



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

A bejelentés napja: 1980. XII. 3. (2878/80)

A bejelentés elsőbbsége: 1979. XII. 7.
(79. 42 324) Nagy-Britannia

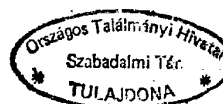
A közzététel napja: 1982. VII. 28.

Megjelent: 1985. I. 31.

Nemzetközi
osztályozás:

NSZO₃

C 07 D 209/38



Feltalálók:

Fothergill Graham Alwyn vegyész, Knebworth,
Osbond John Mervyn, vegyész Hatfield, Hert-
fordshire, Nagy-Britannia

Szabadalmas:

F. Hoffmann-La Roche et Co. Aktiengesellschaft,
Basel, Svájc

Eljárás 2,3-indol-dion-származékok előállítására

1

Találmányunk új 2,3-indol-származékok és az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik.

Találmányunk tárgya közelebbről eljárás (I) általános képletű 2,3-indol-dion-származékok és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik előállítására.

(mely képletben

R jelentése izopropil- vagy tercier butilcsoport;
R¹ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatom-
számú alkilcsoport

és

R² jelentése adott esetben fenilcsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport).

A leírásban használt „kis szénatomszámú alkilcsoport” kifejezésen egyenes- vagy elágazó-láncú, 1–4 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok értendők (például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, tercier-butyl-csoport, stb.). A fentiekben meghatározott kis szénatomszámú alkilcsoport adott esetben fenilcsoporttal helyettesítve lehet (például benzil- vagy β-fenil-etil-csoport, stb.).

Az (I) általános képletű 2,3-indol-dion-származékok előnyös csoportját képezik az R¹ helyén hidrogénatomot és R² helyén kis szénatomszámú alkilcsoportot tartalmazó származékok és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

2

7-(3-tercier butilamino-2-hidroxi-propoxi)-1-metil-2,3-indol-dion;

7-(3-tercier butilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,4-dimetil-2,3-indol-dion;

5 7-(2-hidroxi-3-izopropilamino-propoxi)-1,4-dimetil-2,3-indol-dion;

1-benzil-7-(3-tercier butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-metil-2,3-indol-dion.

10 A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű 2,3-indol-dion-származékokat és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóikat oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R³ jelentése hidroxilcsoport és R⁴ jelentése klór- vagy brómatom vagy R³ és R⁴ együtt oxigénatomot jelentenek, és R¹ és R² a fenti jelentésű) valamely (III) általános képletű aminnal reagáltatunk (mely képletben R jelentése a fent megadott), majd kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sójává alakítunk.

25 A (II) általános képletű vegyület és a (III) általános képletű amin (azaz izopropilamin vagy tercier butilamin) reakcióját önmagában ismert módon végezhetjük el. A reakciót iners szerves oldószer jelenlétében hajthatjuk végre. Reakcióközegként kis szénatomszámú alkanolokat (például metanol vagy etanol) alkalmazhatunk előnyösen. Reakcióközegként továbbá a

(III) általános képletű amin fölöslege is szolgálhat. A reakciót előnyösen körülbelül 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, különösen szobahőmérsékleten, és atmoszferikus nyomáson végezhetjük el.

Az (I) általános képletű vegyületek egy asszimetriás szénatomot tartalmaznak, és racém vagy optikailag aktív alakban lehetnek jelen.

Az (I) általános képletű vegyületeket gyógyászati lág alkalmas szervetlen savakkal (például sósav, hidrogén-bromid, kénsav, foszforsav stb.) vagy szerves savakkal (például ecetsav, borkósav, citromsav, fumársav, maleinsav, almasav, metán-szulfonsav, p-toluol-szulfonsav stb.) történő reagáltatással gyógyászati lág alkalmas savaddíciós sókká alakíthatjuk.

A kiindulási anyagként felhasznált (II) általános képletű vegyületeket például az A-reakciósémán feltüntetett eljárásokkal állíthatjuk elő. A képletekben R¹ és R² jelentése a fent megadott és R⁵ jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, különösen metilcsoport.

Az A-reakcióséma a) lépése során egy (IV) általános képletű ismert vagy önmagában ismert módon könnyen előállítható vegyület egy (V) általános képletű vegyületté alakítunk, A reakciót oly módon végezzük el, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet iners szerves oldószerben (előnyösen valamely aromás szénhidrogénben, mint például benzolban) körülbelül 50–80 °C-os hőmérsékleten oxalil-kloriddal reagáltatunk és a kapott reakcióterméket magas forráspontú iners szerves oldószerben (például nitrált aromás szénhidrogének, mint például nitro-benzol, nitro-toluol stb.) körülbelül 160 °C feletti hőmérsékletre melegítjük.

Az eljárás b) lépése során az (V) általános képletű vegyületben levő kis szénatomszámú alkoxicsopórtot (—OR₅) hidroxicsopórttá alakítjuk. Az eljárást például bór-tribromiddal alacsony hőmérsékleten (például mintegy —70°C-on) piridin-hidrokloriddal magasabb hőmérsékleten (például mintegy 200 °C-on) stb. hajtjuk végre. R² helyén kis szénatomszámú aralkilcsoportot tartalmazó (V) általános képletű vegyületek esetében az aralkilcsoportot nem befolyásoló módszert kell alkalmaznunk.

Az A-reakcióséma c) lépése szerint egy (VI) általános képletű fenolt epiklórhidrinrel vagy epibrómhidrinrel — előnyösen epiklórhidrinrel — reagáltatunk önmagában ismert módon. Az eljárás előnyös fogatosítási módja szerint a reakciót bázikus anioncserélő-gyanta például Amberlyst A—26) jelenlétében, fölös mennyiségű epiklórhidrin vagy epibrómhidrin alkalmazásával, magasabb hőmérsékleten (például mintegy 60 °C-on) végezhetjük el. Eljárhatunk oly módon is, hogy a reakciót alkálifém-hidroxid (például nátrium- vagy kálium-hidroxid) jelenlétében, célszerűen vízzel elegyedő szerves oldószerben (például kis szénatomszámú alkoholk, mint például metanol, vagy etanol) és mintegy 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten végezzük el.

A fenti reakció során keletkező termék egy

(IIa) általános képletű epoxid (mely képletben R¹ és R² jelentése a fent megadott), és a megfelelő (IIb) általános képletű klórhidrin vagy brómhidrin (mely képletben R¹ és R² jelentése a fent megadott és X jelentése klór- vagy brómatom) keveréke; a (IIb) általános képletű klórhidrin vagy brómhidrin általában csak csekély mennyiségben van jelen.

A találmányunk szerinti eljárással előállítható 2,3-indol-dion-származékok és gyógyászati lág alkalmas savaddíciós sóik β-adrenerg-blokkoló tulajdonságokkal rendelkeznek és szívbetegek (például Angina pectoris és szívritmuszavarok) megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók. E vegyületek továbbá antihipertenzív hatású gyógyászati készítmények hatóanyagaként is felhasználhatók.

Az (I) általános képletű 2,3-indol-dion-származékok β-adrenerg-blokkoló hatását standard tesztekkel igazoljuk. Az egyik teszt során a β-adrenerg-blokkoló hatást patkányon oly módon vizsgáljuk, hogy meghatározzuk az izoprenalin által előidézett tachycardia 50%-os csökkentéséhez szükséges dózist (ED₅₀). A teszt során az alábbi eredményeket kaptuk:

Teszt-vegyület ED₅₀
(ug/kg, i. v.)

7-(3-tercier butilamino-2-hidroxi-propoxi)-1-metil-2,3-indol-dion-hidroklorid	20
7-(3-tercier butilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,4-dimetil-2,3-indol-dion-hidroklorid	26
7-(2-hidroxi-3-izopropilamino-propoxi)-1,4-dimetil-2,3-indol-dion-hidroklorid	49
Propranolol	143

A Propranolol ismert és a gyakorlatban általánosan használatos β-adrenerg-blokkoló szer.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászati lág alkalmas savaddíciós sóikat a gyógyászatban a hatóanyagot és iners gyógyászati hordozóanyagokat tartalmazó készítmények alakjában alkalmazhatjuk. Iners szerves vagy szervetlen, enterális (például orális) vagy parenterális adagolásra alkalmas hordozóanyagokat alkalmazhatunk, például vizet, zselatint, laktózt, keményítőt, magnézium-sztearátot, talkumot, gumi arabicumot, polialkilénglikolokat, növényi olajokat, vazelint stb.). A gyógyászati készítményt szilárd (például tabletta, draszté, kúp vagy kapszula) vagy folyékony (például oldat, szuszpenzió vagy emulzió) alakban állíthatjuk elő. A gyógyászati készítmények szokásos gyógyászati műveleteknek (például sterilizálás) vetetők alá és szokásos segédanyagokat (például konzerváló-, stabilizáló-, emulgeálószeret, aromaanyagokat, nedvesítőszereket, az ozmózisnyomás változását előidéző sókat, puffereket stb.) tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászati lág alkalmas savaddíciós sóikat felnőtteknek körülbelül 1–10 mg/kg napi dózisban egy vagy több részletben adagolhatjuk.

Megjegyezzük, hogy a fenti dózistartomány csak tájékoztató jellegű és ettől számos tényezőtől (például az adott hatóanyag vagy sója aktivitása, az adagolás módja, a beteg szükséglete stb.) felfelé vagy lefelé egyaránt eltérhetünk, a kezelő orvos mindenkor előírásainak megfelelően.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

5 g 1-metil-7-hidroxi-2,3-indol-dion és 5,5 g Amberlyst A—26 gyanta 50 ml epiklórhidrinrel képezett szuszpenzióját keverés közben 6 órán át 60 °C-on melegítjük. A gyantát leszűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A visszamaradó sötétvörös olajat kovasavgélen kromatografáljuk, és kloroformmal eluáljuk. A célvegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. 3,82 g vörös olajat kapunk, mely hexánból lassan kristályosodik. A kapott terméket további tisztítás nélkül 100 ml etanolban szuszpendáljuk, és 16 ml tercier butilaminnal elegyítjük. A reakcióelegyet 2 napon át 20 °C-on keverjük, majd bepároljuk és a maradékot etanolos sósavval kezeljük. Etanolos kristályosítás után 1,25 g 7-(3-tercier butilamino-2-hidroxi-propoxi)-1-metil-2,3-indol-dion-hidrokloridot kapunk 245—247 °C-on olvadó narancsszínű kristályok alakjában.

A fenti eljárással analóg módon az alábbi hidrokloridokat állítjuk elő:

7-(3-tercier butilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,4-dimeti-2,3-indol-dion-hidroklorid, op.: 258—261 °C.

7-(2-hidroxi-3-izopropilamino-propoxi)-1,4-dimeti-2,3-indol-dion-hidroklorid, op.: 227—228 °C.

A kiindulási anyagként felhasznált 1-metil-7-hidroxi-2,3-indol-dion-t a következőképpen állítjuk elő.

a) 25,3 ml (0,22 mól) 0-anizidin és 300 ml piridin oldatát 0,5 órán át 30 °C-nál alacsonyabb hőmérsékleten 47 ml (0,33 mól) trifluorecetsav-anhidriddel kezeljük. Az elegyet 3 órán át 20 °C-on állni hagyjuk, majd 2 liter vízbe öntjük. A kiváló szilárd anyagot szűrjük, és vízből átkristályosítjuk. 29,5 g N-trifluoracetil-0-anizidint kapunk rózsaszínű 42—43 °C-on olvadó szilárd anyag alakjában.

b) 55,25 g (0,25 mól) N-trifluoracetil-0-anizidint 200 ml acetonban 62 ml (1,0 mól) metil-jodid és 65 g (1,0 mól) kálium-hidroxid hozzáadása után 0,5 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forralunk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot vízzel elegyítjük, és a képződő elegyet 2 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk a hidrolízis teljessé tétele céljából. A bázist éterrel kirázzuk és vízzel mossuk. 34,2 g N-metil-0-anizidint kapunk, mely állás közben kristályosodik. Op.: 28—30 °C.

c) 38 ml (0,42 mól) oxalil-klorid és 400 ml benzol oldatát 50 °C-on 52 g (0,38 mól) N-metil-0-anizidin és 600 ml vízmentes benzol oldatával cseppenként elegyítjük. Az adagolás befe-

jezése után az oldatot 5 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot 300 ml nitrobenzolban felvesszük és nitrogén-atmoszférában 7 órán 160 °C-on melegítjük. A vörös oldatot szárazra pároljuk, és a maradékot etanolból kristályosítjuk. 29,01 g 1-metil-7-metoxi-2,3-indol-diont kapunk, op.: 173—176 °C.

d) 17 g 1-metil-7-metoxi-2,3-indol-dion és 340 ml metilén-klorid oldatához —70 °C-on 35,5 ml bór-tribromid és 255 ml metilén-klorid oldatát csepegtetjük, majd az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 1 órán át 0 °C-on, és utána 2 órán keresztül 20 °C-on keverjük. A bór-tribromid fölöslegét —70 °C-on metanollal megbontjuk. Az elegyet szárazra pároljuk. A szilárd maradékot 170 ml vízzel kezeljük, szűrjük, vízzel mossuk. 14,86 g 1-metil-7-hidroxi-2,3-indol-diont kapunk, op.: 154—166 °C. A kapott terméket további tisztítás nélkül közvetlenül továbbalakítjuk.

2. példa

2,53 g 1-benzil-4-metil-7-hidroxi-2,3-indol-dion, 25 ml epiklórhidrin és 2,53 g Amberlyst A—26 gyanta elegyét 2 napon át 20 °C-on keverjük. A gyanta eltávolítása után az elegyet szárazra pároljuk.

17,62 g ily módon kapott vörös szilárd maradék és 88,8 tercier butilamin 200 ml metanollal képezett elegyét 4,5 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet vízzel elegyítjük, és a metanolt ledesztilláljuk. A terméket metilén-kloriddal extraháljuk, kovasavgélen kromatografáljuk és metanol-kloroform (20%) eleggyel eluáljuk. A célvegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük. A terméket izopropanolban oxálsavas sóvá alakítjuk; 5,8 g bázist 1,42 g oxálsavval reagáltatunk. Izopropanol és dietiléter elegyből történő átkristályosítás után 5,28 g 1-benzil-7-(3-tercier butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-metil-2,3-indol-dion-oxálsavas sót kapunk. Op.: 220 °C felett. A kapott sót metilén-kloridos közegben nátrium-hidroxiddal reagáltatjuk és a terméket ciklohexánból kristályosítjuk. 29 g, 125—128 °C-on olvadó szabad bázist kapunk.

A kiindulási anyagként felhasznált 1-benzil-4-metil-7-hidroxi-2,3-indol-dion-t például a következőképpen állíthatjuk elő:

a) 10 g (0,073 mól) 2-metoxi-5-metil-anilin és 16,3 ml (0,16 mól) benzaldehid 80 ml metanollal képezett elegyét 6 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldatot lehűtjük, keverés közben 2 g nátrium-bór-hidriddel elegyítjük, és 8 órán át állni hagyjuk. Ezután vízzel elegyítjük, a metanolt eltávolítjuk, a terméket etil-acetátban felvesszük, és 2 n sósavval és vízzel mossuk. Az etilacetát eltávolítása és a maradék izopropanolos kristályosítása után 6,48 g N-benzil-2-metoxi-5-metil-anilint kapunk, op.: 50—57,5 °C.

b) 25,15 g (0,198 mól) oxalil-klorid és 250 ml benzol oldatát keverés közben 60 °C-on 1 óra alatt 41,13 g (0,18 mól) N-benzil-2-metoxi-5-metil-anilinnal elegyítjük. A reakcióelegyet 3 órán

át visszafolyatódó hűtő alkalmazása mellett forraljuk, az oldószert eltávolítjuk és a maradékot nitro-toluollal elegyítjük. A kapott elegyet nitrogén-atmoszférában 5 órán át 160 °C-on melegítjük. A nitro-toluol eltávolítása után kapott vörös szilárd terméket izopropanolból kristályosítjuk. 24,99 g 1-benzil-4-metil-7-metoxi-2,3-indol-diont kapunk, op.: 149–152 °C.

c) 15,46 g 1-benzil-4-metil-7-metoxi-2,3-indol-dion és 74 g piridin-hidroklorid elegyét 2,5 órán át 200 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet metilén-klorid és vizes dimetil-szulfoxid között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk és bepároljuk. 3,75 g nyers 1-benzil-4-metil-7-metoxi-2,3-indol-diont kapunk 255–262 °C-on olvadó vörös szilárd anyag alakjában.

Az alábbi példákban az (I) általános képletű 2,3-indol-dion-származékokat tartalmazó előnyös gyógyászati készítmények előállítását mutatjuk be:

3. példa

A gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel alábbi összetételű tablettákat készítünk:

Komponens

Mennyiség tablettánként

(I) általános képletű vegyület	25 mg
Laktóz	103 mg
Keményítő	61 mg
Magnézium-sztearát	11 mg
Összsúly:	200 mg

4. példa

A gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel alábbi összetételű kapszulákat készítünk:

Komponens

Mennyiség, kapszulánként

(I) általános képletű vegyület	25 mg
Laktóz	106 mg
Keményítő	20 mg
Talkum	9 mg
Összsúly:	160 mg

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás (I) általános képletű 2,3-indol-dion-származékok és gyógyászati alkalmas savaddíciós sóik előállítására

(mely képletben

R jelentése izopropil- vagy tercier butilcsoport; R¹ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport

és

R² jelentése adott esetben fenilcsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport) azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű vegyület (mely képletben R³ jelentése hidroxilcsoport és R⁴ jelentése klór- vagy brómatom vagy R³ és R⁴ együtt oxigénatomot jelentenek és R¹ és R² a fenti jelentésű) vala-

mely (III) általános képletű aminnal reagáltatunk (mely képletben R jelentése a fent megadott); majd kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászati alkalmas savaddíciós sójává alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja R¹ helyén hidrogénatomot és R² helyén kis szénatomszámú alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek gyógyászati alkalmas savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy R¹ helyén hidrogénatomot és R² helyén kis szénatomszámú alkilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (ahol R³ és R⁴ jelentése az 1. igénypontban megadott) izopropilaminnal, vagy tercier butilaminnal reagáltatunk, majd kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászati alkalmas savaddíciós sóvá alakítjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja 7-(3-tercier butilamino-2-hidroxi-propoxi)-1-metil-2,3-indol-dion előállítására, azzal jellemezve, hogy R¹ helyén hidrogénatomot és R² helyén metilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (ahol R³ és R⁴ jelentése az 1. igénypontban megadott) tercier butilaminnal reagáltatunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja 7-(3-tercier butilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,4-dimetil-2,3-indol-dion előállítására, azzal jellemezve, hogy R¹ és R² helyén metilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (ahol R³ és R⁴ jelentése az 1. igénypontban megadott) tercier butilaminnal reagáltatunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja 7-(2-hidroxi-3-izopropilamino-propoxi)-1,4-dimetil-2,3-indol-dion előállítására, azzal jellemezve, hogy R¹ R² helyén metilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (ahol R³ és R⁴ jelentése az 1. igénypontban megadott) izopropilaminnal reagáltatunk.

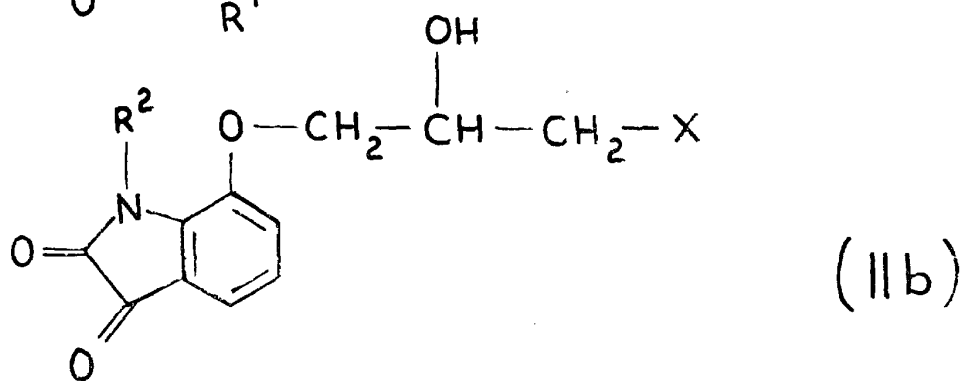
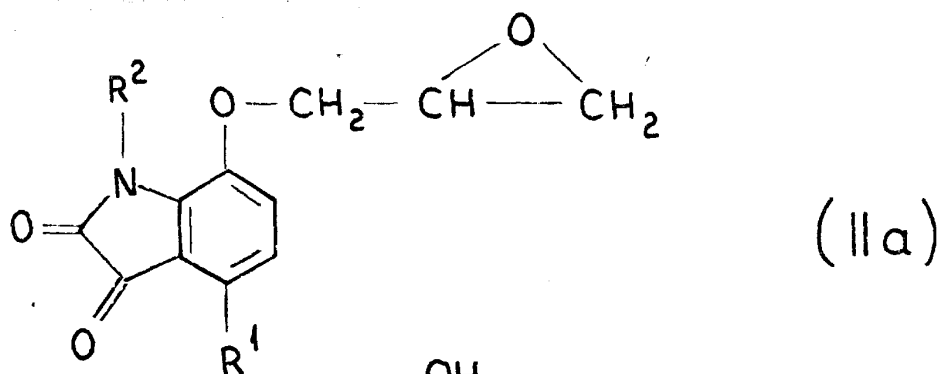
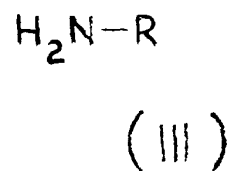
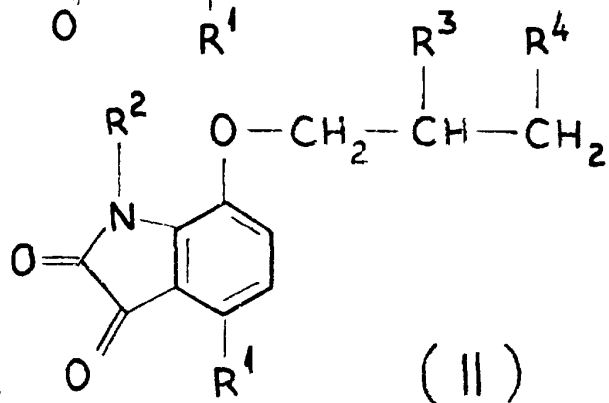
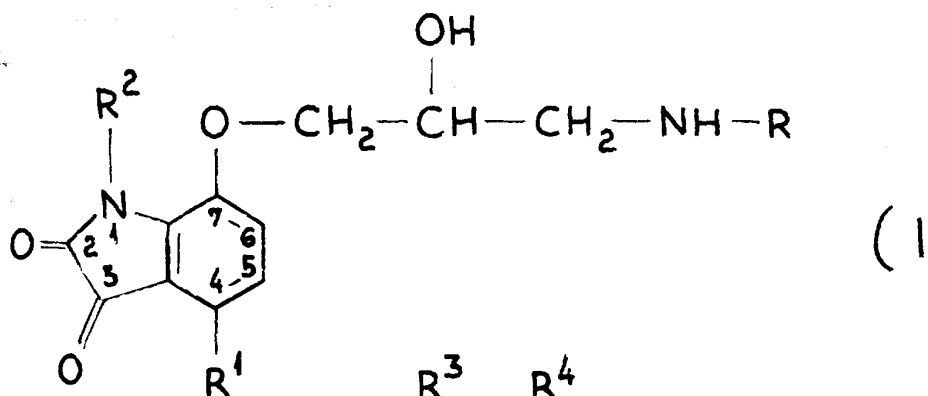
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja 1-benzil-7-(3-tercier butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-metil-2,3-indol-dion előállítására, azzal jellemezve, hogy R¹ helyén hidrogénatomot, és R² helyén benzilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (ahol R³ és R⁴ jelentése az 1. igénypontban megadott) tercier butilaminnal reagáltatunk.

7. Eljárás gyógyászati készítmények — különösen β -adrenerg-blokkoló vagy antihipertenzív hatású készítmények — előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet (mely képletben R, R¹ és R² jelentése az 1. igénypontban megadott), vagy gyógyászati alkalmas savaddíciós sóját mint hatóanyagot iners gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk, és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

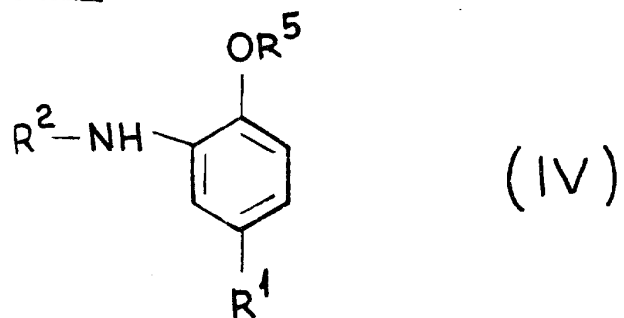
2 db lap képletekkel

A kiadásért felel: a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

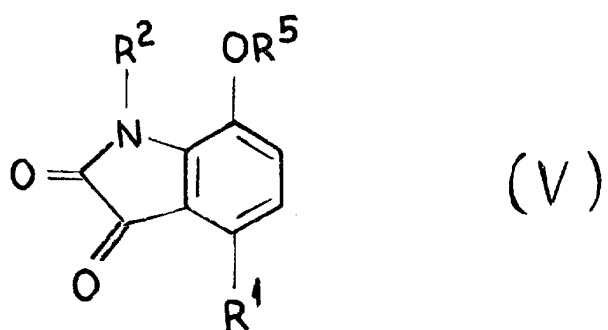
84. 42 214 Petőfi Nyomda, Kecskemét — Felelős vezető: Ablaka István igazgató



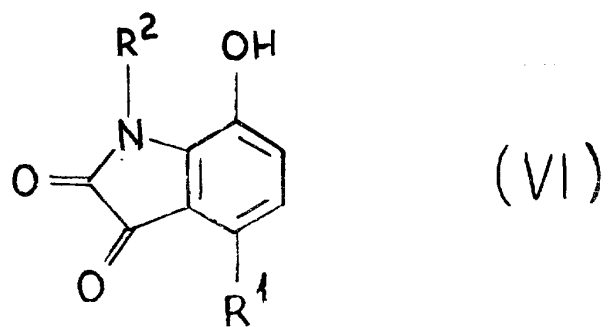
A reakciósema



(a)



(b)



(c)

(II)