kg dózisban adagoljuk.

Az (I) általános képletű vegyületek toxicitása igen alacsony. Az LD_{50} egéren gyakran 2 g/kg (testsúly kg) felett van intraperitoneális adagolás esetén.

Perosz adagoláshoz az (I) általános képletű vegyületeket tablettává, dragszává vagy kapszulává készíthetjük ki és gyógyszerkészítmények adott esetben a hatóanyagon kívül a szokásos gyógyszerészeti segédanyagokat, hordozókat, hígítókat, és/vagy egyéb segédanyagokat tartalmazhatnak. A

hatóanyagtartalom 1—95, előnyösen 10—80 %. Hordozóként, hígítóként és segédanyagokként pl. kalciumkarbonát, kalciumfoszfát, nátriumfoszfát, kukoricakeményítő, tejcukor, alginátok, zselatin, alumínium- vagy magnéziumsztearát, talcum vagy szilikonolaj jöhetnek szóba.

A gyógyszerkészítményeket előnyösen dózisegység formájában, a kívánt terápiának állítjuk elő.

Parenterális adagolás esetén az új hatóanyagokat injektálható vizes vagy olajos szuszpenziók formájában állítjuk elő, amely szuszpenzió tartalmazhat még szupendálószer, pl. nátrium-karboximetil-cellulózt, hidroxipropil-cellulózt, nátriumalginátot vagy polivinilpirrolidont, diszpergáló- és nedvesítőszer, pl. polioxietilén-sztearátot, és konzerválószerket és az olajos szuszpenziók földimogyoró-, oliva-, kókusz-, szezám- vagy paraffinolajat tartalmaznak. A példákban elért termelési értékek 70—90% között vannak.

1. példa (a) eljárás

(1H-2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-5-klór-1-indolil)-ecetsav-piperidil (I) képlet, ahol $R^1 = 5\text{-Cl}$, $R^6 = \text{H}$, $R^4, R^5 = -(\text{CH}_2)_5-$,

1.1 N-(4-Klór-fenil)-N-(2-fenil-2-acetoxi-acetil)-glicinetilészter

56,2 g (0,26 mól) N-(4-klórfenil)-glicinetilésztert 300 ml abszolút metilén-kloridban oldunk. Jeges hűtés közben 66,6 g (0,3 mól) acetilmandulasav kloridot 30 ml metilén-kloridban feloldva csepegtetünk hozzá.

Ezt követően az elegyet 24 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, eközben fehér csapadék keletkezik. Az elegyet vízbe öntjük, a szerves fázist elválasztjuk és még háromszor 500 ml vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk és a nyers olajat, amely még oldószer maradványokat tartalmaz, közvetlenül reagáltatjuk tovább.

1.2 (1H-2,3-dihidro-2-oxo-3-fenil-5-klór-1-indolil)-ecetsav-etilészter

109,2 g N-(4-klórfenil)-N-(2-fenil-2-acetoxi-acetil)-glicin-etilésztert 465 ml koncentrált kénsavhoz adunk jeges hűtés közben. 16 óra múlva szobahőmérsékleten az elegyet 3,5 liter jégre öntjük, majd 3 liter metilén-kloridra öntjük. A szerves fázist 300 ml 1 n nátrium-hidrogén-karbonát oldattal semlegesítjük, szárítjuk és bepároljuk. A nyers terméket izopropánból átkristályosítjuk. Op.: 125 °C.

1.3 (1H-2,3-dihidro-2-oxo-3-fenil-5-klór-1-indolil)-ecetsav-piperidil

16,5 g (1H-2,3-dihidro-2-oxo-3-fenil-5-klór-1-indolil)-ecetsav-etilésztert 10 ml piperidinben oldunk és vízfürdőben nitrogén atmoszférában 24 óra hosszat melegítünk. Az oldatot 1,8 liter jeges víz és 200 ml jégcet elegyére öntjük. Az elegyet 500 ml ecetsav etilészterrel extraháljuk, a szerves fázist 600 ml 2 n ecetsavval és 4x500 ml vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyers olajat toluol és petroléter elegyből átkristályosítjuk, a termék 153 °C-on olvad.

2. példa (a) eljárás

(1H-2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-5-klór-1-indolil)-ecetsav-morfolid

(I) általános képlet, ahol $R^1 = 5\text{-Cl}$, $R^6 = \text{H}$, $R^4, R^5 = (\text{CH}_2)_2 \text{O} (\text{CH}_2)_2$,

20 g (1H-2,3-dihidro-2-oxo-3-fenil-5-klór-1-indolil)-ecetsav-etilészter 90 ml morfolinban oldunk és nitrogén áramban gőzfürdőn 5 óra hosszat melegítünk. Lehűtés után az elegyet 1800 ml jeges víz, 200 ml jégcet és 800 ml etilacetát elegyére öntjük. A szerves fázist elválasztjuk és 2 n ecetsavval, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyers terméket etanolból átkristályosítjuk. Op.: 143—144 °C.

3. példa (a) eljárás

(1H-2,3-dihidro-2-oxo-3-fenil-5-klór-1-indolil)-N-metilacetamid

(I) képlet, ahol $R^1 = 5\text{-Cl}$, $R^4 = R^6 = \text{H}$, $R^5 = \text{CH}_3$

10 g (1H-2,3-dihidro-2-oxo-3-fenil-5-klór-1-indolil)-ecetsav-etilésztert nyomás alatt levő üvegben metilamin telített toluolos oldatával reagáltatunk és az elegyet 14 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk. Az oldatot ezután fele térfogatra bepároljuk és a kikristályosodott terméket leszívjuk és toluol és petroléter elegyével mossuk. A nyers terméket etanolból átkristályosítjuk. Op.: 217—218 °C.

4. példa (a) eljárás

(2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav-N-benzilamid

(I) képlet — ahol $R^1 = R^4 = R^6 = \text{H}$, $R^5 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$,
4.1 (2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav

70 g (0,25 mól) 1H-2,3-dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsavmetilésztert 18 g káliumhidroxid 550 ml 90%-os metanollal készített oldatával kezelünk 15 óra hosszat szobahőmérsékleten, majd az oldatot 2 n sósavval kongo vörössel ellenőrizve megsavanyítjuk és a kívált terméket tisztás céljából nátriumhidroxidban feloldjuk, aktív szénrel derítjük, 2 n sósavval kicsapjuk, leszívátjuk, vízzel mossuk és szárítjuk. Op.: 180—181 °C.

4.2 (2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav-N-benzilamid

2,7 g (10 mól) karbonsav 10 ml száraz tetrahidrofuránnal készített elegyéhez 1,7 g karbonildiimidazolont öntünk szobahőmérsékleten keverés közben. 301,1 ml benzilamint csepegtetünk hozzá és 15 perc múlva 200 ml vízhez keverjük. A csapadékot leszívátjuk, vízzel mossuk és etanolból átkristályosítjuk. Op.: 182—183 °C.

5. példa (a) eljárás

(2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav-N-(4-transzmetil-ciklohexil)-amid

(I) képlet, ahol $R^1 = R^4 = R^6 = H$, $R^5 = 4-CH_3-C_6H_{10}$,

5,4 g 4.1 példa szerinti karbonsavat 2,3 g transz-4-metil-ciklohexilamiddal és 3,4 g karbonildiimidazollal és 4.2 példa szerint. Op.: 215–216 °C.

6. példa (a) eljárás

(2,3-dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav-N-benzil-ciklooktilamid

(I) képlet, ahol $R^1 = R^4 = R^6 = H$, $R^5 = c-C_8H_{15}$, 5,4 g 4.1 példa szerinti karbonsavat a 4.2 példa szerint reagáltatunk 3,4 g karbonildiimidazollal és 2,6 g ciklooktilaminnal. A nyersterméket etanolból átkristályosítva a termék olvadáspontja 167–168 °C.

7. példa (a) eljárás

(2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav-N-4-fenilpiperazid

(I) képlet, ahol $R^1 = R^6 = H$, $R^4, R^5 = CH_2CH_2N(C_6H_5)CH_2-CH_2$

2,7 g 4.1 példa szerinti savat a 4.2 példa szerint reagáltatunk 1,7 g karbonildiimidazollal és 1,6 g fenilpiperazinnal. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a kapott maradékot vízzel elegyítjük, toluollal extraháljuk, szárítjuk és a toluolt vákuumban eltávolítjuk. Az olajos maradékot izopropanolban felvesszük és koncentrált sósavval gyengén megsavanyítjuk, a kivált sót leszívjuk és acetonnal mossuk. Op.: 224–227 °C.

8. példa (a) eljárás

(2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav-N-(4-(m-tolil)-piperazid

(I) képlet, ahol $R^1 = R^6 = HR^4$, $R^5 = CH_2-CH_2 N(CH_3CH_6CH_4)-CH_2CH_2$,

8,1 g 4.1 példa szerinti karbonsavat 5,1 g karbonildiimidazollal és 5,3 g m-tolil-piperazinnal reagáltatunk a 7. példa szerint. Op.: 226–228 °C.

9. példa (a) eljárás

(2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-amid

(I) képlet, ahol $R^1 = R^4 = R^6 = H$, $R^5 = CH_2-CH_2C_6H_3(OCH_3)_2$

5,4 g 4.1 példa szerinti karbonsavat 3,4 g karbonildiimidazollal és 3,6 g homoveratrilaminnal reagáltatunk a 4.2 példa szerint. Op.: 170–172 °C.

10. példa (a) eljárás

(2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav-N-(2-hidroxietyl)-amid

(I) képlet, ahol $R^1 = R^6 = H$, $R^5 = CH_2-CH_2OH$

A 4.2 példa analógiájára 5,4 g 4.1 példa szerinti karbonsavat 3,4 g karbonildiimidazollal és 1,2 ml 2-amino etanollal reagáltatunk. A reakció befejezése után a tetrahidrofuránt vákuumban eltávolítjuk és a maradékot vízzel elegyítjük, leszűrjük és szárítjuk. Op.: 175–182 °C.

11. példa (a) eljárás

(2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav-N-ciklohexilamid

(I) képlet, ahol $R^1 = R^4 = R^6 = H$, $R^5 = c-C_6H_{11}$,

6,7 g 4.1 példa szerinti karbonsavat 20 ml hexametil-foszforsavtriamiddal és 10 ml metilénkloriddal oldunk és -10 °C-on 1,8 ml tionilkloridot adunk hozzá. 30 perc/keverés múlva 2,86 ml ciklohexilamint adunk hozzá -10 °C-on. Az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, éjjel keverjük, vízzel elegyítjük és leszívjuk. A nyers terméket kovasavgélen etilacetát és metanol 4:1 arányú elegyével kromatografálva tisztítjuk. Op.: 200–201 °C.

12. példa (a) eljárás

(2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav-N-ciklohexilamid

(I) képlet, ahol $R^1 = R^4 = R^6 = H$, $R^5 = c-C_6H_{11}$

1,3 g (5 mmól) 4,1 példa szerinti karbonsavat 15 ml abszolút acetonban oldunk, majd egymást követően nitrogén áramban és jeges hűtés közben 0,55 ml (5,5 mmól) trietilamint és 0,52 g (5,5 mmól) klórhangyasav-etilésztert csepegtetünk hozzá és 5 percig keverjük és további 0,5 g (5 mmól) ciklohexilamint adagolunk. 30 perc múlva 0 °C-on az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük 1 óra hosszat, 30 ml vízzel hígítjuk, a csapadékot leszívjuk és izopropanolból átkristályosítjuk. Op.: 205–206 °C.

13. példa (b) eljárás

(2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav-N,N-dietilamid

(I) képlet, ahol $R^1 = 5-Cl$, $R^4 = R^5 = C_2H_5$, $R^6 = CH_3$

13.1 3-Metil-3-fenil-5-klór-oxindol

10 g 3-fenil-5-klór-oxindolt 100 ml acetonban és 20 ml vízben oldunk, majd 2,9 g káliumkarbonátot és 2,9 ml metiljodidot adunk hozzá, az elegyet 3 óra hosszat 50 °C-on melegítjük, bepároljuk, vízzel elegyítjük és etilacetáttal extraháljuk, magnéziumsulfát felett szárítjuk és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot etanolból átkristályosítjuk. Op.: 180–181 °C.

13.2 (2,3-Dihidro-2-oxo-3-metil-3-fenil-5-klór-1-indolil)-ecetsav-N,N-dietilamid

0,4 g nátriumhidridet (80 % olajban) 2,6 g 3-metil-3-fenil-5-klór-oxindol 25 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához adagolunk. 30 perc múlva 1,5 g klórecetsavdietilamid 15 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk hozzá. 3 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, majd szárazra pároljuk és a maradékot toluolban felvesszük, vízzel mossuk szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiával kova-savgélén toluol és etilacetát 4:2 elegyével tisztítjuk. Izopropanol és petroléter elegyéből átkristályosítjuk. Op.: 108—109 °C.

14. példa (c) eljárás

(2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-acetamid

(I) képlet, ahol $R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = H$

14.1 N-fenil-N-(2-fenil-2-acetoxi-acetil)-glicin-metilészter

(XIV) képlet, ahol $R^1 = H, R^5 = H, R^7 = CH_3, R^8 = CH_3, m = 1$

125 g N-Fenil-glicinmetilésztert 600 ml abszolút toluolban oldunk és hozzácsepegtetünk 161 g acetylmandulasavkloridot 80 ml toluolban feloldva jeges hűtés közben. Ezután 76,5 g trietilamin 500 ml toluollal készített oldatát csepegtetjük hozzá. Egy óra múlva vízzel elegyítjük, a szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyers terméket, amely még oldószermaradékot tartalmaz, közvetlenül használjuk fel.

14.2 N-Fenil-N-(2-fenil-2-hidroxi-acetil)-glicin-amid

15 g (44 mmól) N-fenil-N-(2-fenil-2-acetoxi-acetil)-glicin-metilésztert bevezetünk 25 ml folyékony ammónia 50 ml toluollal készített oldatában és az elegyet 7 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Az ammóniafelesleget melegítéssel eltávolítjuk, eközben a termék kikristályosodik. Op.: 148—151 °C.

14.3 (2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-acetamid

4 g (14 mmól) N-Fenil-N-(2-fenil-2-hidroxi-acetil)-glicinamidot 60 g polifoszorsavban feloldunk, 3 óra hosszat 60 °C-on melegítjük, majd jéggel elegyítjük, ecetészterrel extraháljuk, megszáritjuk és bepároljuk. A nyers terméket etanolból átkristályosítjuk. Op.: 184—185 °C.

15. példa (a) eljárás

(2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-5-klór-ecetsavamid

(I) képlet, ahol $R^1 = 5-Cl, R^4 = R^5 = H, R^6 = H,$

7,8 g (23,7 mmól) 2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-5-klór-1-indolil-ecetsavetilésztert nyomás alatt lévő edényben 60 ml folyékony ammónia 60 ml toluollal készített oldatával reagáltatunk. 15 óra múlva szobahőmérsékleten a feleslegben lévő ammóniát

kiűzzük, a maradékot bepároljuk és izopropanol-petroléter elegyéből átkristályosítjuk. Op.: 247—248 °C.

16. példa (a) eljárás

(2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav-morfolid

(I) képlet, ahol $R^1 = R^6 = H, R^4 = R^5 = CH_2-CH_2-CH_2-OCH_2-CH_2$

11 g (2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav-metilésztert 50 ml morfolinban oldunk és gőzfürdőn 9 óra hosszat nitrogén áramban melegítjük, majd jéget és etil-acetát elegyére öntjük. A vizes fázist metilénkloriddal extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A nyers terméket izopropanolból átkristályosítjuk. Op.: 153—154 °C.

17. példa (c) eljárás

(2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav-dietilamid

(I) képlet, ahol $R^1 = R^6 = H, R^4 = R^5 = C_2H_5$

12 g (33,5 mmól) N-fenil-N-(2-fenil-2-acetoxi-acetil)-glicin-N',N'-dietilamidon 35 ml toluolban oldunk és 200 g polifoszorsavval 10 percig 80 °C-on melegítjük az oldatot, majd jéggel elegyítjük, etilacetáttal extraháljuk, a szerves fázist elválasztjuk, majd szárítjuk. Bepárlás után a terméket etanol és petroléter elegyéből átkristályosítjuk. Op.: 183—184 °C.

18. példa (d) eljárás

(2,3-Dihidro-2-oxo-3-hidroxi-3-fenil-1-indolil)-N-metilacetamid

(I) képlet, ahol $R^1 = R^4 = H, R^5 = CH_3, R^6 = OH,$

0,5 g (1,8 mmól) (2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-acetamidot dimetilformamidos oldatban levegőn 20 óra hosszat intenzíven keverünk, majd vízzel hígítjuk és konyhasóval telítjük. Etilacetáttal extraháljuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyers-terméket ecetészter és petroléter elegyéből átkristályosítjuk. Op.: 183—184 °C.

19. példa (a) eljárás

(2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-indolil)-acetamid

(I) képlet, ahol $R^1 = R^4 = R^5 = R^6 = H$

6,2 g (2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-1-indolil)-ecetsav-etilésztert nyomásalatti edényben 50 ml folyékony ammónia 50 ml toluollal készített oldatával reagáltatjuk. 15 óra múlva szobahőmérsékleten az ammónia feleslegét eltávolítjuk és a maradékot etanolból átkristályosítjuk. Op.: 184—185 °C.

20. példa (c) eljárás

(1H-2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-5-klór-1-indolil)-ecetsav-piperidid
(I) képlet, ahol $R^1 = -Cl$, $R^6 = H$, $R^4 = R^5 = -(CH_2)_2$,
20.1 N-(4-Klórfenil)-N-(2-fenil-2-hidroxi-acetil)-glicin-piperidid

25 g N-(4-klórfenil)-N-(2-fenil-2-acetoxi-acetil)-glicin-etilésztert (1.1 példa) 95 ml piperidinnel melegítünk nitrogén áramban vízfürdőn 18 óra hosszat, majd az elegyet másfél liter jeges víz és 100 ml jégcecet elegyibe öntjük. A kiváló terméket leszívjuk, szárítjuk és további tisztítás nélkül tovább reagáltatjuk.

20.2 1H-(2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-5-klór-1-indolil)-ecetsavpiperidid

13,4 g N-(4-klórfenil)-N-(2-fenil-2-hidroxi-acetil)-glicin-piperidid 200 g polifoszforsavban oldunk és 3 óra hosszat 60 °C-on melegítjük, jéggel elegyítjük és etilacetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, majd bepároljuk. A nyers terméket toluol és petroléter elegyből átkristályosítjuk, a termék 153 °C-on olvad.

21. példa (c) eljárás

(1H-2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-5-klór-1-indolil)-ecetsavmorfolid
(I) képlet, ahol $R^1 = 5-Cl$, $R^6 = H$, $R^4 = R^5 = (CH_2)_2O (CH_2)_2$

21.1 N-(4-Klórfenil)-N-(2-fenil-2-hidroxi-acetil)-glicinmorfolid

18,6 g N-(4-Klórfenil)-N-(2-fenil-2-acetoxi-acetil)-glicin-etilésztert (ol. 1 példa) 80 ml morfolinban 20 óra hosszat 100 °C-on melegítjük. Hűtés után további tisztítás nélkül tovább reagáltatjuk a terméket.

21.2 (1H-2,3-Dihidro-2-oxo-3-fenil-5-klór-1-indolil)-ecetsav-morfolid

8 g N-(4-Klórfenil)-N-(2-fenil-2-hidroxi-acetil)-glicin-morfolidot jeges hűtés közben 80 ml koncentrált kénsavba viszünk. 30 perc múlva 1 liter jeges vízzel hígítjuk, leszívjuk és etanolból átkristályosítjuk. Op.: 143—144 °C.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű oxindol-származékok-ahol

R^1 jelentése hidrogénatom vagy klóratom,
 R^4 és R^5 hidrogénatomot vagy 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelenthetnek, amely hidroxilcsoporttal lehet szubsztituálva, jelenthetnek továbbá az alkilrészben 1—4 szénatomot tartalmazó fenilalkilcsoportot, ahol a fenilgyűrű metoxicsoporthal lehet monovagy diszubsztituálva, továbbá adott esetben 1—4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 4—8 szénatomos cikloalkilcsoportot,

R^4 és R^5 a nitrogénatommal együtt morfolincsoportot vagy a 4-es helyzetben fenil- vagy (1—4 szénatomos) alkilfenil-csoporttal helyettesített piperazino- vagy piperidincsoportot képezhetnek,

R^6 jelentése hidrogénatom, 1—4 szénatomos alkil- vagy hidroxilcsoport, előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

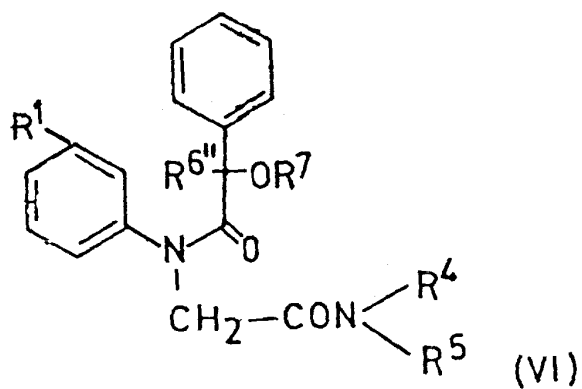
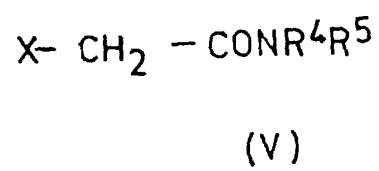
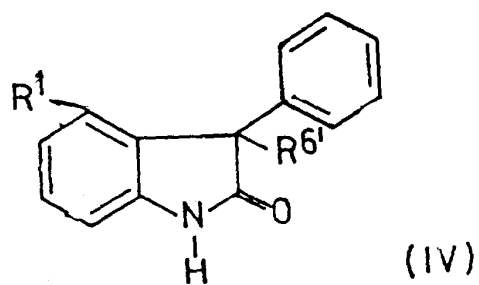
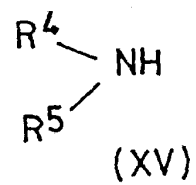
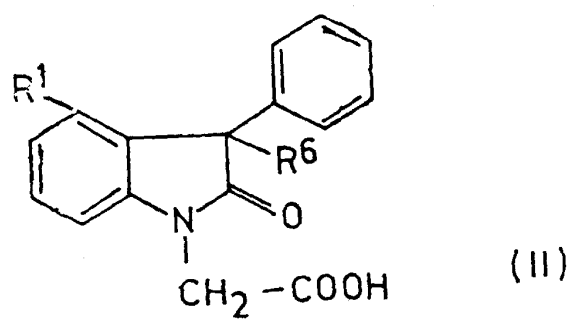
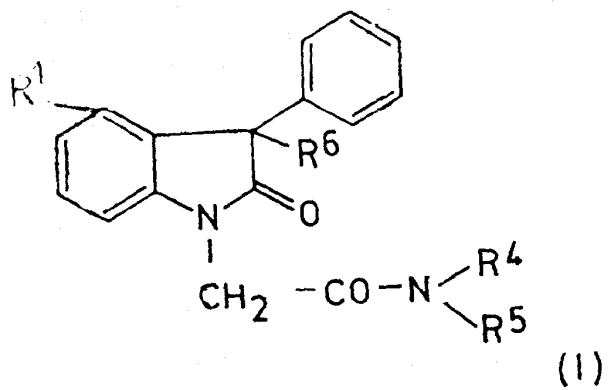
a) valamely (II) általános képletű karbonsavat vagy reakcióképes származékát ammóniával vagy (XV) általános képletű primer vagy szekunder-amminnal — ahol a képletben R^1 és R^6 jelentése a fenti — reagáltatunk, vagy

b) valamely (IV) általános képletű oxindolszármazékot — ahol R^1 jelentése a fenti és R^6 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport — (V) általános képletű omega-halogénkarbonsav-amiddel — ahol X jelentése klór-, bróm- vagy jódatom — nem nukleofil bázis jelenlétében szerves oldószer jelenlétében alkilezünk, vagy

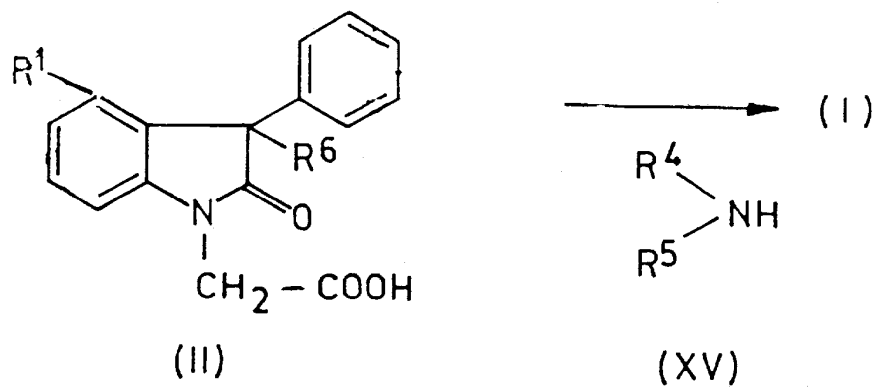
c) valamely (VI) általános képletű szubsztituált mandulasav-származékot — ahol R^1 , R^4 és R^5 jelentése a fenti és R^6 jelentése hidrogénatom vagy 1—4 szénatomos és R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1—6 szénatomos acilcsoport, előnyösen acetilcsoport — savas kondenzálószerrel ciklizálunk 25—120, előnyösen 70—80 °C-on, vagy R^6 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására egy R^6 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet, ahol R^1 , R^4 és R^5 jelentése a fenti — közömbös szerves oldószerben oxidálunk.

2. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve, hogy* valamely, az 1. igénypont szerinti előállított (I) általános képletű vegyületet, ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott, gyógyászatilag elfogadható hordozókkal, vagy egyéb segédanyagokkal összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé készítjük ki.

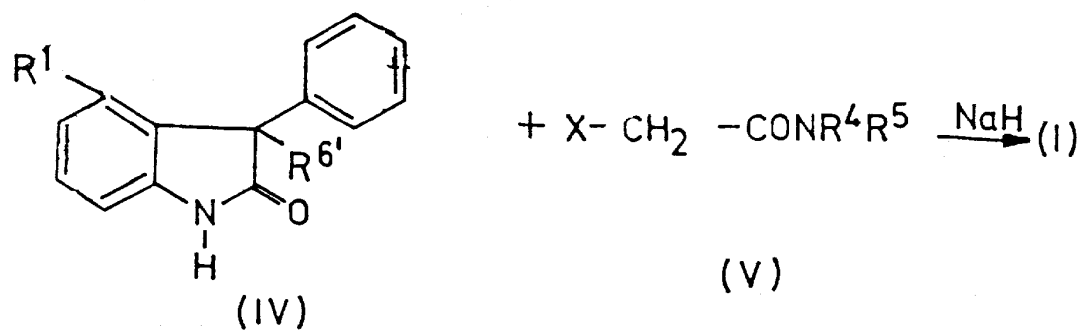
5 db ábra



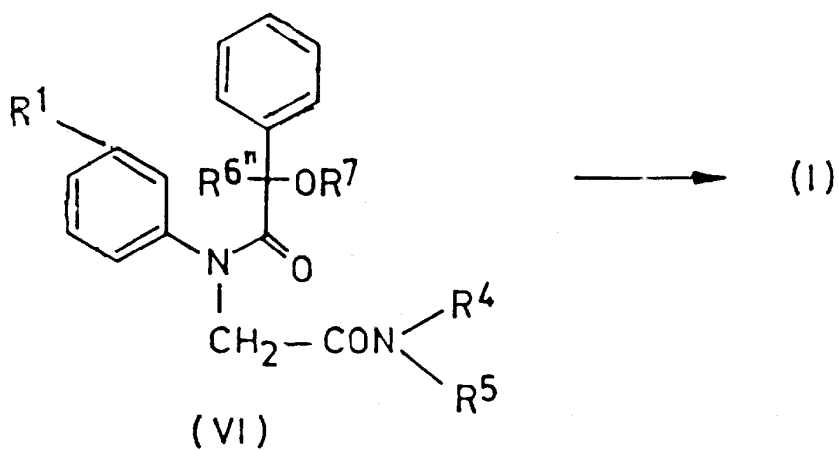
1. reakcióvázlat



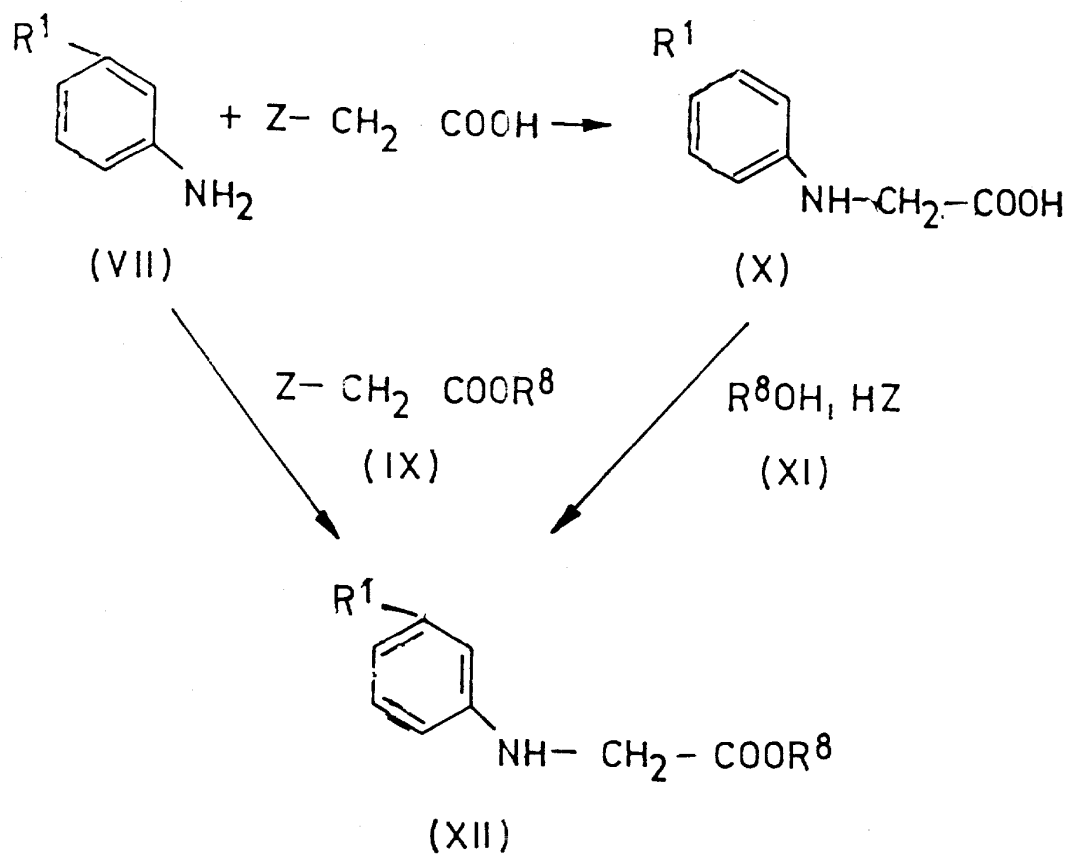
2. reakcióvázlat



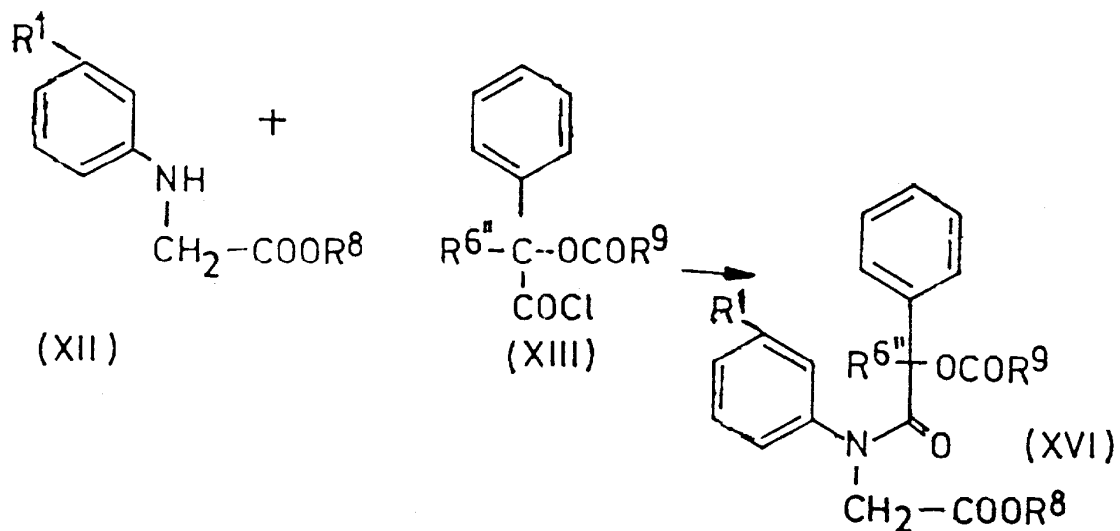
3. reakcióvázlat



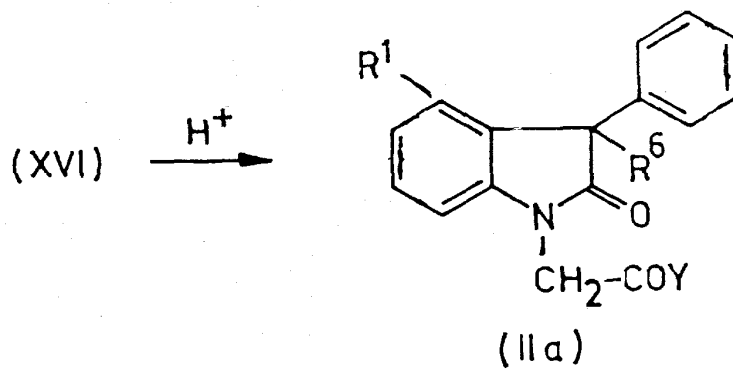
4. reakcióvázlat



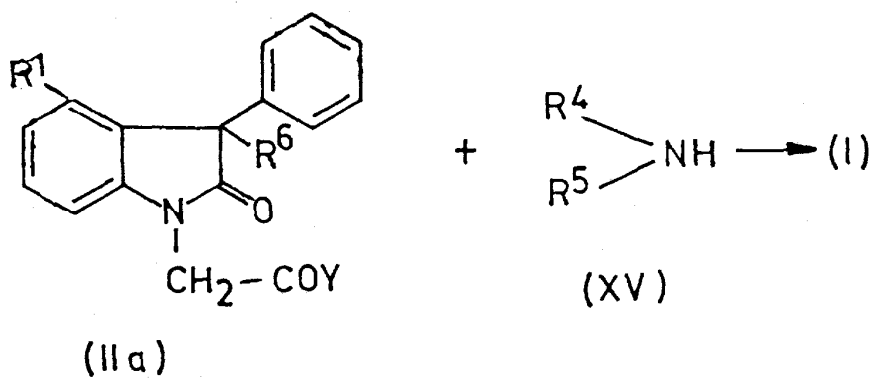
5. reakcióvázlat



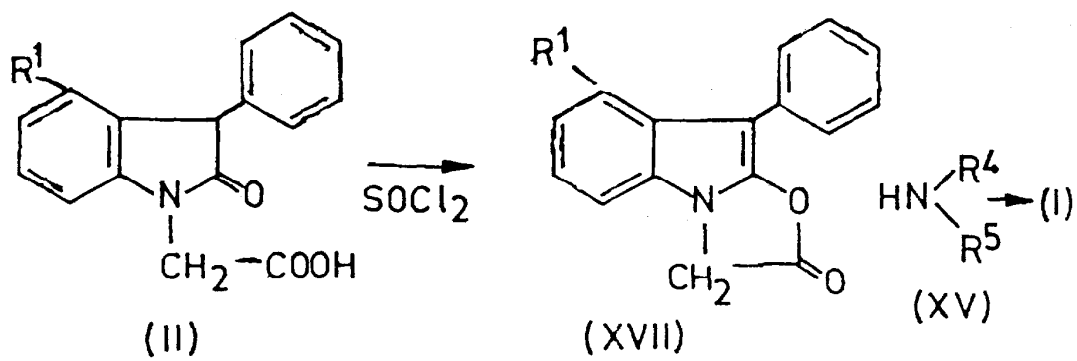
6. reakcióvázlat



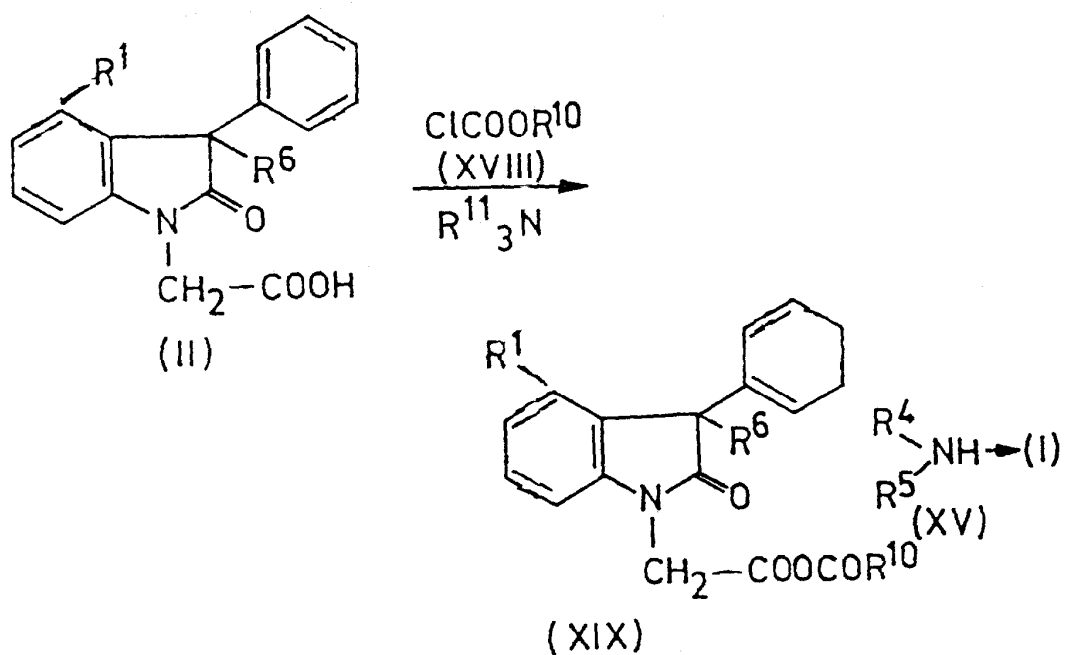
7. reakcióvázlat



8. reakcióvázlat



9. reakcióvázlat



10. reakcióvázlat

