

(19) **H U**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11)  
**199458 B**



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

(22) Bejelentés napja: 1986.12.12. (21) 5195/86

(30) Bejelentés előbbsége:  
85-18482 85.12.12. FR

(51) Int.Cl.<sub>5</sub>  
C 07 D 413/04  
A 61 K 31/535

(41) (42) Közzététel napja: 1988.09.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma  
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.02.28.

(72) Feltalálók:  
GASC Jean-Claude, Bondy,  
NEDELEC Lucien, Le Raincy,  
RETTIEN Claude, Montreuil,  
WEISSMANN NANOPOULOS Dinah,  
Lyon (FR)

(71) Bejelentő:  
Roussel Uclaf, Párizs (FR)

## (54) ELJÁRÁS 4-MORFOLINIL-1H-INDOL-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 4-morfolinil-1H-indol-származékok, valamint ezeknek ásványi vagy szerves savakkal alkotott sóinak előállítására a képletben

R<sub>1</sub> jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport,  
R<sub>2</sub> jelentése hidroximetil-csoport vagy 1—4 szénatomos alkil-tio-metil-csoport vagy ciano-metil-csoport vagy karboxilcsoport, amely adott esetben 1—4 szénatomos ali-

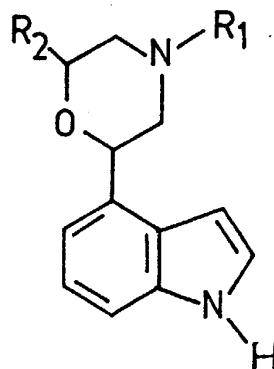
fás alkohollal észterezett, vagy H-N<sup>R<sub>4</sub></sup><sub>R<sub>5</sub></sub> ve-

gyülettel amidált — a képletben

R<sub>4</sub> jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport és

R<sub>5</sub> jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport.

A vegyületek a központi idegrendszerre hatnak.



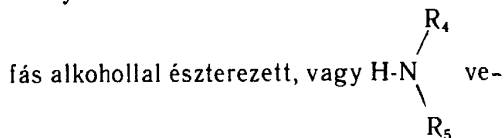
(1)  
**HU 199458 B**

A leírás terjedelme: 11 oldal, 16 képlet

1

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű új 4-morfolinil-1H-indol-származékok, valamint ezeknek ásványi és szerves savakkal alkotott addíciós sóinak előállítására. Az (I) általános képletben

$R_1$  jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport,  $R_2$  jelentése hidroxi-metil-csoport vagy 1—4 szénatomos alkil-tio-metil-csoport vagy ciano-metil-csoport vagy karboxilcsoport, amely adott esetben 1—4 szénatomos ali-



gyülettel amidált — a képletben

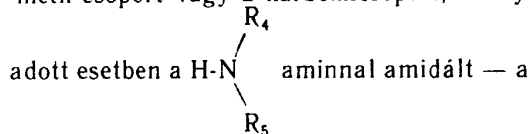
$R_4$  jelentése 1—4 szénatomos alkoxycsoport és

$R_5$  jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport

Az (I) általános képletben 1—4 szénatomos alkilcsoport előnyös jelentése metil-, etil-, propil- vagy izopropilcsoportot; az 1—4 szénatomos alifás alkanol előnyös jelentése metanol, etanol, propanol vagy izopropanol; az alkil-tio-metil-csoport jelenti például az n-propil-tio-metil-csoportot, az etil-tio-metil-csoportot vagy előnyösen a metil-tio-metil-csoportot.

Az ásványi és a szerves savakkal alkotott sókat például a következő savakkal állíthatjuk elő: sósav, hidrogén-bromid, salétromsav, kénsav, foszforsav, ecetsav, hangyasav, propionsav, benzoészav, maleinsav, fumársav, borostyánkősav, borkősav, citromsav, oxálsav, glikoxilsav, aszparaginsav, alkán-szulfonsav, így a metán-, az etán-szulfonsav; az aril-szulfonsav, így a benzol-szulfonsav és a p-toluol-szulfonsav és az aril-karboxilsav.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű származékok, valamint ezeknek ásványi vagy szerves savakkal alkotott addíciós sói közül megemlítjük azokat, amelyek képletében  $R_2$  jelentése hidroxi-metil-csoport, alkil-tio-metil-csoport vagy a ciano-metil-csoport vagy a karboxilcsoport, amely



képletben  $R_4$  és  $R_5$  jelentése egyenes szénláncú 1—4 szénatomos alkilcsoport.

Előnyösek azok a származékok, amelyek (I) általános képletében  $R_2$  jelentése alkil-tio-metil-csoport, külön megemlítjük a 4-[(2R-cisz)-4-metil-6-[(metil-tio)-metil]-2-morfolinil]-1H-indolt, valamint ennek ásványi vagy szerves savakkal alkotott addíciós sóit.

A találmány tárgyához tartozik az (I) általános képletű származékok racémátjainak, valamint optikailag aktív izomerjeinek az előállítása is.

A találmány szerinti eljárásra jellemző, hogy egy (II) általános képletű vegyületet — a képletben Alk jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport és  $R_1$  jelentése a fenti —, dehidro-

2

génezünk, így egy (IA) általános képletű vegyületet állítunk elő — a képletben Alk és  $R_1$  jelentése a már megadott; majd kívánt esetben — az (IA) általános képletű vegyületet elszappanosítjuk, és így (IE) általános képletű terméket állítunk elő, ahol  $R_1$  jelentése a fenti, és kívánt esetben a kapott terméket egy (V) általános képletű aminnal reagáltatjuk — a képletben  $R_4$  és  $R_5$  jelentése a már megadott, és így egy (IF) általános képletű terméket kapunk — a képletben  $R_3$  jelentése egy (V) általános képletű vegyülettel amidált karboxilcsoport és  $R_1$  jelentése a fenti — vagy az (IA) általános képletű vegyületet redukáljuk és így egy (IG) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol  $R_1$  jelentése a fenti és kívánt esetben a kapott terméket metán-szulfonil-kloriddal vagy p-toluol-szulfonil-kloriddal reagáltatjuk és így a (VI) általános képletű vegyülettel állítjuk elő — a képletben K jelentése metilcsoport vagy p-tolil-csoport és  $R_1$  jelentése a fenti — amelyet egy alkil-merkaptánnal vagy egy alkáli-cianid dal reagáltatunk és így egy (IH) általános képletű terméket kapunk — a képletben  $R_3$  jelentése alkil-tio-metil-csoport vagy ciano-metil-csoport és  $R_1$  jelentése a fenti, majd kívánt esetben bármely kapott (I) általános képletű vegyülete sójává alakítjuk.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Az (I) általános képletű vegyületek bázisos jellegűek, kivéve azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében  $R_2$  jelentése szabad karboxilcsoport. Az (I) általános képletű vegyületekből az addíciós sókat előnyösen sztöchiometrikus arányban alkalmazott ásványi vagy szerves savakkal állítjuk elő.

A sókat úgy is előállíthatjuk, hogy a megfelelő bázisokat nem izoláljuk.

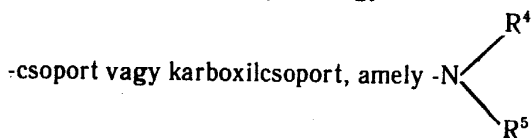
A (II) általános képletű vegyületeket  $R_1$ =metilcsoport esetén úgy állítjuk elő, hogy egy (VII) képletű vegyületet egy metil-halogén-formiáttal reagáltatunk — a vegyületben a halogénatom brómatomot vagy előnyösen klóratomot jelent —, így egy (VIII) képletű vegyületet kapunk, amelyet redukálunk, előnyösen borám-trimetil-aminokomplex-szel és így kinyerjük a (IX) képletű terméket, amelyet halogénnel reagáltatunk, előnyösen benzil-kloriddal, így a (X) képletű termék keletkezik, amelyet redukálunk, előnyösen alumínium-lítium-hidriddel, így a (XI) képletű vegyületet állítjuk elő, amelyet egy (XII) általános képletű alkil-glicidáttal — a képletben Alk jelentése a már megadott — egy (XIII) általános képletű vegyületté alakítjuk — a képletben Alk jelentése a már megadott —, a terméket például N-klór-diizopropil-aminnal hexametil-foszfor-amin vagy előnyösen trisz-dimetil-amino-foszfin jelenlétében ciklizáljuk, és így a (XIV) általános képletű vegyületet állítjuk elő — a képletben Alk jelentése a már megadott — amelyet debenzilezünk, például katalitikus hidrogénezéssel, így a (II) általános képletű terméket megkapjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek hasznos gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek. Védik a központi idegrendszert az ischaemia vagy az anoxemia ellen és biztosítják a központi idegrendszer aktivitását. Ezenkívül javítják az emlékezési folyamatokat.

Ezeket a tulajdonságokat a kísérleti részen ismertetjük.

Ezek a tulajdonságok igazolják az (I) általános képletű 4-morfolinil-1H-indol-származékoknak és sóinak gyógyszerkészítményként történő alkalmazását.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények közül előnyösek azok, amelyek olyan (I) általános képletű vegyületeket tartalmaznak, amelyek képletében  $R^2$  jelentése hidroxil-metil-csoport, 1—4 szénatomos alkil-tio-metil-csoport vagy ciano-metil-



képletű aminnal amidált — a képletben  $R^4$  és  $R^5$  jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport — és rendkívül előnyösen  $R^2$  jelentése 1—4 szénatomos alkil-tio-metil-csoport, valamint ezek-

nek gyógyászati lag elfogadható savakkal alkotott sói.

A találmány szerinti eljárással előállított származékok közül különösen előnyös a következő vegyület

— 4-[(2R-cisz)-4-metil-6-[(metil-tio)-metil]-2-morfolinil]-1H-indol, valamint gyógyászati lag elfogadható savakkal alkotott addíciós sói.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények alkalmazhatók ötvenévesek magas vérnyomásának, a klimax, a diabetikusok, az elhízottak és a bővérűek kezelésére, idős emberek magasvérnyomásának vagy érlemeszesedésben szenvedő idősök kezelésére, valamint a vesék működéséből eredő magas vérnyomás kezelésére. A gyógyszerkészítményeket alkalmazhatjuk agyi degeneráltság kezelésére is.

A szokásos dózis a felhasznált vegyülettől, a páciensről és a kívánt hatástól függően különböző lehet, így például naponta 5—200 mg dózist alkalmazhatunk. Orális alkalmazásánál a 3. példa szerinti vegyületből naponta 5—200 mg-ot adagolhatunk. Orális alkalmazásánál a 3. példa szerinti vegyületből naponta 5—50 mg-ot adagolunk, például agyi degeneráltságnál 1 kg testömegre számítva 0,07 mg — 0,7 mg-ot adagolunk.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket, valamint ezek gyógyászati lag elfogadható savakkal alkotott savaddíciós sóit hatóanyagként felhasználhatjuk gyógyászati készítmények előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületeket és ezeknek gyógyászati lag elfogadható savakkal alkotott savaddíciós sóit hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítményeket alkalmazhatjuk emésztőrendszeren keresztül vagy parenterális úton.

Ezek a gyógyászati készítmények például szilárd vagy folyékony halmazállapotban fordulhatnak elő és folytonosan alkalmazhatók a humán gyógyászatban tablettaként, egyszerű formában, vagy cukorbevonattal ellátva, kapszulaként, granulátumként, kúpként, injektálható készítményformában. A készítményeket a szokásos módon állítjuk elő. A hatóanyagot vagy a főalkotókat kötőanyag-masszába keverjük, ehhez szokásosan alkalmazott gyógyászati anyagok például a talkum, a gumiarábikum, a laktóz, a keményítő, a magnézium-sztearát, a kakaóvaj, a vizes vagy nem vizes vivőanyagok, az állati zsírok vagy növényi olajok, a paraffinszármazékok, a glikol, különböző nedvesítőszeres, diszpergáló vagy emulgeáló szerek és konzerváló szerek.

A találmány szerinti eljárást a következő példákkal szemléltetjük, de találmányunkat nem korlátozzuk azokra.

5

**1. példa**

(2RS,6RS)-6-(1H-indol-4-il)-4-metil-2-morfolin-etil-karboxilát

34,5 g (2RS,6RS)-6-(2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-4-metil-2-morfolin-etil-karboxilátot feloldunk 345 ml metilén-kloridban és hozzáadunk 13,8 g aktív magnézium-dioxidot, majd az elegyet 30 percig hagyjuk reagálni, szűrjük, metilén-kloriddal mossuk, csökkentett nyomáson megszáritjuk és a kívánt termékből 3,185 g-t nyerünk ki.

IR spektrum ( $\text{CHCl}_3$ -ban):  
NH indol:  $3480\text{ cm}^{-1}$ ;  $\text{C}=\text{O}$ :  $1748\text{ cm}^{-1}$   
(csúcs),  $1730\text{ cm}^{-1}$  (váll)

**2. példa**

N,N-dietil-6-(1H-indol-4-il)-4-metil-2-morfolin-karboxamid és mezilát sója

A lépés) elszappanosítás

4,5 g (2RS,6RS)-6-(1H-indol-4-il)-4-metil-2-morfolin-etil-karboxilátot inert atmoszférában, 65 óráig 45 ml metanolban 31,21 ml 0,5 mól/l-es nátrium-metilát metanolos oldattal reagáltatjuk, majd szárítjuk, és így a sav nátrium sóját 4,33 g kapjuk meg, amelyet a következő lépésben feldolgozunk.

B lépés) amidálás

4,33 g A lépésben kapott terméket inert atmoszférában 75 ml dioxánban és 90 ml dimetil-formamidban reagáltatunk, majd  $10^\circ\text{C}$  hőmérsékleten hozzáadunk 5,48 ml tributil-amint ezután cseppenként hozzáadunk 3 ml izobutil-klór-formiátot. Másfél óra múlva cseppenként hozzáadunk 7,93 ml dietil-amint. Az elegyet 4,5 órán keresztül reagálni hagyjuk, majd csökkentett nyomáson megszáritjuk. A száraz maradékot vízben feloldjuk és kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, teljesen száraz állapotig bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk (eluens: metilén-klorid/izopropanol 9:1), aktivszélen kezeljük, szilikagélen kromatografáljuk (eluens: metilén-klorid:izopropanol 85:15) és így módon 0,888 g kívánt bázist állítunk elő.

**C lépés) mezilátsó előállítása**

Az így előállított termékek izopropanolban feloldjuk, 2,82 ml 1 mól/l metán-szulfonsav izopropanolban készített oldatát hozzáadjuk. Az elegyet óvatosan betöményítjük, 8 ml izopropanol-étert adunk hozzá, és így módon megkapjuk a kívánt terméket (1,107 g) A termék olvadáspontja:  $110-115^\circ\text{C}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  (411,52) összegképlet alapján:

számított:  $\text{C}\%=55,46$ ,  $\text{H}\%=7,10$ ,  $\text{N}\%=10,21$   
 $\text{S}\%=7,79$ ;  
talált:  $\text{C}\%=55,5$ ,  $\text{H}\%=7,6$ ,  $\text{N}\%=9,4$ ,  
 $\text{S}\%=6,7$ .

**3. példa**

(2RS,6RS)-6-(1H-indol-4-il)-4-metil-2-morfolin-metanol és semleges fumarát sója

6

A 2. példa A lépésében előállított termékből 3,185 g-t 40 ml metanolban és 20 ml dioxánban feloldunk, és az oldatot 3,185 g nátrium-bórhidridhez adjuk. Az elegyet egy órán keresztül visszafolyató hűtő alatt ragáltatjuk, majd lehűtjük és 400 ml vízzel hígítjuk. Metilén-kloriddal extraháljuk, majd az extraktumot szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, szilikagélen kromatografáljuk (eluens: metilén-klorid:metanol 88:12), és 2,105 g kívánt terméket állítunk elő.

**A semleges fumarátsó előállítása**

Az így kapott terméket metanolban feloldjuk, és metanolban feloldott fumársavat adunk hozzá. Így módon 2,238 g kívánt terméket állítunk elő. A termék olvadáspontja  $\sim 263^\circ\text{C}$  (bomlik).

**4. példa**

4-[(2R-cisz)-4-metil-6-[(metil-tio)-metil]-2-morfolinil]-1H-indol (dl) és semleges fumarát sója

A lépés:

(2RS,6RS)-6-(1H-indol-4-il)-4-metil-2-morfolin-p-toluol-szulfonát-metanol

43 ml piridinben feloldunk 8,58 g tozil-kloridot és ezt inert atmoszférában cseppenként  $10^\circ\text{C}$  hőmérsékleten 55 ml piridinben feloldott 5,542 g 3. példában előállított bázis-hoz adjuk. Az elegyet 3 órán keresztül  $10^\circ\text{C}$  hőmérsékleten reagáltatjuk és  $5^\circ\text{C}$  hőmérsékleten 65 óráig állni hagyjuk. Ezután 500 ml jeges vízbe öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk, majd az extraktumot vizes nátrium-bikarbonát oldattal mossuk, szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, szilikagélen kromatografáljuk (eluens: metilén-klorid:aceton 1:1) és így módon 7,7 g kívánt terméket állítunk elő.

**B. lépés**

4-[(2R-cisz)-4-metil-6-[(metil-tio)-metil]-2-morfolinil]-1H-indol (dl) és semleges fumarát sója

9 ml metil-merkaptánhoz adunk  $0^\circ\text{C}$  hőmérsékleten 25 ml dimetil-acetamidot inert atmoszférában reagáltatjuk, majd 55%-ban olajban oldott 1,8 g nátrium-hidridet lassan hozzáadunk. Az elegyet 1,5 órán keresztül reagáltatjuk, és az előző lépésben kapott termékből 2,5 g-t 15 ml dimetil-acetamidban feloldva hozzáadunk. Az elegyet két óráig környezeti hőmérsékleten reagálni hagyjuk. Ezután 400 ml jeges vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk és telített vizes nátrium-klorid oldattal szárítjuk, bepároljuk, szilikagélen kromatografáljuk (eluens: metilén-klorid:izopropanol 95:5), és izopropanolból átkristályosítással 1,165 g kívánt terméket állítunk elő. A termék olvadáspontja  $156^\circ\text{C}$ .

**Fumarát só előállítása**

A fumársav metanolos oldatához adunk 1,105 g előzőek szerint előállított termék

izopropanolos oldatát és ily módon 1,124 g kívánt fumarátot kapunk. A termék olvadáspontja 130°C, majd 220°C.

#### 5. példa

(2SR,6RS) 6-(1H-indol-4-il)-4-metil-2-morfolin-acetonitril és semleges fumarát sója

5 g nátrium-cianidot adunk 2 g, a 4. példa A lépésében előállított vegyület 20 ml dimetil-szulfoxidban és 5 ml vízben készített oldatához. Az elegyet 60°C hőmérsékleten 18 óráig hevítjük. Az így kapott reakcióoldatot vízbe öntjük, metilén-kloriddal extraháljuk; az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk. A maradékot szilikagélén kromatografáljuk (eluens: metilén-klorid:metanol 95:5) és ily módon 1,24 g kívánt terméket állítunk elő.

#### A fumarát előállítása

10 ml metanolban feloldott 332 g fumársavat adunk 1,32 g előzők szerint előállított vegyület 5 ml metanolos oldatához. Az elegyet bepároljuk, etanolból 95°C-os hőmérsékleten átkristályosítjuk. Ily módon 1,40 g kívánt terméket állítunk elő. A termék olvadáspontja 206°C.

0,1 n sósavas etanolban felvett UV-spektrum:

Max. 213—221 nm  $E_1^{1\%} = 1,355 = 42,500$

Infl. 249 nm  $E_1^{1\%} = 68$

Infl. 273 nm  $E_1^{1\%} = 244$

Max. 280 nm  $E_1^{1\%} = 267 = 8,350$

Max. 288 nm  $E_1^{1\%} = 245 = 7,650$

Az etil-(2RS,6RS) 6-(2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-4-metil-2-morfolin-karboxilát előállítás

#### 1. lépés

Metil-N-[2-(1H-indol-4-il)-2-hidroxi-etil]-karbamát

94 ml metil-kloroformátot 285 ml etil-acetátban feloldunk, majd ezt az oldatot cseppenként 285 g  $\alpha$ -(amino-etil)-1H-indol-4-metanol fumarát és 270 g nátrium-karbonát 2,850 ml vízben és 2,850 ml etil-acetátban készített szuszpenziójához adjuk.

1 órás reagáltatás után az elegyet dekantáljuk, és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk és az összeöntött szerves fázisokat nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott terméket metilén-kloridban oldjuk és bepároljuk, majd a maradékot 500 ml meleg metanolban feloldjuk, hűlni hagyjuk, hozzáadunk izopropanol étert és az oldhatatlan anyagot leszűrjük. A szűrletet bepároljuk, és ily módon 202 g kívánt terméket kapunk.

#### 2. lépés

Metil N-[2-(2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-2-hidroxi-etil]-karbamát

35,5 g borán-trimetil-amin komplexet lassan 10°C-ra lehűtjük és ezt, valamint 40,55 ml 12 n sósav vizes oldatát 22,8 g előző lépésben kapott termék 570 ml dioxánban készí-

tett oldatához adjuk. Az elegyet 16 óráig környezeti hőmérsékleten reagáltatjuk. Ezután 1500 ml vízbe öntjük, etil-acetáttal mossuk, a szerves fázist szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. Az ily módon kapott 22,6 g maradékot metanolból átkristályosítjuk. 13,125 g kívánt terméket állítunk elő. A termék olvadáspontja ~ 174°C.

#### 3. lépés

Metil N-[2-(1-benzil-2,3-dihidro-1-H-indol-4-il)-2-hidroxi-etil]-karbamát

66,6 ml benzil-kloridot cseppenként rázás közben inert atmoszférában 10 perc alatt a következő emulzióhoz adjuk: 90,3 g előző lépésben előállított terméknek 2,000 ml kloroformban és 573 ml nátrium-hidroxidban készített emulziója.

2,5 órás rázás után az elegyet 1 liter vízzel hígítjuk, dekantáljuk és kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, csökkentett nyomáson bepároljuk, etil-acetáttal átkristályosítjuk és ily módon 113,5 g kívánt terméket állítunk elő.

25 A termék olvadáspontja 143°C.

#### 4. lépés

2,3-dihidro- $\alpha$ -[(metil-amino)-metil]-1-(fenil-metil)-1H-indol-4-metanol

30 Az előző lépésben kapott termékből 113 g-t 1,130 ml dioxánban feloldunk, és lassan állandó rázás közben inert atmoszférában 110 g alumínium-lítium-hidrid és 55 g alumínium-klorid 1 700 ml dioxánban készített oldatához adjuk, majd 80—85°C közötti hőmérsékleten végzett 1 óra reagáltatás után 10°C-ra lehűtjük. A felesleges hidridet ammónium-klorid:dioxán:víz eleggyel elroncsoljuk. A keletkezett elegyet vízzel hígítjuk, szűrjük és a szűrletet körülbelül 1 000 ml oldat eltávolításával betöményítjük. Hozzáadunk telített nátrium-klorid-vizes oldatot szárítjuk, bepároljuk és 95 g nyersterméket állítunk elő. A nyersterméket refluxálással 1 liter etil-acetáttal reagáltatjuk, majd a 8,5 g oldhatatlan anyagot leszűrjük. A termék a kívánt vegyület hidrokloridja.

Op.: ~ 179°C.

50 A szűrletet 400 ml-re betöményítjük, hagyjuk kikristályosodni és így 55,19 g kívánt bázist állítunk elő.  
A termék olvadáspontja ~ 112°C.

#### 5. lépés

55 Etil-3-[2-[2,3-dihidro-1-(fenil-metil)-1H-indol-4-il]-2-hidroxi-etil]-metil-amino]-2-hidroxi-propanoát

51,1 g előző lépésben kapott terméket refluxálással 4 órán keresztül inert atmoszférában, 511 ml 100°C-os etanollal és 39 ml etil-glicidáttal reagáltatunk. Csökkentett nyomáson 40°C hőmérsékleten (26,7, majd 66,7 mbar), bepároljuk. Ily módon 81,2 g nem tiszta kívánt terméket állítunk elő, amelyet a következő lépésben tovább feldolgozunk.

**6. lépés**

Etil-(2RS,6RS) 6-[2,3-dihidro-1-(fenil-metil)-1H-indol-4-il]-4-metil-2-morfolin-karboxilát

8,03 g előző lépésben előállított vegyületet 70 ml metilén-kloridban feloldunk, majd  $-40^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük, majd inert atmoszférában 9,13 g N-klór-diizopropil-amint hozzáadunk és az elegyhez lassan 11 ml trisz-dimetil-amino-foszfint adagolunk.  $-40^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten 15 percig reagálni hagyjuk. Az elegyet 70 ml metilén-kloriddal hígítjuk, vízzel mossuk. Ezután nátrium-klorid telített vizes oldatával mossuk, szárítjuk és bepároljuk, majd szilikagélen kromatografáljuk (eluens: benzol:etil-acetát 7:3 + 0,5 trietil-amin). Ily módon 4,706 g kívánt terméket állítunk elő ( $R_f=0,12$ ).

**7. lépés**

Etil-(2RS,6RS) 6-(2,3-dihidro-1H-indol-4-il)-4-metil-2-morfolin-karboxilát

Az előző lépésben kapott termékből 4,7 g-t feloldunk 235 ml ecetsavban, és hozzáadunk 1,18 g 10% szénre felhordott palládiumot. A hidrogénezés egy óra alatt lezajlik, majd az elegyet leszűrjük, szárítjuk, 200 ml vízbe adjuk és tömény ammónia oldattal 9 pH-t beállítjuk. Az extrakciót metilén-kloriddal véggezzük. Az extraktumot szárítjuk, bepároljuk és izopropanolból végzett átkristályosítás után 2,683 g kívánt terméket állítunk elő.  
Op.:  $\sim 92^{\circ}\text{C}$ .

**6. példa**

A következő vegyületet tartalmazó tabletát állítjuk elő:

4-[(2R-cisz)-4-metil-6-[(metil-tio)-metil]-2-morfolinil]-1H-indol (dl) semleges fumarát sója 10 mg  
tablettához szükséges adalékok 100 mg  
(adalékok: laktóz, keményítő, talkum, magnézium-sztearát)

**1.) A T-labirintus vizsgálata a septo-hippokampusz részleges sérülése után**

Elmélet:

Hím patkányoknál a septo-hippokampusz idegsejtjeinek elektrolitikus részleges sérülését váltjuk ki, így egy T-labirintusban szerzett megismerő képesség megszűnik, majd a megzavart emlékezőképesség helyreállításának sebességét mérjük.

Az állatok a  $-9$  —  $-6$  napokon hozzá szoktak a környezetükhöz, a  $-5$  és  $-4$  napon pihentek, majd a tanulás a  $-3$  és  $0$  napokon történt. A  $0$  napon a patkányok 75–80 százaléka mutatott pozitív reakciót, majd a sérülést előidéztük. Ezután az állatok a  $+1$  —  $+3$  napokon pihentek. A  $+4$  napon ellenőriztük az állatokat, ekkor az állatoknak csak az 50%-a adott pozitív választ (reakciót). A  $+5$  —  $+8$  napokon a patkányokat megvizsgáltuk, amikor is a vizsgálat előtt egy órával vizsgálati anyaggal kezeltük őket.

6

A  $+11$  napon a patkányokat kezelés nélkül vizsgáltuk.

**Eredmény**

5 A pozitív reakciót mutató kezelt állatok százaléka a nem kezelt állatokhoz történő viszonyításból határoztuk meg.

10 A 4. példa szerint előállított vegyület 20 mg/kg dózisa az emlékező képesség jelentős javulását váltja ki.

**2.) Enoláz vizsgálat**

A sérült agyi sejtek  $\gamma\gamma$  enolázt szabadítanak fel, amely a sérült idegsejtek jellegzetes indikátora.

15 A sérülést úgy idézzük elő, hogy egerekben szubkután módon 35 mg/kg dózisban kainsavat injekciózunk. A termék vizsgálata a neurotoxin injektálása előtt egy órával intraperitonálisan 1 mg/kg kainsavat adagolunk. Az agyi sejtek védelmezője a sérült területen csökkenti az enoláz koncentrációját.

**Eredmény**

25 A 4. példa szerint előállított termék 1 mg/kg dózissal 34%-kal csökkenti a  $\gamma\gamma$  enoláz koncentrációját. Így ez a vegyület az idegsejtek védelmezője.

**3.) Az idegsejtek aktivitásának vizsgálata**

30 Az idegsejtek aktivitása fokozza a megfelelő metabolizmust, amelyet a glükózfelhasználás is jelez, és nő az energiafelhasználás. Ezt a növekedést megítélhetjük az idegsejtekben felgyülemelő 2-dezoxiglükóz 6-foszfát mennyiségéből. Ez a 2-dezoxi glükóz  $\text{C}^{14}$  vegyület a hexokináz átalakulásából származik, és a glükóz analógiájára nyomnyi dózissal adagoláskor ugyanazon az úton lép a sejtbe, mint a glükóz. Megfigyelhető, hogy a 4. példa szerint előállított termék hatására a patkányok hippocampuszában fokozódik a 2-dezoxi-glükóz 6-P felhalmozódás. Ennek megfelelően a vegyület szelektíven aktiválja bizonyos mezolimbikus rendszerek metabolizmusát.

**4.) Akut toxikusság vizsgálata**

50 A különböző vizsgált vegyületek letális  $\text{LD}_{50}$  adagját megbecsülhetjük, ha a vegyületeket az egereknek orálisan adagoljuk.

Azt a maximális adagot, amely 8 napon belül még nem okoz pusztulást,  $\text{LD}_{50}$ -nak nevezzük.

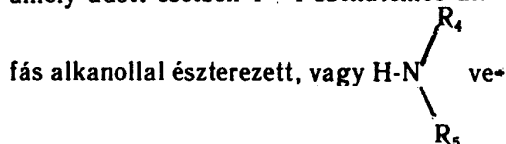
55 Az eredményt a következő táblázat szemlélteti:

| Példa | $\text{LD}_{50}$<br>mg/kg |
|-------|---------------------------|
| 60    | $\geq 200$                |
| 2     | $\geq 400$                |
| 3     | 200                       |
| 4     | $\geq 200$                |
| 65    | 5                         |

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1 Eljárás (I) általános képletű 4-morfolinil-1H-indol-származékok, valamint ezeknek ásványi vagy szerves savakkal alkotott sóinak előállítására — a képletben

$R_1$  jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport,  
 $R_2$  jelentése hidroximetil-csoport vagy 1—4 szénatomos alkil-tio-metil-csoport vagy ciano-metil-csoport vagy karboxilcsoport, amely adott esetben 1—4 szénatomos ali-

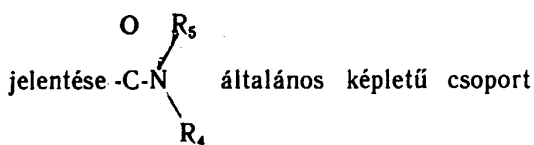


gyülettel amidált — a képletben

$R_5$  jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport és

$R_4$  jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet — a képletben Alk jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport és  $R_1$  jelentése a tárgyi körben megadott —, dehidrogénezünk, így egy (IA) általános képletű vegyületet állítunk elő — a képletben Alk és  $R_1$  jelentése a már megadott; majd kívánt esetben

— az (IA) általános képletű vegyületet elszappanosítjuk, és így egy (IE) általános képletű terméket állítunk elő, ahol  $R_1$  jelentése a fenti, és kívánt esetben a kapott terméket egy (V) általános képletű aminnal reagáltatjuk — a képletben  $R_4$  és  $R_5$  jelentése a már megadott, és így egy (IF) általános képletű terméket kapunk — a képletben  $R_3$



és  $R_1$  jelentése a fenti,

— vagy az (IA) általános képletű vegyületet redukáljuk és így egy (IG) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol  $R_1$  jelentése a fenti, és kívánt esetben a kapott terméket metán-szulfonil-kloriddal vagy p-toluol-szulfonil-kloriddal reagáltatjuk és így a (VI) általános képletű vegyületet állítjuk elő — a képletben K jelentése metilcsoport vagy p-tolil-csoport és  $R_1$  jelentése a fenti — amelyet egy alkil-merkaptánnal vagy egy alkáli-cianiddal reagáltatunk és így egy (IH) általános képletű terméket kapunk — a képletben  $R_3$  jelentése alkil-tio-metil-csoport vagy ciano-metil-csoport és  $R_1$  jelentése a fenti, majd kívánt esetben bármely kapott (I) álta-

lános képletű vegyületet savaddíciós sójává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azoknak az előállítására, amelyek képletében  $R_2$  jelentése hidroximetil-, 1—4 szénatomos alkil-tio-metil- vagy ciano-metil-csoport vagy O.

10 -C-NR<sub>5</sub>R<sub>4</sub> általános képletű csoport — a képletben  $R_4$  és  $R_5$  jelentése egyenes szénláncú 1—4 szénatomos alkilcsoport, valamint ezeknek ásványi vagy szerves savakkal alkotott addíciós sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

15 3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében  $R_2$  jelentése 1—4 szénatomos alkil-tio-metil-csoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

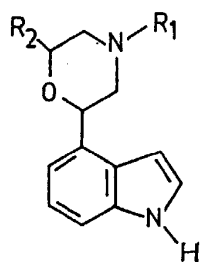
20 4. Az 1—3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás a 4-[(2R, cisz)-4-metil-6-[(metil-tio)-metil]-2-morfolinil]-1H-indol, valamint ásványi vagy szerves savakkal alkotott sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

30 5. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több 1. igénypont szerinti eljárással kapott (I) általános képletű 4-morfolinil-1H-indol-származékot és/vagy ezeknek legalább egy fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóját — a képletben  $R_1$  és  $R_2$  jelentése az 1. igénypontban megadott — a gyógyszerkészítésben szokásos segédanyagokkal megfelelő adagolási formájú gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

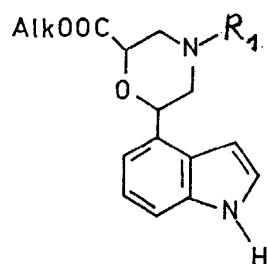
35 6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyagként alkalmazott és a 2—4. igénypontok bármelyike szerinti eljárással kapott (I) általános képletű vegyületeket és/vagy ezeknek legalább egy fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóját — a képletben  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a 2—4. igénypontban megadott — a gyógyszerkészítésben szokásos segédanyagokkal megfelelő adagolási formájú gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

40 7. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyagként alkalmazott 4-[(2R, cisz)-4-metil-6-[(metil-tio)-metil]-2-morfolinil]-1H-indol és/vagy ennek fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóját a gyógyszerkészítésben szokásos segédanyagokkal a megfelelő adagolási formájú készítménnyé alakítjuk.

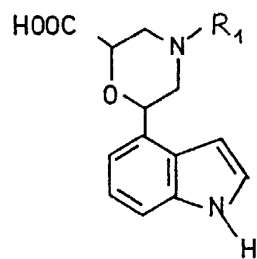
Int.Cl<sub>5</sub> C 07 D 413/04; A 61 K 31/535



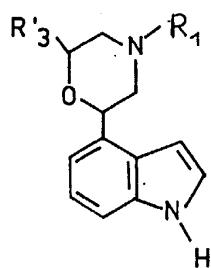
(I)



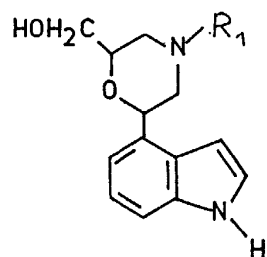
(I<sub>A</sub>)



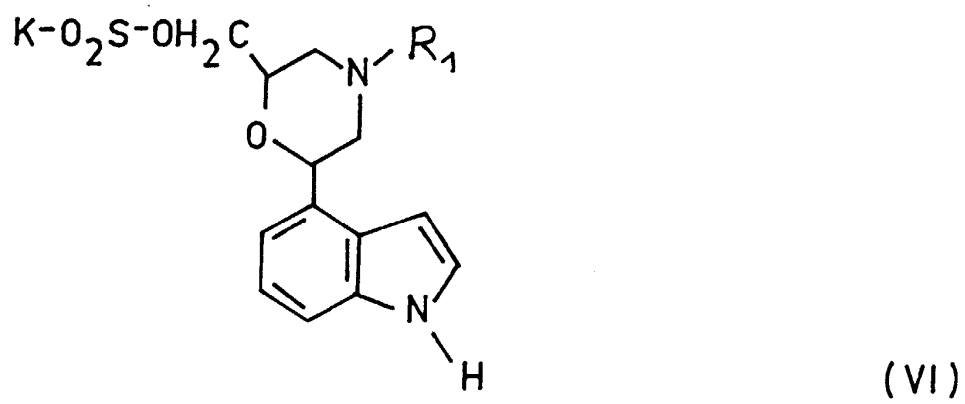
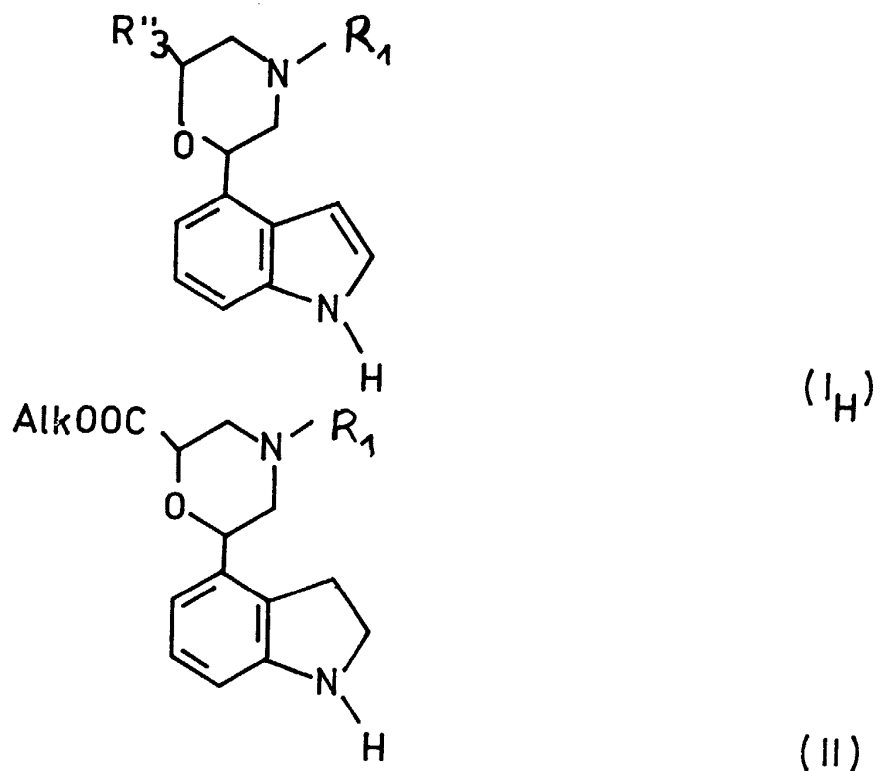
(I<sub>E</sub>)



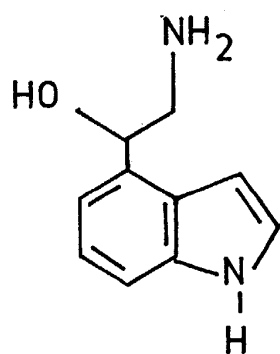
(I<sub>F</sub>)



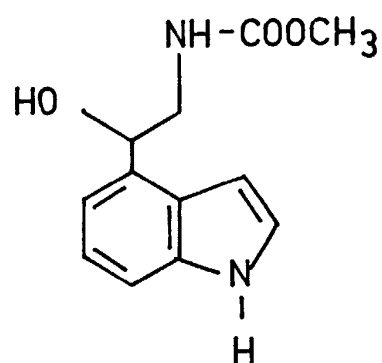
Int.Cl<sub>5</sub> C 07 D 413/04; A 61 K 31/535



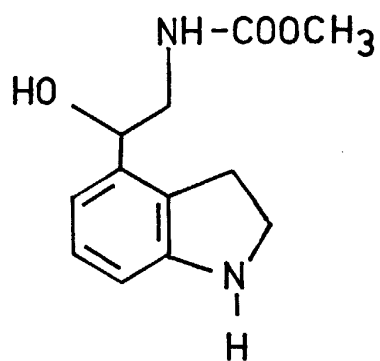
Int.Cl. C<sup>07</sup> D 413/04; A 61 K 31/535



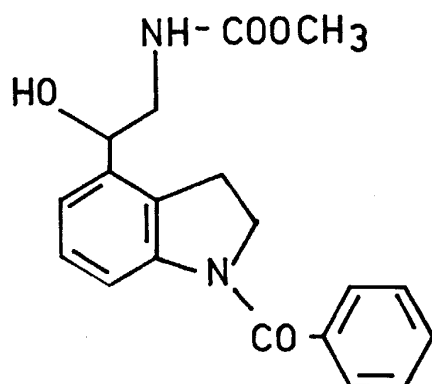
(VII)



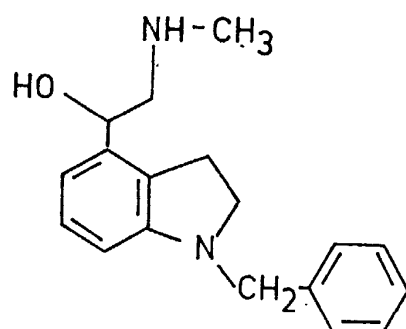
(VIII)



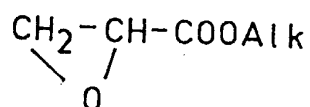
(IX)



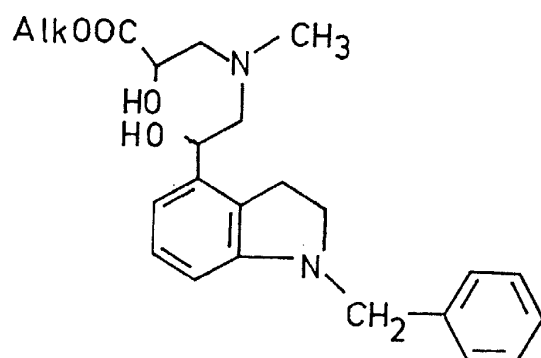
(X)



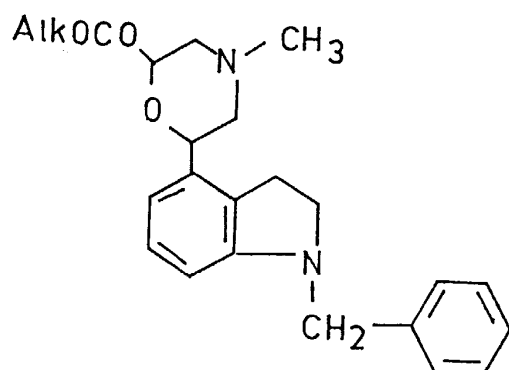
(XI)



(XII)



(XIII)



(XIV)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 1072. Nyomdaipari vállalat, Ungvár