

SZABADALMI
LEÍRÁS

A bejelentés napja: (22) 82. 10. 12.

(21) (3246/82)

A bejelentés elsőbbsége:

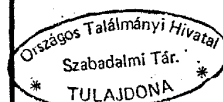
(33)
US(32)
81. 10. 13.(31)
(310 682)

A közzététel napja: (41) (42) 83. 10. 28.

Megjelent: (45) 87. 07. 30.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₃

C 07 D 498/10



Feltaláló(k): (72)

Hutchison Alan Jeffrey, vegyész, Kearny, New Jersey, US

Szabadalmaz: (73)

Pfizer Inc., New York, New York, US

(54) ELJÁRÁS SPIRO-INDOLIN-OXAZOLIDIN-TRION-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

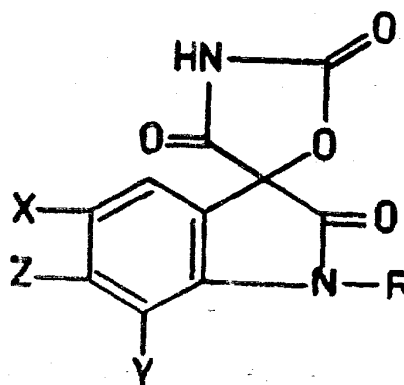
A találmány tárgya eljárás az új, a diabétesz kapcsán jelentkező egyes krónikus komplikációk kezelésére hasznosítható (I) általános képletű oxazolidin-dion-származékok — a képletben

X és Y egymástól függetlenül hidrogén-, fluor-, klór- vagy brómatomot vagy nitro- vagy aminocsoportot jelent,

Z jelentése hidrogénatom vagy aminocsoport, azzal a megkötéssel, hogy ha X és Y közül legalább az egyik jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor Z hidrogénatomot jelent, és

R jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, aril- vagy az alkilrészben 1–3 szénatomot tartalmazó aril-alkilcsoport, és az arilcsoport naftil-, piridil-, furil-, tienil-, fenil-, monoszubsztituált fenil- vagy diszubsztituált fenilcsoport, és az utóbbi két csoport helyettesítője fluor-, klór- vagy brómatom, vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy trifluor-metilcsoport lehet, azzal a megkötéssel, hogy R jelentése hidrogénatomtól, fenilcsoporttól vagy fenil-alkilcsoporttól mindig eltérő, ha X, Y és Z közül bármelyik hidrogénatomot jelent —,

valamint gyógyászatilag elfogadható kationokkal alkotott sóik előállítására. Az eljárás abban áll, hogy valamely (II) általános képletű helyettesített izatin-származékot — a képletben X, Y, Z és R jelentése az (I) általános



(I)

képletnél megadott — az alkilrészekben 1–4 szénatomot tartalmazó trialkil-szilil-cianiddal, célszerűen trimetil-szilil-cianiddal reagáltatnak, majd egy így kapott 3-ciano-3-trialkilszililoxi-származékot alkoholos hidrogén-klorid-oldattal kezelnek, ezután egy így kapott hidroxi-észtert klór-szulfonil-izocianáttal reagáltatnak tetrahidrofuranban, majd ezt követően redukzív hidrolízisnek vetik alá és egy így kapott uretán-észtert nem-savas körülmények között gyűrűzárásnak vetnek alá, majd kívánt esetben egy így kapott (I) általános képletű vegyületet egy gyógyászatilag elfogadható bázissal sóvá alakítanak.

A találmány új, gyógyászatiilag hasznos spiro-indolin-oxazolidin-tiron-származékok előállítására vonatkozik. Ezek az új vegyületek a diabetes mellitus (diabétesz) megbetegedésből adódó néhány krónikus tünet, így például a diabéteszből eredő szürke hályog, retinagyengeség és ideggyengeség kezelésére alkalmasak.

A múltban az új és kedvezőbb hatású, orálisan beadható antidiabetikus hatóanyagok kidolgozása során a legtöbbször a vércukorszint csökkentésére törekedtek. Kevés az ismeretanyag azonban olyan szerves vegyületek hatásáról, amelyek képesek a diabétesznek az előző bekezdésben említett krónikus komplikációit megelőzni vagy megszüntetni. Mindazonáltal a teljesség kedvéért megemlítjük, hogy Sestan, K. és munkatársai a 3 821 383 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban utalnak arra, hogy bizonyos aldóz-reduktáz inhibitorok, például az 1,3-dioxo-1H-benz(d,e)izokinolin-2(3H)-ecetsav és néhány igen hasonló szerkezetű vegyület az említett célra hasznosíthatók annak ellenére, hogy nem ismeretes hipoglükémiás, azaz a vércukorszintet csökkentő hatásuk. Ezek a vegyületek úgy hatnak, hogy gátolják az aldóz-reduktáz nevezetű enzim hatását. Ez az enzim ugyanis elsődlegesen felelős az aldózoknak, például a glükóznak vagy galaktóznak az emberi testben a megfelelő polioloikká, például szorbitá vagy galaktitá való redukálásának katalizálásában. Ilyen módon meggátolható vagy csökkenthető a galaktit nem kívánt akkumulálódása a galaktózisban szenvedő egyedek szemlencséjében, illetve a szorbit nem kívánt akkumulálódása diabéteszben szenvedő egyedek szemlencséjében, retinájában, perifériális idegrendszerében és veséjében. Ilyen módon tehát ezek a vegyületek képesek bizonyos krónikus diabéteszes komplikációk – beleértve a szemmel kapcsolatosakat is – kezelésére, hiszen az már régóta jól ismert, hogy a szemlencsében a polioloak jelenléte szürkehályog képződéséhez, és ezzel egyidejűleg a lencse tisztaságának megszűnéséhez vezet.

Felismertük, hogy az új (I) általános képletű spiro-indolin-oxazolidin-trionok – a képletben

X jelentése fluor-, klór- vagy brómatom,
Y hidrogénatomot jelent,
Z jelentése hidrogénatom, és
R jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, fluor-, klór- vagy bróm-fenil- vagy az alkilrészben 1–3 szénatomot tartalmazó fluor-, klór- vagy bróm-fenil-alkilcsoport –

kiváló aldóz-reduktáz inhibitorok és így felhasználhatók diabéteszes egyedeknél a korábbiakban említett krónikus komplikációk kezelésére azáltal, hogy például megakadályozzák a szorbit akkumulálódását a szemlencsében és a perifériális idegekben.

Az (I) általános képletű vegyületek közül kiváló hatékonyságukra tekintettel külön kiemeltük az 1-(4-fluor-fenil)-5-fluor-spiro-[indolin-3, 5'-oxazolidin]-2, 2', 4'-triont, 1-metil-5-klór-spiro-[indolin-3, 5'-oxazolidin]-2, 2', 4'-triont, 1-izopropil-5-klór-spiro-[indolin-3, 5'-oxazolidin]-2,2',4'-triont és az 1-(4-klór-benzil)-5-klór-spiro-[indolin-3,5'-oxazolidin]-2,2',4'-triont. Ezek a konkrétan megnevezett vegyületek különösen hatásos aldóz-reduktáz inhibitorok.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében úgy állítják elő, hogy valamely (II) általános képletű helyettesített izatin-származékokat – a képletben X, Y, Z és R jelentése az (I) általános képletnél megadott – az alkilrészben 1–4 szénatomot tartalmazó trialkil-

-szilil-cianiddal, célszerűen trimetil-szilil-cianiddal reagáltatunk, majd egy így kapott 3-ciano-3-trialkilszililoxi-származékokat alkoholos hidrogén-klór-iddal kezelünk, ezután egy így kapott hidroxí-észtert klór-szulfonil-izocianáttal reagáltatunk tetrahidrofuranban, majd ezt követően redukív hidrolízisnek vetjük alá és egy így kapott uretán-észtert nem-savas körülmények között gyűrűzárásnak vetjük alá.

A találmány szerinti eljárás ciklizációs műveletét előnyösen bázikus körülmények között hajtjuk végre, katalizátorként bázikus kémhatású anyagot, például kálium-karbonátot használva. Különösen előnyös katalizátorként még erősebben bázikus anyag, például kálium-terc-butilát vagy nátrium-metilát használata. A művelet végrehajtásához oldószerként olyan közömbös oldószereket használhatunk, mint például a dietil-éter, tetrahidrofuran, dioxán, dimetoxi-etán vagy a dimetil-formamid.

A találmány szerinti eljárással tehát például az 1-(4-klór-benzil)-5-klór-izatin 1-(4-klór-benzil)-3-hidroxí-3-(etoxi-karbonil)-5-klór-indolin-2-onon és 1-(4-klór-benzil)-3-karbamoiloxi-3-(etoxi-karbonil)-5-klór-indolin-2-onon át 1-(4-klór-benzil)-5-klór-spiro-[indolin-3,5'-oxazolidin]-2,2', 4'-trionná alakítható.

A kiindulási anyagként használt (II) általános képletű vegyületek legnagyobb része ismert, így ezek a vegyületek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők, vagy szokásos szerves kémiai szintetikus módszerekkel szokásos reagensekből szakember számára jól ismert módon állíthatók elő. Így például az 1-alkil-5-halogén-izatinok könnyen előállíthatók 5-fluor- vagy 5-klór-izatinnak egy alkalmas alkil-halogeniddal bázis, például kálium-karbonát jelenlétében végrehajtott alkilezése útján. A megfelelő 1-(4-halogén-fenil)-5-halogén-izatinok a leginkább célszerűen úgy állíthatók elő, hogy egy alkalmas 4,4'-di-(halogén-fenil)-amint oxalil-kloriddal kezelünk, majd egy így kapott köztiterméket alumínium-kloriddal szokásos módon gyűrűzárásnak vetjük alá. Mindkét esetben tehát a találmány szerinti eljárásban alkalmazott kiindulási anyagokat kereskedelmi forgalomban levő vegyületekből állítottuk elő.

Tekintettel arra, hogy az (I) általános képletű spiro-indolin-oxazolidin-trionoknak kivétel nélkül van egy aszimmetriacentrumuk, ezek a vegyületek az elkülönített optikailag aktív D- vagy L-izomer formájában vagy ezek racém vagy D,L-keveréke formájában létezhetnek. Természetesen a találmány oltalmi körébe tartozónak tekintjük mind az optikailag aktív, mind a racém formákat. Így például valamelyik optikailag aktív izomer elkülöníthető a racém elegynek szokásos módon végzett rezolválása, például egy optikailag aktív bázissal képzett spiro-indolin-oxazolidin-trion-só frakcionált kristályosítása útján. Alternatív módon ezek az optikailag aktív izomerek előállíthatók az előzőekben említett reagáltatások során megfelelő enantiomereket használva kiindulási anyagként.

Miként korábban említettük, az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók gyógyászati célokra mint aldóz-reduktáz inhibitorok, elsősorban olyan krónikus diabéteszes komplikációk kezelésére, mint például a szemlencsében a szorbit akkumulálódása. Diabéteszben szenvedő személyeknél ugyanis a szemlencsében a szorbit koncentrációját statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentik. Így például az (I) általános képletű vegyületekre jellemző, illetve közülük előnyösnek tekinthető 1-(4-klór-benzil)-5-klór-spiro-[indolin-3,5'-oxazoli-

din]-2,2',4'-trion diabéteszben szenvedő patkányoknál a szorbit akkumulálódását szignifikánsan nagy mértékben gátolja, ha orálisan 0,5–20 mg/kg dózisban adjuk be. Ugyanakkor ez a vegyület beadható parenterálisan is. Általában ezeket a vegyületeket rendszerint napi mintegy 0,10–10 mg/kg dózisban adjuk be, bár természetesen eltérhetünk ezektől a dózisértékektől a kezelendő egyed súlyától és állapotától, továbbá a beadás módjától függően.

Bár a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek beadhatók önmagukban is, rendszerint a gyógyszer-gyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal kombinációban, szokásos gyógyászati készítmények formájában adjuk be őket, egyszeri vagy többszöri adagolással, a korábban említett beadási módok valamelyike szerint. Az alkalmazható gyógyászati készítményekre például a tablettákat, kapszulákat, gyögcukrokat, ostyázott készítményeket, porokat, permetezhető készítményeket, vizes szuszpenziókat, injekciálható oldatokat, elixíreket vagy szirupokat említhetjük. Az alkalmazható hordozóanyagok lehetnek szilárd hígító- vagy töltőanyagok, steril vizes közegek és különböző nem-mérgező szerves oldószerek. Az ilyen gyógyászati készítményekben a hatóanyag mennyisége mintegy 0,5 súly% és mintegy 90 súly% között változhat, a készítmény 25

összsúlyára vonatkoztatva. Orális beadás céljából a tabletták tartalmazhatnak különböző gyógyszer-segédanyagokat, például nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot vagy kalcium-foszfátot különböző szétesést elősegítő szerekkel, például keményítővel (előnyösen burgonya- vagy tápiókakeményítővel), alginssavval vagy egyes komplex szilikátokkal, továbbá kötőanyagokkal, például poli-(vinil-pirrolidon)-nal, zselatinnal vagy gumiarabikummal kombinációban. Tablettázási célokra gyakran célszerű lehet járulékosan csúsztatók, például magnézium-sztearát, nátrium-lauryl-szulfát vagy talkum használata is. Hasonló összetételű szilárd kompozíciók hasznosíthatók kemény vagy lágy zselatin-kapszulák töltőanyagaként, azonban az ilyen töltőanyagok előnyösen még nagy molekulású poli-(etilén-glikol)-okat is tartalmaznak. Ha orális beadás céljára vizes szuszpenziókat és/vagy elixíreket állítunk elő, a hatóanyagot különböző ízesítő- vagy édesítőszerrel, színezőanyagokkal vagy színezékekkel és adott esetben emulgeáló és/vagy szuszpendáló ágensekkel, továbbá hígító anyagokkal, így például vízzel, etanollal, propilén-glikollal, glicerinnel vagy ezek tetszőleges kombinációival kombináljuk.

Parenterális beadás céljából az (I) általános képletű vegyületek szétváló- vagy földimogyoróolajjal vagy vizes 50 propilén-glikollal vagy N,N-dimetil-formamiddal készült oldatait, illetve a megfelelő vízzoldható alkálifém- vagy alkáliföldfém-só vizes oldatait hasznosíthatjuk. Az ilyen vizes oldatokat szükséges esetben pufferozhatjuk, illetve a folyékony halmazállapotú hordozóanyagot először 55 elegendő mennyiségű nátrium-kloriddal vagy glükózzal izotóniássá tehetjük. Ezek az itt említett vizes oldatok különösen alkalmasak intravénás, intramuszkuláris, szubkután és intraperitoneális injekcióval történő beadásra. E célból a vizes közeg előállítása gyógyszerész számára 60 rutinfeladat. A fentiekben ismertetettékn túlmenően az (I) általános képletű vegyületeket, illetve gyógyászati elfogadható sókat olyan gyógyászati készítményekké alakíthatjuk, amelyek helyi kezelésre alkalmasak, így például egy megfelelő szemcseppet hasznosíthatunk. 65

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeknek a krónikus diabéteszes komplikációk kezelésében kifejtett aktivitását a következőkben felsorolt, szokásos módon végrehajtott biológiai vagy farmakológiai kísérletek közül egyben vagy többben vizsgáljuk: (1) mérjük a kísérleti vegyület hatékonyságát izolált aldóz-reduktáz enzim aktivitásának gátlásában; (2) mérjük a kísérleti vegyület hatékonyságát olyan szempontból, hogy csökkenti-e vagy gátolja-e a szorbit akkumulálódását akut módon streptozotocinnal kezelt, azaz diabéteszben szenvedő patkányok üldőidegében; (3) mérjük a kísérleti vegyület hatékonyságát olyan szempontból, hogy streptozotocinnal kiváltott diabéteszben krónikusan szenvedő patkányok szemlencséjében és üldőidegében a már megnövekedett szorbit-szintet képes-e csökkenteni; (4) mérjük a kísérleti vegyület hatékonyságát olyan szempontból, hogy akut galaktózisban szenvedő patkányok szemlencséjében a galaktóz akkumulálódását megelőzi-e vagy gátolja-e; és (5) mérjük a kísérleti vegyületnek szürkehályog kialakulását gátló hatását, illetve krónikus galaktózisban szenvedő patkányok szemlencséje zavarosságának súlyosságát csökkentő hatását.

A találmányt közelebbről a következő referenciapéldákkal és példákkal kívánjuk megvilágítani.

1. referenciapélda

Intenzív keverés közben 1,25 g (0,00688 mól) 5-klór-izatin és 1,9 g (0,01376 mól) porított kálium-karbonát 8 ml vízmentes N,N-dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 2,33 g (0,01445 mól) 4-klór-benzil-kloridot adunk, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten (25 °C körüli hőmérsékleten) 20 órán át keverjük. Ennek a műveletnek a befejezése után a reakcióelegyet 40 ml vízzel hígítjuk, majd háromszor etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot ezután kétszer egymás után vízzel mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk. A szárítószer szűrőssel való eltávolítását követően az oldószert csökkentett nyomáson ledestilláljuk, 3,2 g mennyiségben narancsszínű szilárd anyagot kapva maradékként. Ezt azután 50 g szilikagélen kromatografáljuk, először a reagálatlan benzil-klorid eltávolítása céljából n-hexánnal, majd a termék elkülönítése céljából dietil-éterrel eluálva. Az utóbbi eluálószer használatakor 20 ml-es frakciókat szedünk. A tiszta terméket a 20–65. számú frakciókból 50 kioldhatjuk el úgy, hogy a frakciókat összeöntjük és csaknem szárazra pároljuk, narancsszínű szilárd anyagot kapva, ami tiszta 1-(4-klór-benzil)-5-klór-izatin. A tiszta termék mennyisége 1,3 g (70 %). Analitikai tisztaságú minta olvadáspontja 187–188 °C etil-acetáttól végrehajtott átkristályosítást követően. Az elemzési eredményeken túlmenően a tiszta terméket azonosítottuk tömegspektroszkópiail, mágneses magrezonanciaspektroszkópiail és infravörös spektroszkópiail elemzése alapján is. Elemzési eredmények a C₁₅H₉Cl₂NO₂ képlet alapján:

számított: C% = 58,85, H% = 2,96, N% = 4,58;
talált: C% = 59,00, H% = 3,22, N% = 4,68.

2. referenciapélda

10,81 g (0,06 mól) 5-klór-izatin, 13 ml (0,130 mól) zopropil-jodid és 16,4 g (0,120 mól) porított kálium-karbonát 100 ml vízmentes dimetil-formamiddal készült

keverékét szobahőmérsékleten (25 °C körüli hőmérsékleten) 20 órán át intenzíven keverjük, majd a reakcióelegyet vízbe öntjük és az előállítani kívánt terméket etil-acetáttal végzett extrahálás útján elkülönítjük. A szerves extraktum vízmentes magnézium-szulfát fölött végzett szárítását követően az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot etil-acetátból kristályosítjuk. Így 7,62 g (57 %) mennyiségben tiszta 1-izopropil-5-klór-izatin kapunk 144–145 °C olvadáspontú narancsszínű kristályok alakjában. A tiszta terméket az elemzési eredményeken túlmenően az 1. referenciapéldában említett spektroszkópai módszerekkel is azonosítottuk. Elemzési eredmények a $C_{11}H_{10}ClNO_2$ képlet alapján: számított: C % = 59,07, H % = 4,51, N % = 6,26; talált: C % = 59,17, H % = 4,60, N % = 6,22.

3. referenciapélda

A 2. referenciapéldában ismertetett módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy alkilezőszerként izopropil-jodid helyett ugyanolyan moláris mennyiségben metil-jodidot használunk. Így végtermékként etil-acetátból végzett átkristályosítást követően 170–171,5 °C olvadáspontú 1-metil-5-klór-izatin kapunk. A tiszta termék kitermelése az elméletileg elérhető hozamra vonatkoztatva 74 %. A tiszta termék minden szempontból azonosnak bizonyul az Inaba, S. és munkatársai által a Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 24. 1076 (1976) ismertetett ismert termékkel.

4. referenciapélda

Keverés közben 3,0 ml (0,035 mól) oxalil-klorid és 35 ml metilén-klorid elegyéhez cseppenként hozzáadjuk 5,14 g (0,025 mól) 4,4'-difluor-fenil-amin [előállítását Walter, R. I. ismerteti a Journal of the American Chemical Society, 77. 5999 (1955) szakirodalmi helyen] 35 ml metilén-kloriddal készült, tiszta oldatát, majd az így kapott elegyet szobahőmérsékleten (25 °C körüli hőmérséklet) 40 percen át állni hagyjuk, és ezután intenzív keverés közben egyszerre hozzáadjuk 5,28 g (0,0396 mól) vízmentes alumínium-kloridot. A reakcióelegyet keverését szobahőmérsékleten 45 percen át folytatjuk, majd a reakcióelegyet jeges vízbe öntjük és a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot etil-acetát és n-hexán elegyből kristályosítjuk. Így 4,94 g (76 %) mennyiségben tiszta 1-(4-fluor-fenil)-5-fluor-izatin kapunk 201–202 °C olvadáspontú narancsszínű kristályok alakjában. A tiszta terméket elemzési eredményein túlmenően az 1. referenciapéldában említett spektroszkópai módszerekkel is azonosítottuk. Elemzési eredmények a $C_{14}H_7F_2NO_2$ képlet alapján: számított: C % = 64,87, H % = 2,72, N % = 5,40; talált: C % = 65,09, H % = 2,93, N % = 5,38.

5. referenciapélda

130 °C-on 2,59 g (0,01 mól), a 4. referenciapéldában ismertetett módon előállított 1-(4-fluor-fenil)-5-fluor-izatin és 1,6 ml (0,012 mól) trimetil-szilil-cianid keverékét

20 percen át hevítjük, majd a kapott tiszta sárga színű oldatot 20 ml 98 %-os etanollal hígítjuk és 0 °C-ra lehűtjük. Ezután ezen a hőmérsékleten az oldatot száraz hidrogén-klorid-gázzal telítjük. Ezt követően az oldatot szobahőmérsékleten (25 °C körüli hőmérsékleten) 10 percen át állni hagyjuk, majd etil-acetáttal hígítjuk és ezután egymásután vízzel, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. Vízmentes magnézium-szulfát fölött végzett szárítást követően az oldószert vákuumban eltávolítjuk, majd a maradékot szilikagélén átszűrjük, eluálószerként metilén-kloridot használva. Ilyen módon 2,0 g (78 %) mennyiségben tiszta 1-(4-fluor-fenil)-3-hidroxi-3-(etoxi-karbonil)-5-fluor-indolin-2-ont kapunk 138–139 °C-on olvadó (metilén-klorid és n-hexán elegyből végzett kristályosítást követően) fehér színű kristályok alakjában. A tiszta terméket elemzési eredményein túlmenően az 1. referenciapéldában említett spektroszkópai módszerekkel is azonosítottuk. Elemzési eredmények a $C_{17}H_{13}F_3NO_3$ képlet alapján: számított: C % = 61,26, H % = 3,93, N % = 4,20; talált: C % = 61,34, H % = 4,02, N % = 4,44.

6. referenciapélda

Az 5. referenciapéldában ismertetett módon járunk el, de kiindulási anyagként 1-(4-fluor-fenil)-5-fluor-izatin helyett a 2. referenciapéldában ismertetett módon előállított 1-izopropil-5-klór-izatin használjuk azonos mólarányban. Így termékként 1-izopropil-3-hidroxi-3-(etoxi-karbonil)-5-klór-indolin-2-ont kapunk üveges csapadék formájában. A tiszta termék kitermelése az elméletileg elérhető hozamra vonatkoztatva 82 %. A tiszta terméket tömegspektroszkópiás elemzésén túlmenően az 1. referenciapéldában említett egyéb spektroszkópai módszerekkel is azonosítottuk. Számított tömeg a $C_{14}H_{16}ClNO_2$ képlet alapján: 299,0739; talált: 299,0721.

7. referenciapélda

Az 5. referenciapéldában ismertetett módon járunk el, de kiindulási anyagként 1-(4-fluor-fenil)-5-fluor-izatin helyett az 1. referenciapéldában ismertetett módon előállított 1-(4-klór-benzil)-5-klór-izatin használjuk azonos mólarányban. Így 1-(4-klór-benzil)-3-hidroxi-3-(etoxi-karbonil)-5-klór-indolin-2-ont kapunk, amelynek olvadáspontja metilén-klorid és n-hexán elegyből végzett kristályosítás után 144–145 °C. A tiszta termék kitermelése az elméletileg elérhető hozamra vonatkoztatva 82 %. A tiszta terméket elemzési eredményein túlmenően az 1. referenciapéldában említett spektroszkópai módszerekkel is azonosítottuk. Elemzési eredmények a $C_{18}H_{15}Cl_2NO_4$ képlet alapján: számított: C % = 56,86, H % = 3,98, N % = 3,68; talált: C % = 57,17, H % = 4,08, N % = 3,72.

8. referenciapélda

0 °C-on 2,33 g (0,007 mól), az 5. referenciapéldában ismertetett módon kapott 1-(4-fluor-fenil)-3-hidroxi-3-etoxi-karbonil)-5-fluor-indolin-2-on 35 ml frissen desztillált tetrahidrofuranál készült oldatához 0,65 ml

(0,0075 mól) klór-szulfonil-izocianátot adunk, majd a kapott elegyet 0 °C-on tartjuk 5 percen át, ezután pedig 15 ml telített vizes nátrium-szulfid-oldatot és 15 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékleten (25 °C körüli hőmérsékleten) 5 percen át keverjük, majd 3 n sósavoldattal megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Így 2,3 g (87 %) mennyiségben tiszta 1-(4-fluor-fenil)-3-karbamoiloxi-3-(etoxi-karbonil)-5-fluor-indolin-2-ont kapunk olyan fehér kristályok formájában, amelyek olvadáspontja metilén-klorid és n-hexán elegyből végzett kristályosítás után 182–183 °C. A tiszta terméket elemzési eredményein túlmenően az 1. referenciapéldában említett spektroszkópai módszerekkel is azonosítottuk.

Elemzési eredmények a $C_{18}H_{14}F_2N_2O_5$ képlet alapján:

számított: C % = 57,45, H % = 3,75, N % = 7,44;

talált: C % = 57,34, H % = 3,80, N % = 7,44.

9. referenciapélda

A 8. referenciapéldában ismertetett módon járunk el, de kiindulási anyagként 1-(4-fluor-fenil)-3-hidroxi-3-(etoxi-karbonil)-5-fluor-indolin-2-on helyett a 6. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 1-izopropil-3-hidroxi-3-(etoxi-karbonil)-5-klór-indolin-2-ont használjuk azonos molarányban. Így 1-izopropil-3-karbamoiloxi-3-(etoxi-karbonil)-5-klór-indolin-2-ont kapunk, amelynek olvadáspontja etil-acetátból végzett kristályosítás után 244–246 °C. A tiszta termék kitermelése az elméletileg elérhető hozamra vonatkoztatva 75 %. A tiszta terméket elemzési eredményein túlmenően az 1. referenciapéldában említett spektroszkópai módszerekkel is azonosítottuk.

Elemzési eredmények a $C_{15}H_{17}ClN_2O_5$ képlet alapján:

számított: C % = 52,87, H % = 5,03, N % = 8,22;

talált: C % = 52,80, H % = 5,11, N % = 7,90.

10. referenciapélda

A 8. referenciapéldában ismertetett módon járunk el, de kiindulási anyagként 1-(4-fluor-fenil)-3-hidroxi-3-(etoxi-karbonil)-5-fluor-indolin-2-on helyett a 7. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 1-metil-3-hidroxi-3-(etoxi-karbonil)-5-klór-indolin-2-ont használjuk azonos molarányban. Így 1-metil-3-karbamoiloxi-3-(etoxi-karbonil)-5-klór-indolin-2-ont kapunk, amelynek olvadáspontja metilén-klorid és n-hexán elegyből végzett kristályosítás után 185–186 °C. A tiszta termék kitermelése az elméletileg elérhető hozamra vonatkoztatva 66 %. A tiszta terméket elemzési eredményein túlmenően az 1. referenciapéldában említett spektroszkópai módszerekkel is azonosítottuk.

Elemzési eredmények a $C_{13}H_{13}ClN_2O_5$ képlet alapján:

számított: C % = 49,93, H % = 4,19, N % = 8,96;

talált: C % = 50,05, H % = 4,25, N % = 8,99.

11. referenciapélda

A 8. referenciapéldában ismertetett módon járunk el, de kiindulási anyagként 1-(4-fluor-fenil)-3-hidroxi-3-(etoxi-karbonil)-5-fluor-indolin-2-on helyett a 8. referenciapéldában ismertetett módon előállítható 1-(4-klór-benzil)-3-(etoxi-karbonil)-5-klór-indolin-2-ont használjuk azonos molarányban. Így 1-(4-klór-benzil)-3-karbamoiloxi-3-(etoxi-karbonil)-5-klór-indolin-2-ont kapunk, amelynek olvadáspontja metilén-klorid és n-hexán elegyből végzett kristályosítás után 182–183 °C. A tiszta termék kitermelése az elméletileg elérhető hozamra vonatkoztatva 85 %. A terméket elemzési eredményein túlmenően az 1. referenciapéldában említett spektroszkópai módszerekkel is azonosítottuk.

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{16}Cl_2N_2O_5$ képlet alapján:

számított: C % = 53,92, H % = 3,81, N % = 6,62;

talált: C % = 53,91, H % = 3,92, N % = 6,81.

1. példa

0 °C-on 752 mg (0,002 mól), a 8. referenciapéldában ismertetett módon előállított 1-(4-fluor-fenil)-3-karbamoiloxi-3-(etoxi-karbonil)-5-fluor-indolin-2-on 9 ml frissen desztillált tetrahydrofurán és 1 ml vízmentes dimetil-formamid elegyével készült oldatához 246 mg (0,002 mól) kálium-terc-butilatot adunk, majd az így kapott reakcióelegyet 50 °C-on 5 percen át keverjük és ezt követően 0 °C-ra visszahűtjük. Ezen a hőmérsékleten a reakcióelegyet 3 n sósavoldattal megsavanyítjuk, majd vízzel hígítjuk és a kapott vizes elegyet dietil-éter és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyével extraháljuk. A kapott szerves extraktumot ezután híg vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk, majd az így kapott vizes extraktumot 3 n sósavoldattal megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot metilén-klorid és n-hexán elegyből kristályosítva 267 mg (54 %) mennyiségben tiszta 1-(4-fluor-fenil)-5-fluor-spiro-[indolin-3,5'-oxazolidin]-2,2',4'-triont kapunk 186–187 °C olvadáspontú fehér kristályok alakjában. A tiszta terméket elemzési eredményein túlmenően az 1. referenciapéldában említett spektroszkópai módszerekkel is azonosítottuk.

Elemzési eredmények a $C_{16}H_8F_2N_2O_2$ képlet alapján:

számított: C % = 58,91, H % = 2,44, N % = 8,48;

talált: C % = 58,12, H % = 2,63, N % = 8,35.

2. példa

Az 1. példában ismertetett módon járunk el, de kiindulási anyagként 1-(4-fluor-fenil)-3-karbamoiloxi-3-(etoxi-karbonil)-5-fluor-indolin-2-on helyett a 9. referenciapéldában ismertetett módon előállított 1-izopropil-3-karbamoiloxi-3-(etoxi-karbonil)-5-klór-indolin-2-ont használjuk azonos molarányban. Így 1-izopropil-5-klór-spiro-[indolin-3,5'-oxazolidin]-2,2',4'-triont kapunk, amelynek olvadáspontja metilén-klorid és n-hexán elegyből végzett kristályosítás után 186–187 °C. A tiszta termék kitermelése az elméletileg elérhető hozamra

vonatkoztatva 48 %. A tiszta terméket elemzési eredményein túlmenően az 1. referenciapéldában ismertetett spektroszkópiai módszerekkel is azonosítottuk.

Elemzési eredmények a $C_{13}H_{11}ClN_2O_4$ képlet alapján:

számított: C % = 52,98, H % = 3,76, N % = 9,51;

talált: C % = 52,75, H % = 3,81, N % = 9,28.

3. példa

Az 1. példában ismertetett módon járunk el, de kiindulási anyagként 1-(4-fluor-fenil)-3-karbamoiloxi-3-(etoxi-karbonil)-5-fluor-indolin-2-on helyett a 10. referenciapéldában ismertetett módon előállított 1-metil-3-karbamoiloxi-3-(etoxi-karbonil)-5-klór-indolin-2-ont használjuk azonos molarányban. Így 1-metil-5-klór-spiro-[indolin-3,5'-oxazolidin]-2,2',4'-triont kapunk, amelynek olvadáspontja etil-acetát és n-hexán elegyéből végzett kristályosítás után 285–286 °C. A tiszta termék kitermelése az elméletileg elérhető hozamra vonatkoztatva 49 %. A tiszta terméket elemzési eredményein túlmenően az 1. referenciapéldában említett spektroszkópiai módszerekkel is azonosítottuk.

Elemzési eredmények a $C_{11}H_7ClN_2O_4$ képlet alapján:

számított: C % = 49,55, H % = 2,65, N % = 10,51;

talált: C % = 49,59, H % = 2,86, N % = 10,36.

4. példa

Az 1. példában ismertetett módon járunk el, de kiindulási anyagként 1-(4-fluor-fenil)-3-karbamoiloxi-3-(etoxi-karbonil)-5-fluor-indolin-2-on helyett a 11. referenciapéldában ismertetett módon előállított 1-(4-klór-benzil)-3-karbamoiloxi-3-(etoxi-karbonil)-5-klór-indolin-2-ont használjuk azonos molarányban. Így 1-(4-klór-benzil)-5-klór-spiro-[indolin-3, 5'-oxazolidin]-2, 2', 4'-triont kapunk, amelynek olvadáspontja etil-acetát és n-hexán elegyéből végzett kristályosítás után 208–209 °C. A tiszta termék kitermelése az elméletileg elérhető hozamra vonatkoztatva 39 %. A tiszta terméket elemzési eredményein túlmenően az 1. referenciapéldában említett spektroszkópiai módszerekkel is azonosítottuk.

Elemzési eredmények a $C_{17}H_{10}Cl_2N_2O_4$ képlet alapján:

számított: C % = 54,13, H % = 2,67, N % = 7,43;

talált: C % = 54,52, H % = 2,91, N % = 7,63.

5. példa

Az 1–11. referenciapéldákban ismertetett módszerekkel előállított kiindulási anyagokból az előző példákban ismertetett módon a következőkben felsorolt (I) általános képletű spiro-indolin-oxazolidin-trionok állíthatók elő:

1-(4-klór-fenil)-5-klór-spiro-[indolin-3, 5'-oxazolidin]-2, 2', 4'-trion,

1-metil-5-fluor-spiro-[indolin-3, 5'-oxazolidin]-2, 2', 4'-trion,

1-etil-5-klór-spiro-[indolin-3,5'-oxazolidin]-2, 2', 4'-trion, 1-(n-butil)-5-klór-spiro-[indolin-3, 5'-oxazolidin]-2, 2', 4'-trion,

1-(4-fluor-benzil)-5-fluor-spiro-[indolin-3, 5'-oxazolidin]-2,2',4'-trion,

1-(3, 4-diklór-benzil)-spiro-[indolin-3, 5'-oxazolidin]-2,2',4'-trion és

1-[α-(4-klór-fenil)-izopropil]-5-klór-spiro-[indolin-3, 5'-oxazolidin]-2,2',4'-trion.

10

6. példa

Az 1-(4-klór-benzil)-5-spiro-[indolin-3,5'-oxazolidin]-2,2',4'-trion nátriumsóját úgy állíthatjuk elő, hogy az említett vegyületet olyan vizes oldatban oldjuk, amely egy mólekvalens nátrium-hidroxidot tartalmaz oldva. Az így kapott oldatot ezután fagyasztva szárítjuk. Ilyen módon tehát amorf por alakjában előállíthatók az említett (I) általános képletű vegyület alkálifémsói, amelyek vízben jól oldódnak.

Hasonló módon állíthatók elő a megfelelő kálium- és lítiumsók, illetve az 1–3. és 5. példákban említett többi (I) általános képletű vegyület alkálifémsói is.

25

7. példa

Az 1-(4-klór-benzil)-5-klór-spiro-[indolin-3,5'-oxazolidin]-2,2',4'-trion kalciumsóját úgy állíthatjuk elő, hogy az említett vegyületet olyan vizes oldatban oldjuk, amely egy mólekvalens kalcium-hidroxidot tartalmaz oldva. Az így kapott oldatot ezután fagyasztva szárítjuk. A megfelelő magnéziumsót hasonló módon állíthatjuk elő, miként az 1–3. és 5. példákban említett többi (I) általános képletű vegyület megfelelő alkáliföldfémsóit is.

8. példa

Száraz szilárd gyógyászati készítményt állítunk elő a következőkben felsorolt komponenseknek a megadott súlyrészekben történő összekeverése után.

45	Komponens	Súlyrész
	1-(4-klór-benzil)-5-klór-spiro-[indolin-3,5'-oxazolidin]-2,2',4'-trion	50
	nátrium-citrát	25
	alginsav	10
50	poli(vinil-pirrolidin)	10
	magnéziumsztearát	5

Miután a komponenseket egymással homogenizáltuk, a kapott keveréket olyan tablettákká sajtoljuk, amelyek 200 mg hatóanyagot tartalmaznak. Készítünk továbbá olyan tablettákat is megfelelő mennyiségű hatóanyag felhasználásával, amelyek 25, 50 vagy 100 mg hatóanyagot tartalmaznak.

60

9. példa

Száraz szilárd gyógyászati készítményt állítunk elő a következőkben felsorolt komponenseknek a megadott súlyrészekben történő összekeverése után.

65

Komponens

1 (4-fluor-fenil)-5-fluor-spiro-[indolin-3,5'-oxazolidin]-2,2',4'-trion
kalcium-karbonát
4000-es átlagmolekulasúlyú
poli-(etilén-glikol)

Súlyrész

50

20

30

A vízmentes szilárd keveréket addig keverjük, míg olyan porított terméket nem kapunk, amely teljesen egyenletes eloszlású minden szempontból. Ezután lágy és kemény zselatinkapszulákat készítünk, olyan mennyiségeket használva ebből a keverékből, hogy mindegyik kapszula 250 ml hatóanyagot tartalmazzon.

10. példa

Az 1–4. példák szerint előállított vegyületeket a Hayman, S. és munkatársai által a Journal of Biological Chemistry, 240. 877 (1965) szakirodalmi helyen ismertetett, illetve a Sestan, K. és munkatársai által a 3 821 383 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon módosított módszer szerint vizsgálatnak vetjük alá annak megállapítására, hogy képesek-e az aldóz-reduktáz enzim aktivitását csökkenteni vagy gátolni. Mindegyik esetben az alkalmazott szubsztrátum borjú-szemlencséből nyert, részben tisztított aldóz-reduktáz enzim. A kapott eredményeket a különböző vizsgált koncentrációk vonatkozásában az enzimaktivitás százalékos gátlásaként adjuk meg.

Kísérleti vegyület	Százalékos gátlás			
	10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M
1. példa szerinti termék	—	87	65	25
2. példa szerinti termék	—	80	45	17
3. példa szerinti termék	—	67	31	10
4. példa szerinti termék	100	89	81	60

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű spiro-indolin-oxazolidin-trion-származékok — a képletben

X jelentése fluor-, klór- vagy brómatom,
Y hidrogénatomot jelent,
Z jelentése hidrogénatom, és

R jelentése 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, fluor-, klór- vagy bróm-fenil- vagy az alkilrészben 1–3 szénatomot tartalmazó fluor-, klór- vagy bróm-fenil-alkilcsoport —

5 előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű helyettesített izatin-származékot — a képletben X, Y, Z és R jelentése az (I) általános képletnél megadott — az alkilrészekben 1–4 szénatomot tartalmazó trialkil-, szilil-, cianid-, célszerűen trimetil-szilil-cianid- reagentatunk, majd egy így kapott 3-ciano-3-trialkil-szilil-oxi-származékot alkoholos hidrogén-klorid-oldattal kezelünk, ezután egy így kapott hidroxil-észtert klór-szulfonil-izocianáttal reagáltatunk tetrahidrofuránban, majd ezt követően redukív hidrolízisnek vetjük alá és egy így kapott uretán-észtert nem-savas körülmények között gyűrűzárásnak vetjük alá.

15 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a gyűrűzárás közömbös szer- ves oldószerben erősen bázikus katalizátor jelenlétében hajtjuk végre.

20 3. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy oldószerként dimetil-formamidot és bázikus katalizátorként kálium-terc-butilatot használunk.

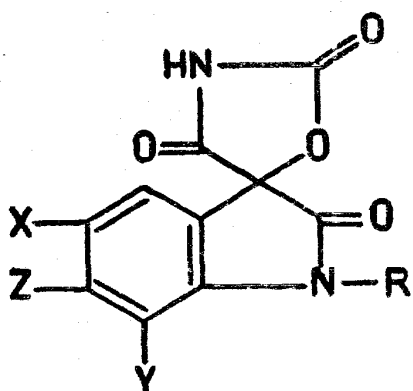
25 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja 1-(4-fluor-fenil)-5-fluor-spiro-[indolin-3, 5'-oxazolidin] - 2,2',4'-trion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagot alkalmazunk.

30 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-5-klór-spiro-[indolin-3, 5'-oxazolidin]-2, 2',4'-trion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagot alkalmazunk.

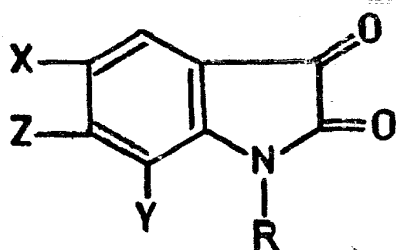
35 6. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja 1-izopropil-5-klór-spiro-[indolin-3, 5'-oxazolidin] - 2,2',4'-trion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagot alkalmazunk.

40 7. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja 1-(4-klór-benzil)-5-klór-spiro-[indolin-3,5'-oxazolidin]- 2,2',4'-trion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagot alkalmazunk.

45 8. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott — a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyá- szai készítménnyé alakítunk.



(I)



(II)

Kiadja az Országos Tárlományi Hivatal
A kiadásért felel: Hlmer Zoltán osztályvezető
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet