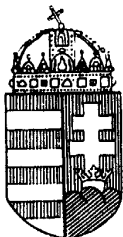


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

202 535 B

(22) Bejelentés napja: 1989.03.23.

(33) DE

(32) 1988.03.24.

(31) P 38 09 868.7

(21) 1410/89

(51) Int Cl⁵

C 07 D 498/04

A 61 K 31/42

(41) (42) Közzététel napja: 1990.05.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1991.03.28. SZKV 91/03.

(72) Feltalálók:

dr. von der Saal, Wolfgang, Weinheim
dr. Haag, Rainer, Mannheim (DE)

(73) Szabadalmas:

Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim
(DE)

**(54) ELJÁRÁS ÚJ, HETEROCIKLUSOSAN HELYETTESÍTETT
5,7-DIHDRO-PIRROLO[3,2-f]BENZOXAZOL-6-ON-SZÁRMAZÉKOK,
VALAMINT AZ EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű
vegyületek – mely képletben

R jelentése hidrogénatom,

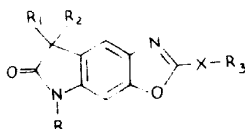
R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R₂ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R₃ egy, adott esetben egy 1–4 szénatomos alkil-
csoporttal és/vagy egy 1–4 szénatomos alkoxycso-
porttal helyettesített, 1 oxigénatomot vagy 1 kén-
atomot vagy 1 oxigénatomot és 1 nitrogénatomot
vagy 1 kénatomot és 2 nitrogénatomot tartalmazó

öttagú, vagy 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmazó és
adott esetben N-oxidált, hattagú, vagy egy másik
gyűrűvel kondenzáltan 9–10 tagú aromás hetero-
gyűrű,

X jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, vini-
lencsoport vagy vegyértékkötés –
tautomerjeik, optikailag aktív alakjaik és szer-
vetlen vagy szerves savakkal alkotott gyógyszerileg
elfogadható sóik előállítására. A vegyületek az im-
munrendszerre hatnak.



(I)

A leírás terjedelme: 7 oldal, 2 ábra

HU 202 535 B

A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű vegyületek – mely képletben

R jelentése hidrogénatom,

R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R₂ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R₃ egy, adott esetben egy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy egy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített, 1 oxigénatomot vagy 1 kénatomot vagy 1 oxigénatomot és 1 nitrogénatomot vagy 1 kénatomot és 2 nitrogénatomot tartalmazó öttagú, vagy 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmazó és adott esetben N-oxidált, hattagú, vagy egy másik gyűrűvel kondenzáltan 9–10 tagú aromás heterogyűrű,

X jelentése 1–4 szénatomos alkilénecsopott, vinilénecsopott vagy vegyértékkötés,

tautomerjeik és optikailag aktív alakjaik, szertvenen vagy szerves savakkal alkotott gyógyszerilag elfogadható sóik, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Amennyiben az (I) általános képletű vegyületek asszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, az optikailag aktív vegyületek és racém elegyek előállítására szolgáló eljárás szintén a találmány tárgya. Az optikailag aktív vegyületeket a racém elegyekből önmagukban ismert módszerekkel, diasztereomer sókon keresztül nyerhetjük. A racémát-hasításhoz optikailag aktív sókat vagy bázisokat, például borkösavat, almasavat vagy kámforszulfonsavat használhatunk.

Az (I) általános képletű új vegyületek értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek. Így különösen alkalmazhatók immun-szuppresszívumként immun-megbetegedések például rheumatoid arthrit, I-típusú diabetes mellitus, psoriasis, lupus systemicus erythematosus, stb. ellen valamint a szerv-, illetve szövet-átültetések (például bőr-, csontvelő-, veseátültetések stb.) után fellépő kilökődési reakciók kezelésére. Ezenkívül minden olyan megbetegedés kezelésére alkalmasak, melyeknél a patofiziológiás, szimptomatikus és/vagy klinikai relevancia következtében poliklonális B-sejt-aktiválódás/proliferáció léphetne fel, azaz autoimmun-megbetegedéseken kívül ARC/AIDS, valamint hasonló eredetű vírusos fertőzések esetén.

Ezenkívül a találmány szerinti vegyületek citosztatikus/citotoxikus hatásúak, ezért főleg a B-sejt/T-sejt/plazmasejt-leukémia, illetve neuplasia, például krónikus lymphatikus leukémia, lymphoblastikus lymphoma, multiple mieloma stb. kezelésére alkalmasak.

Az (I) általános képletben az R₁ és R₂ szubsztituensek jelentése azonos vagy különböző lehet, és jelentésük egyenes vagy elágazó láncú, 1–4 szénatomos alkilcsoport.

Az R₁ és R₂ szubsztituens jelentése főleg metilcsoport vagy etilcsoport.

Amennyiben az (I) általános képletben X egy alkilénecsopottot jelent, ezalatt egy olyan lánc értendő, amely elágazó is lehet.

Különösen előnyös egyenes láncú csoport a metilén-, etilén-, propilén- és butilénecsopott.

Az R₃ csoportnál a fentiekben megadott heterociklusos gyűrűk előnyösen például a következő csoportokat jelentik; furil-, tienil-, oxazolil-, izoxazo-

lil-, tiadiazolil-, pirazinil-, N,N'-dioxi-pirazinil-, pirimidinil-, N,N'-dioxi-pirimidinil-, piridazinil-, piridil- és N-oxi-piridilcsoport.

A heterociklusos öt- és hattagú gyűrűkben az alkil- vagy alkoxycsoport-szubsztituensek 1–4 szénatomot tartalmazhatnak. Előnyös szubsztituensek a metil-, etil-, metoxi- és az etoxycsoport.

Amennyiben az aromás, heterociklusos öt- és hattagú gyűrűk fenilgyűrűvel kondenzáltak, úgy előnyösen indolil-, kinolil-, izokinolil-, ftalazinil-, kinazolinil-, vagy kinoxalinil-csoportot jelentenek.

Amennyiben az aromás, heterociklusos öt- és hattagú gyűrűk egy további aromás heterociklusos öt- vagy hattagú gyűrűvel biciklussá kondezáltak, úgy előnyösen naftiridil-, indolizinil-, vagy imidazo[1,2-a]piridinil-csoportot jelentenek.

Különösen előnyösek az olyan (I) általános képletű vegyületek, melyekben

R hidrogénatom,

R₁ és R₂ azonos jelentésű, és 1–4 szénatomos alkilcsoportot, főként metilcsoportot jelentenek

X egy vegyérték kötés vagy 1–4 szénatomos alkilénecsopott vagy vinilénecsopott és

R₃ furil-, tienil-, oxazolil-, tiadiazolil-, izoxazolil-, piridinil-, N-oxi-piridinil-, pirazinil-, N,N'-dioxi-pirazonil-, pirimidinil-, pirazinil-, N,N'-dioxi-pirazinil-, pirimidinil-, N,N'-dioxi-pirimidinil vagy piridazinil-csoport, valamint ezek 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, például metil-, etilcsoporttal; 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal, például metoxi-, etoxycsoporttal szubsztituált származékai, vagy R₃ indolil-, kinolinil-, izokinolinil- vagy imidazo[1,2-a]piridin-csoportot jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek és tautomerjeik önmagukban ismert eljárásokkal állíthatók elő. Különösen előnyös a mellékelt reakció sémában ismertetett eljárás.

A reakcióvázlat sémában bemutatott eljárás szerint (II) általános képletű 1,3-dihidro-6-hidroxi-2H-indol-2-on-származékokból indulunk ki, melyek képletében R₁ és R₂ az előzőekben megadott jelentésű. Ezek a vegyületek ismertek vagy a WO 83/02610 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben és a Chem. Ber. 96 (1963) 253 helyen Th. Wieland és O. Unger által ismertetett előírásokhoz hasonlóan állíthatók elő.

A reakcióséma 1–4. lépésében a benzoxazol-szintézis ismert módszere következik, mint például ahogy a J.W. Cornforth: Heterocyclic Compounds 5. kötet (R.C. Elderfield, szerkesztő J. Wiley and Sohns, New York, 1957) 418. oldal ff helyén leírták. Ezek a következő alapeljárások:

(1a) és (2c) nitrálás; (1b) és (2b) észterezés; (2a) és (3c) redukció; Shiff-bázis-képzés egy aldehiddel reagáltatva; (3b) gyűrűzárás egy karbonsav-származékkal melegítve; (4) oxidációval történő gyűrűzárás.

A reakcióséma lépéseinek ismertetése:

1. a)

A (II) általános képletű vegyületek nitrálásával (III) általános képletű vegyületeket nyerünk, melyek képletében R₁ és R₂ az előzőekben megadott jelentésű. A nitrálást salétromsavval kénsvanban, -20 °C és +50 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

Dolgozhatunk azonban kénsav nélkül is, vagy helyette vizes, jégecetes vagy ecetsavanhidrides közegben is, vagy nitrogénpentoxidral széntetrakloridban, foszforpentoxid jelenlétében. Nitráló-reagensekként használhatunk anhidrideket is, például acetilnitrátot vagy nitril-halogenideket vas(III)-kloriddal, metil-nitrátot és bórtrifluoridot, vagy nitróniumsókat, például NO_2BF_4 , NO_2PF_6 vagy $\text{NO}_2\text{CF}_3\text{SO}_3$ képletű vegyületeket. A nitrálásnál alkalmazhatunk salétromossavból és salétromsavból álló elegyet, mely nitrálószerként tulajdonképpen N_2O_4 -ot szolgáltat.

1. b)

A (IV) általános képletű vegyületeket – melyek képletében R_1 , R_2 , R_3 és X az előzőekben megadott jelentésű – a (II) általános képletű vegyületekből úgy állítjuk elő, hogy azokat (VIII) általános képletű karbonsavakkal vagy az ezekből levezethető származékokkal reagáltatjuk. A (VIII) általános képletben R_3 és X az előzőekben megadott jelentésű és Y karboxilcsoport, alkoxi-karbonilcsoport, alkoxi-karboniloxi-karbonilcsoport vagy halogén-karbonilcsoport. Amennyiben Y karboxilcsoportot jelent, a (II) általános képletű fenol és (VIII) általános képletű karbonsav közötti reakciót inert oldószerben, például diklór-metánban, toluolban, xilolban, dime-til-formamidban, 50°C és 150°C közötti hőmérsékleten, előnyösen az oldószer forráspontjánál végezzük. A képződő vizet vagy azeotróp desztillációval, vagy egy kondenzálószerrel, például foszforoxikloriddal, tionilkloriddal, kénsavval, foszforsavval vagy molekulaszűrővel távolítjuk el. Egyéb reagen-
sek, melyek a reakciót gyorsítják, diciklohexil-kar-bodiimid, az N,N -karbonil-imidazol, bór-trifluorid, trifluor-ecetsavanhidrid, $\text{H}_3\text{BO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ és egy po-limerhez kötött alumíniumklorid.

2. a)

A (III) általános képletű vegyületeket (V) általános képletű vegyületekké a nitrocsoport redukció-jával alakítjuk.

A redukciónál előnyösen oldószerben vagy oldó-szerelegyen, például vízben, metanolban, etanol-ban, jégeceten, ecetav-etilészterben vagy dime-til-formamidban, hidrogénnel, egy katalizátor, például Raney-nikkel, platina- vagy palládium/szén-katali-zátor jelenlétében, vagy fémekkel, például vassal, ónnal vagy cinkkel sav jelenlétében, sókkal, például vas(II) szulfáttal, ón(II)kloriddal, nátriumszulfid-dal, nátriumhidrogénszulfittal vagy nátriumditio-nitrittel, hidrazinnal Raney-nikkel jelenlétében, 0°C és 100°C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten végezzük. Az (V) általános képletű vegyületek elkülönítése azonban szintén el-marad. Az oldatokat a 3. a) lépésnél leírtak szerint reagáltathatjuk tovább.

2. b)

A (III) általános képletű vegyületeket észterezé-sel alakíthatjuk (VI) általános képletű vegyületekké. Az észterezést az 1. b) lépésnél leírtak szerint végez-zük.

2. c)

A (IV) általános képletű vegyületeket nitrálással alakíthatjuk át (VI) általános képletű vegyületekké. A nitrálást az 1. a) lépésnél leírtak szerint végezzük.

3. a)

Az (V) általános képletű vegyületeket úgy alakít-juk (VII) általános képletű vegyületekké, hogy az el-őbbieket (IX) általános képletű – ahol R_3 és X az el-őzőekben megadott jelentésű aldehidekkel reagált-atjuk. A reakciót úgy végezzük, hogy a vegyülete-
ket inert oldószerben, például diklór-metánban, to-luolban, xilolban, klór-benzolban vagy éterben rea-gáltatjuk, majd a terméket az oldószer eltávolítása után izoláljuk. Ennek a módszernek egy előnyös ki-viteli módja szerint a (VII) általános képletű vegyü-
leteket nem különítjük el, hanem közvetlenül to-vábbreagáltatjuk (I) általános képletű vegyületekké (lásd 4. lépés).

3. b)

Az (V) általános képletű vegyületeket (I) általá-nos képletű vegyületekké gyűrűzárhatjuk úgy, hogy azokat (X) általános képletű karbonsavakkal – ahol X és R_3 az előzőekben megadott jelentésű és Z kar-boxilcsoport, alkoxi-karbonil-csoport, alkoxi-kar-bonil-oxi-karbonil-csoport, klór-karbonil-csoport, amino-karbonil-csoport és nitrilcsoport lehet – rea-gáltatjuk. A reakciót oldószer nélkül, azaz olvadék-ban, 150°C és 250°C közötti hőmérsékleten végez-hetjük.

Amennyiben a (X) általános képletű vegyület egy karbonsav, az (V) általános képletű vegyületekkel történő reakciót egy vízelvonósz, előnyösen poli-foszforsav jelenlétében, 50°C és 250°C , előnyösen 100°C és 200°C közötti hőmérsékleten végezzük.

Amennyiben a (X) általános képletű vegyület egy karbonsav-származék, az (V) általános képletű ve-gyületekkel történő reakciót inert oldószerben, el-őnyösen metilénkloridban vagy piridinben végez-zük. A gyűrűzárás teljessé tétele céljából, végül ol-dószerben vagy oldószerelegyen, például etanol-ban, izopropanolban, jégeceten, benzolban, klór-benzolban, glikolban, dietilglikol-dimetiléterben, szulfolánban vagy dimetilformamidban, 50°C és 250°C közötti hőmérsékleten, előnyösen az oldó-szer vagy oldószerelegy forráspontján, adott eset-ben kondenzálószer, például foszfor-oxi-klorid, tio-nil-klorid, p-toluolszulfonsav, sósav, kénsav, fosz-forsav, polifoszorsav vagy adott esetben, akár bá-zis, például nátrium-hidroxid, kálium-metilát vagy kálium-terc-butilát jelenlétében melegítünk.

3. c)

A (VI) általános képletű vegyületek redukciója közvetlenül a gyűrűzáráshoz vezet, és az (I) általá-nos képletű vegyületeket izoláljuk. A redukciónál a 2. a) lépésnél leírtak szerint végezzük.

4.

A (VII) általános képletű Schiff-bázisokból oxi-dációval kapjuk az (I) általános képletű vegyülete-
ket. A reakciót előnyösen alkoholos közegben, visszafolytatás közben melegítve, levegőoxigén és katalitikus mennyiségű toluolszulfonsav jelenlété-

ben, vagy levegőoxigén és egy katalizátor, például barnakő jelenlétében, savas közegben, például jégcetben szobahőmérsékleten, vagy ólom-tetraacetáttal, klór-anillel, N-bróm-szukcinimiddal, N-jód-szukcinimiddal, hidrogén-peroxiddal, vagy vas-hexacianoferráttal végezzük.

Az (I) általános képletű vegyületeknek (II) általános képletű vegyületekből történő egy különösen előnyös előállítás módja szerint először nitrálunk (1. a) lépés) és ezt követően redukálunk (2. a) lépés). Az (V) általános képletű vegyületeket most nem különítjük el, hanem közvetlenül reagáltatjuk (IX) általános képletű aldehidekkel (3. a) lépés) oxidálószer jelenlétében (4. lépés) vagy (X) általános képletű karbonsav-származékokkal (3. b) lépés).

Az (I) általános képletű vegyületek, más (I) általános képletű vegyületekké történő átalakítására példaként a következők szolgálnak:

Egy hattagú egy vagy két nitrogénatomot tartalmazó gyűrű oxidálása a megfelelő N-oxidokká. Az oxidációt előnyösen az oxidálószer egy vagy több egyenértéknyi mennyiségének felhasználásával végezzük. Oxidálószerként például hidrogén-peroxidot alkalmazunk jégcetben, trifluor-ecetsavban vagy hangyasavban 20–100 °C-on vagy acetonban 0–60 °C-on, használhatunk továbbá egy persavat, például perhangyasavat vagy m-klór-perbenzoesavat jégcetben, trifluor-ecetsavban, metilénkloridban vagy kloroformban, 0–60 °C-on.

Továbbá, a nyert (I) általános képletű vegyületeket kívánt esetben szervetlen vagy szerves savakkal alkotott fiziológiailag elfogadható sóikká alakíthatjuk. E célra savakként például a sósav, bróm-hidrogén, kénsav, foszforsav, fumársav, borostyánkősav, borkősav, citromsav, tejsav, maleinsav vagy a metánszulfonsav jön számításba.

A gyógyszerkészítmények előállítása céljából az (I) általános képletű anyagokat önmagában ismert módon megfelelő gyógyászati hordozóanyagokkal, aroma-, ízesítő vagy színezőanyagokkal keverjük és például tablettá- vagy dragsémag-alakúra dolgozzuk fel, vagy megfelelő segédanyagok hozzáadása után vízben vagy olajban, például olívaolajban szuszpendáljuk vagy oldjuk.

A találmány szerinti (I) általános képletű új anyagokat folyékony vagy szilárd alakban enterálisan vagy parenterálisan adagolhatjuk. Injekciós közegeként előnyösen a víz jön számításba, mely az injekciós oldatoknál szokásos adalékokat, például stabilizálószereket, oldódást elősegítő anyagokat vagy puffert tartalmaz.

Ilyen jellegű adalék például a tartarát- és citrát-puffer, az etanol, bizonyos komplexképzők (például etilén-diamin-tetraecetsav és ennek nem toxikus sói) és nagymolekulájú polimerek (például a folyékony polietilén-oxid), melyek a viszkozitást szabályozzák. Szilárd hordozóanyagok például a keményítők, laktóz, mannit, metil-cellulóz, talkum, az erősen diszpergált kovasavak, nagymolekulájú zsírsavak (például a sztearinsav), a zselatin, agar-agar, kalcium-foszfát, magnézium-sztearát, az állati és növényi zsírok és szilárd nagymolekulájú polimerek (például a polietilén-eglikolok). Az orális adagolásra alkalmas készítmények kívánt esetben ízesítő- és édesítő anyagokat tartalmazhatnak.

A találmány szerinti vegyületeket szokásos módon 75 kg testtömeget figyelembe véve napi 10–2000 mg mennyiségben adagoljuk. Előnyösen napi 2–3 alkalommal adagolunk 1–2 tablettát, melyek egyenként 10–1500 mg hatóanyagot tartalmaznak. A tabletták retardáltak lehetnek, ennek következtében elegendő naponta egyszer 1–2, 1–500 mg hatóanyagot tartalmazó tablettát adagolni. A hatóanyag adagolása történhet injekció alakjában naponta 1–8-szor, illetve tartós infúzióval, mely esetben napi 10–1000 mg hatóanyag adagolása kielégítő.

A találmány értelmében a példákban említett vegyületeken kívül a következők előnyösek:

- 2-(N-oxi-3-piridinil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-(N-oxi-2-piridinil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-(6-metil-3-piridinil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-(2-metil-5-pirimidinil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-(5-pirimidinil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-(3-kinolinil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-(2-indolil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-(3-indolil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-(2-tenil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-(4-butil-2-piridinil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-(2-indolizinil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-[2-(benzimidazolil)-etenil]-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-(3-tienil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-(4-piridinil)-7,7-dietil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-(2,3-dimetil-6-kinoxalinil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-[4-(1,8)-naftiridinil]-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on;
- 2-(4-piridinil)-7,7-dipropil-6,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on.

1. példa

2-(4-piridinil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on

- 4 g 1,3-dihidro-3,3-dimetil-6-hidro-5-nitro-2H-indol-2-ont 100 ml jégcetben, 1 g 10%-os palládium-szén-katalizátor jelenlétében hidrogénezünk szobahőmérsékleten és normál nyomáson, 1,3 liter hidrogén felvételéig. A reakcióelegyet szűrjük a szűrlethez 2,1 ml 4-piridin-karbaldehidet öntünk, eközben az oldat narancssárgára színeződik. Keverés közben 3 dl levegőt vezetünk keresztül az oldaton, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot vizes ammóniával és vízzel digéráljuk és oszlopkromatográfiával tisztítjuk (800 ml szilikagél, eluálószer 20:1 arányú diklórmétán-metanolos

ammóniaoldat-elegy). A megfelelő frakciókat vákuumban bepároljuk, a kristályos maradékot etanollal digeráljuk és leszívjuk. Így 4,0 g beige színű kristályos anyagot kapunk, melyet aktív földdel történő kezelés közben etanoból átkristályosítunk. Így 2,5 g cím szerinti vegyületet nyerünk, szintelen kristályos anyag alakjában.

Termelés: az elméletileg számított 49%-a.

Olvadáspont: 336–338 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

1,3-dihidro-3,3-dimetil-6-hidroxi-5-nitro-2H-indol-2-on

Erős keverés közben 4,5 g 1,3-dihidro-3,3-dimetil-6-hidroxi-2H-indol-2-on-t adunk részletenként 35 ml 65%-os salétromsavhoz, melyet jég-konyhasó-keverékkel lehűtöttünk. Ezután 10 percen át keverjük hidegen, majd jég-víz-keverékkel 150 ml-re hígítjuk, a kristályos csapadékot szűrjük és vízzel mossuk. Így 4,1 g (73%) cím szerinti vegyületet nyerünk sárga kristályos anyag alakjában; olvadáspontja 244–247 °C.

2. példa

2-(4-piridinil-metil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrol[3,2-f]benzoxazol-6-on

4,52 g 5-amino-1,3-dihidro-3,3-dimetil-6-hidroxi-2H-indol-2-on-hidrokloridot és 3,65 g 4-piridil-ecetsavat 20 g polifoszforsavban 30 percen át melegítünk 170 °C-on, azután jégre öntjük. Ezután tömény vizes ammóniaoldat hozzáadásával a pH-t 10 értékre állítjuk, a képződő csapadékot leszívjuk, majd egymást követően vízzel, metanollal és éterrel mossuk, és súlyállandóságig szárítjuk. Így 3,20 g (55%) cím szerinti vegyületet nyerünk, mely 208–211 °C-on olvad.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

5-amino-1,3-dihidro-3,3-dimetil-6-hidroxi-2H-indol-2-on-hidroklorid

22,2 g 1,3-dihidro-3,3-dimetil-6-hidroxi-5-nitro-2H-indol-2-on-t 500 ml metanolban, 5 g 10%-os palládium-szén-katalizátor jelenlétében hidrogénezünk. 2,5 óra elmúltával 6,3 liter hidrogén felvétele után a reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk, a maradékot éterrel mossuk és súlyállandóságig szárítjuk. Így 98%-os termeléssel nyerjük a cím szerinti vegyületet, mely 250 °C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

3. példa

2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrol[3,2-f]benzoxazol-6-on

1,5 g N-1,3-dihidro-3,3-dimetil-6-hidroxi-2(2H)-oxo-indol-5-il-1,2,3-tiadiazol-4-karboxamidot 10 g polifoszforsavban melegítünk 10 percen át 130 °C-on, majd jégre öntjük, a pH-t tömény vizes ammóniaoldat hozzáadásával 8–9 értékre állítjuk, a képződő csapadékot leszívjuk, majd egymást követően vízzel, metanollal, éterrel mossuk és súlyállandóságig szárítjuk. Így 1 g (71%) cím szerinti vegyületet nyerünk, mely 250 °C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

N-(1,3-dihidro-3,3-dimetil-6-hidroxi-2(2H)-oxo-indol-5-il)-1,2,3-tiadiazol-4-karboxamid

1,4 g 5-amino-1,3-dihidro-3,3-dimetil-6-hidroxi-2H-indol-6-on-hidroklorid és 1,6 ml trietilamin 30 ml diklórmétánnal készített oldatához 0 °C-on 0,8 g 1,2,3-tiadiazol-4-karbonsav 7 ml diklórmétánnal készített oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet egy órán át keverjük szobahőmérsékleten, a képződő csapadékot leszívjuk, vízzel mossuk és súlyállandóságig szárítjuk. Így 1,5 g (92%) cím szerinti vegyületet nyerünk.

Tömegspektrum: M/e = 376 (TMS-származék M⁺).

4. példa

2-(2-metoxi-6-metil-3-piridinil)-7,7-dimeil-5,7-dihidropirrol[3,2-f]benzoxazol-6-on

2-metoxi-5-metil-piridinil-3-aldehidet az 1. példában leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltatva, szilikagélén történő kromatografálás után (etilacetát-heptán, 1:1 arányú eleggyel eluálva), 54%-os termeléssel nyerjük a cím szerinti vegyületet, mely 236–238 °C-on olvad.

5. példa

2-(2-tienil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrol[3,2-f]benzoxazol-6-on

2-tiofén-aldehidet az 1. példában leírtakhoz hasonlóan reagáltatva 35%-os termeléssel nyerjük etanoból történő átkristályosítás után a cím szerinti vegyületet, mely 276–280 °C-on olvad.

6. példa

2-(2-furil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrol[3,2-f]benzoxazol-6-on

Furfurolt az 1. példában leírtakhoz hasonlóan reagáltatva, 25%-os termeléssel nyerjük etanoból történő átkristályosítás után a cím szerinti vegyületet, mely 240–245 °C-on olvad.

7. példa

2-(2-imidazo[1,2-a]piridinil-metil)-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrol[3,2-f]benzoxazol-6-on

2-(2-imidazo[1,2-a]piridinil)-ecetsavat a 2. példában leírtakhoz hasonlóan reagáltatva 37%-os termeléssel nyerjük a cím szerinti vegyületet, mely 205–208 °C-on olvad.

8. példa

2-[2-(4-piridinil)-etenil]-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrol[3,2-f]benzoxazol-6-on

3-(4-piridil)-akrilsavat a 2. példában leírtakhoz hasonlóan reagáltatva 60%-os termeléssel nyerjük a cím szerinti vegyületet, mely 250 °C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

9. példa

2-[2-(4-piridinil)-etil]-7,7-dimetil-5,7-dihidropirrol[3,2-f]benzoxazol-6-on

3-(4-piridinil)-propionsavat a 2. példában leírtakhoz hasonlóan reagáltatva 54%-os termeléssel nyerjük a cím szerinti vegyületet, mely 192–195 °C-

on olvad.

10. példa

2-(2-metil-oxazol-4-il)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on

2-metil-oxazol-4-karbonsavat a 2. példában leírtakhoz hasonlóan reagáltatva 3%-os termeléssel nyerjük a cím szerinti vegyületet, mely 250 °C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

11. példa

2-(4-piridazinil)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on

4-piridazin-karbonsavat a 2. példában leírtakhoz hasonlóan reagáltatva 39%-os termeléssel nyerjük a cím szerinti vegyületet, mely 250 °C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

12. példa

2-(2-pirazinil)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on

2-pirazin-karbonsavat a 2. példában leírtakhoz hasonlóan reagáltatva 48%-os termeléssel nyerjük a cím szerinti vegyületet, mely 250 °C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

13. példa

2-(3-piridinil)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on

3-piridin-aldehidet az 1. példában leírtakhoz hasonlóan reagáltatva, etanolból történő átkristályosítás után 10%-os termeléssel nyerjük a cím szerinti vegyületet, mely 285–287 °C-on olvad.

14. példa

2-(2-piridinil)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on

2-piridin-aldehidet az 1. példában leírtakhoz hasonlóan reagáltatva, etanolból történő átkristályosítás után 10%-os termeléssel nyerjük a cím szerinti vegyületet, mely 272–275 °C-on olvad.

15. példa

2-(4-kinolil)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on

4-kinolin-aldehidet az 1. példában leírtakhoz hasonlóan reagáltatva, etanolból történő átkristályosítás után 13%-os termeléssel nyerjük a cím szerinti vegyületet, mely 300 °C-nál magasabb hőmérsékleten olvad.

16. példa

2-(N-oxi-4-piridinil)-7,7-dimetil-5,6-dihidro-pirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on

4,0 g 2-(4-piridinil)-7,7-dimetil-5,7-dihidro-pirrolo[3,2-f]benzoxazol-6-on 80 ml jégecettel készített oldatához 12 ml 30%-os hidrogénperoxidot csepegtetünk. A reakcióelegyet egy héten át keverjük szobahőmérsékleten, vizet adunk hozzá, majd tömény ammónia hozzáadásával a pH-t 6 értékre állítjuk. A kiváló terméket szűrjük és oszlopkromatografálással (60 jelű szilikagélén, 20:1 arányú diklórométán-metanol-eleggyel eluálva) tisztítjuk. A tiszta frakciókat bepároljuk és a maradékot etanol-víz-elegyből átkristályosítjuk. Így 1,4 g cím szerinti ve-

gyületet nyerünk halványsárga kristályos anyag alakjában.

A termék 340–341 °C-on olvad.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – mely képletben

R jelentése hidrogénatom,

R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R₂ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R₃ egy, adott esetben egy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal és/vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített, 1 oxigénatomot vagy 1 kénatomot vagy 1 oxigénatomot és 1 nitrogénatomot vagy 1 kénatomot és 2 nitrogénatomot tartalmazó öttagú; vagy 1 vagy 2 nitrogénatomot tartalmazó és adott esetben N-oxidált, hattagú, vagy egy másik gyűrűvel kondenzáltan 9–10 tagú aromás heterogyűrű,

X jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, vinilcsoport vagy vegyértékkötés –

tautomerjeik, optikailag aktív alakjaik és szeretlen vagy szerves savakkal alkotott gyógyszerileg elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (III) általános képletű vegyületet – ahol R₁ és R₂ az előzőekben megadott jelentésű – redukálunk és egy (IX) általános képletű – ahol R₃ és X jelentése a fent megadott jelentésű – aldehiddel oxidálva gyűrűzárunk vagy egy (X) általános képletű – ahol R₃ és X a fent megadott jelentésű és Z karboxilcsoport, alkoxi-karbonil-csoport, alkoxi-karbonil-oxi-karbonil-csoport, klór-karbonil-csoport, amino-karbonil-csoport vagy nitrilcsoport – karbonsavval vagy karbonsavszármazékkal reagáltatva zárunk gyűrűbe,

majd kívánt esetben egy így nyert (I) általános képletű vegyületet utólag N-oxiddá alakítunk át, és/vagy ezeket a vegyületeket kívánt esetben gyógyszerileg elfogadható sóikká alakítjuk át.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

R hidrogénatom,

R₁ 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R₂ 1–4 szénatomos alkilcsoport,

X egy vegyértékkötés, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy vinilcsoport, és

R₃ furil-, tienil-, oxazolil-, tiadiazolil-, izoxazolil-, piridinil-, N-oxi-piridinil-, pirazinil-, N,N'-dioxi-pirazinil-, pirimidinil-, N,N'-dioxi-pirimidinil- vagy piridazinil-csoport, valamint ezeknek 1–4 szénatomos alkil- és/vagy 1–4 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált származékai, vagy R₃ indolil-, kinolinil-, izokinolinil-, vagy imidazo[1,2-a]piridinil-csoportot jelent,

azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használjuk.

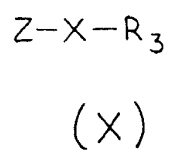
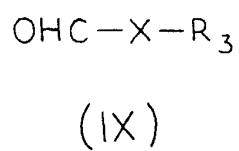
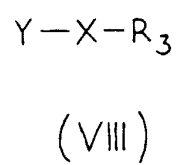
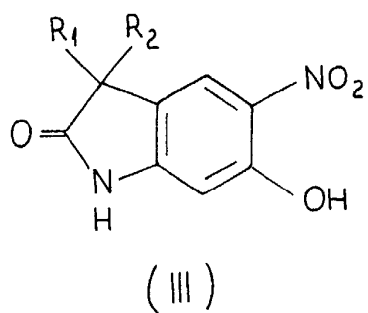
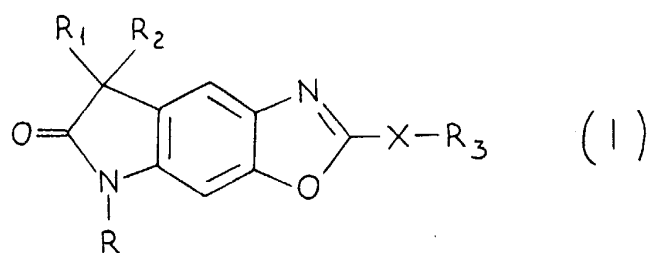
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében R₁ és R₂ azonos és 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelentenek, R, X és R₃ az 1. igénypontban megadott jelentésű, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében R, R₁ és X az 1. igénypontban megadott jelentésű és R₃ piridinil-, N-oxi-piridinil-, tiadiazolil-, tienil-, furil-, oxazolil-, piridizinil- vagy pirazonilcsoportot jelent, mely csoportok 1–4 szénatomos alkil- és/vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituáltak lehetnek, vagy R₃ egy imidazo-piridinil- vagy kinolinilcsoport, *azzal jellemez-*

ve, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat használunk.

5

5. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy, az 1–4. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületet – mely képletben R, R₁, R₂, X és R₃ az 1. igénypontban megadott jelentésű – gyógyászati hordozó- és segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé dolgozunk fel.



Reakciósema

