



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

219 974 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 00384
(22) A bejelentés napja: 1991. 06. 06.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
9012672.3 1990. 06. 07. GB
9102182.4 1991. 02. 01. GB
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/GB 91/00908
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 91/18897

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 413/06
A 61 K 31/422
A 61 P 25/06

(40) A közzététel napja: 1993. 04. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2001. 10. 29.

(72) Feltalálók:

Glen, Robert Charles, Beckenham, Kent (GB)
Hill, Alan Peter, Beckenham, Kent (GB)
Martin, Graeme Richard, Beckenham, Kent (GB)
Robertson, Alan Duncan, Beckenham, Kent (GB)

(73) Szabadalmas:

AstraZeneca AB, Södertälje (SE)

(74) Képviselő:

Baranyi Éva, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy
Iroda Kft., Budapest

(54) **Heterociklusos csoporttal helyettesített indolszármazék, előállítás
és a vegyületet hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények**

KIVONAT

A találmány tárgya az N,N-dimetil-2-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il)-metil]-1H-indol-3-il]-etil-amin (S)- vagy (R)- alakjában vagy ezek bármely arányú keverékében, valamint e vegyületek fiziológiailag alkalmazható sói, szolvátjai.

A találmány a vegyületek előállítására szolgáló eljárást és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeket is magában foglalja.

A vegyületek különösen migrén megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók.

HU 219 974 B

A találmány tárgya új heterociklusos vegyületek és a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények. A vegyületeket migrén megelőzésére és kezelésére lehet felhasználni.

Az 5-hidroxi-triptamin (5-HT) hatását közvetítő receptorokat emlősökben mind a periférián, mind az agyban azonosították. Egy közelmúltban megjelent cikkben [lásd Bradley és munkatársai, *Neuropharmac.*, 25, 563, (1986)] megpróbálták ezeket a receptorokat osztályozni és elnevezni, nevezetesen három osztályba sorolták ezeket, az „5-HT₁-szerű”, az 5-HT₂ és az 5-HT₃ csoportba. 5-HT agonista- és antagonistahatása miatt számos vegyületcsoportot javasoltak már gyógyászati felhasználásra, ezek azonban nem mindig voltak specifikusak egy adott típusú 5-HT-receptorra. A 0313397 számú európai szabadalmi leírás olyan 5-HT-agonistákat ír le, amelyek specifikusak egy bizonyos „5-HT₁-szerű” receptorra és hatékony gyógyászati hatóanyagok olyan klinikai állapotok kezelésére, amelyekben egy ilyen típusú receptor szelektív agonistája szükséges. Így például a szóban forgó receptor érszűkítést közvetít a nyaki vérkeringésben, és ezáltal módosítja ott a vér áramlását. Az idézett európai szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek így módon olyan állapotok kezelésére és megelőzésére hatékonyak, amelyeknél a nyaki vérkeringésben érszűkítés szükséges. Így például ilyen állapot a migrén, amely a nyaki vérkeringés túlzott tágulásával kapcsolatos. Az idézett szabadalmi leírásban azonban a célszövet bármely olyan szövet lehet, amelyben a hatást az említett típusú „5-HT₁-szerű” receptorok közvetítik.

Találmányunk azon a felismerésen alapul, hogy egy további olyan vegyületosztályt találtunk, amely kivételes „5-HT₁-szerű” receptoragonizmussal és orális adagolás esetén kiváló felszívódási tulajdonságokkal rendelkezik. Ezek a tulajdonságok a vegyületeket különösen jól használhatóvá teszik bizonyos gyógyászati felhasználásokhoz, mint például a migrén, a sorozatos fejfájás és az érrendszeri rendellenességekkel kapcsolatos fejfájás (ezeket a következőkben együttesen „migrén”-nek fogjuk nevezni) megelőzésére és kezelésére.

Találmányunk tárgya tehát egyrészt (I) képletű vegyület, vagyis N,N-dimetil-2-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-amin (S)- vagy (R)- alakban vagy a két forma bármely arányú keverékében. A találmány vonatkozik az (I) képletű vegyületek sóira és szolvátjaira is.

A gyógyászati felhasználáshoz különösen alkalmasak a fiziológiailag alkalmazható sók, mivel ezek a bázikus vegyülethez képest nagyobb vízoldhatósággal rendelkeznek. Ezeknek a sóknak nyilvánvalóan fiziológiailag alkalmazható anionnal kell rendelkezniük. A találmány szerinti vegyületek fiziológiailag alkalmazható sói közül megemlíthetjük azokat, amelyekben a savkomponens ecetsav, sósav, hidrogén-bromid, foszforsav, almasav, maleinsav, fumársav, citromsav, kénsav, tejsav vagy borkősav. Különösen előnyösen használhatók gyógyászati célra a szukcinátok és kloridok. Találmányunk vonatkozik a fiziológiailag nem alkalmazható anionnal alkotott sókra is, mivel ezek egyrészt hasznos interme-

derek lehetnek fiziológiailag alkalmazható sók előállításához, másrészt felhasználhatók nem gyógyászati, például in vitro kísérletekhez.

A (I) képletű vegyületek vagy fiziológiailag alkalmazható sók, szolvátjaik gyógyszerészeti hatóanyagként használhatók, különösen mint „5-HT₁-szerű” receptoragonisták, például mint nyakivérőér-összehúzó migrén megelőzésére és kezelésére. Amint azt jeleztük azonban, a találmány szerinti vegyületek egyéb szervekre történő felhasználása szintén a találmányunk körébe tartozik.

A kívánt biológiai hatás eléréséhez szükséges (I) képletű vegyület sója vagy szolvátja mennyisége számos tényezőtől függ, például az adott vegyülettől magától, a felhasználás céljától, az adagolás módjától és a beteg-től. Migrén kezelésénél általában a napi dózis 0,01 és 5 mg/kg testtömeg közötti. A dózisegységek általában 1–100 mg (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak, például injekciós ampullák 1–10 mg-ot, orálisan adagolható dózisegységek, például tabletták vagy kapszulák 1–100 mg-ot tartalmazhatnak. Az ilyen dózisegységeket naponta egyszer vagy többször adagolhatjuk egyesével vagy többszörösével. Intravénás adagoláskor a dózis 0,01 és 0,15 mg/kg közötti, általában infúzió formájában végezzük az adagolást, percenként és kilogrammonként 0,003–0,15 mg hatóanyagot adagolva. Az erre a célra szolgáló infúziós oldatok 0,01–10 mg/ml koncentrációjuk lehetnek.

Amikor az (I) képletű vegyületet sója vagy szolvátja formájában adagoljuk, akkor a dózist sók esetén a kationra vagy pedig a szolvát nélküli vegyületre adjuk meg. A következőkben az „(I) általános képletű” kifejezésbe beleértjük a vegyület fiziológiailag alkalmazható sóit és szolvátjait is.

A találmányunk vonatkozik továbbá olyan gyógyszerkészítményekre is, amelyek hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű vegyületet és/vagy gyógyászatiilag alkalmazható sóját vagy szolvátját tartalmazák, egy vagy több szokásos gyógyszerészeti vivő- vagy hordozóanyag mellett. Ezek a gyógyszerkészítmények olyan klinikai állapotok megelőzésére vagy kezelésére használhatók, amelyeknél „5-HT₁-szerű” receptoragonistára van szükség, mint amilyen például a migrén. A vivő- vagy hordozóanyagoknak gyógyászatiilag alkalmazhatónak és a készítmény egyéb komponenseivel kompatibilisnek kell lenni, vagyis nem lehet azokra káros hatása. A vivőanyag lehet szilárd vagy folyékony, és azt előnyösen egy vagy több (I) általános képletű vegyülettel egységnyi adagolható készítmény formájában szereljük ki, például tableta formájában, amely 0,05–95 tömeg% hatóanyagot tartalmazhat.

A készítményeket kiszerezhetjük orális, szublingvális, bukális, parenterális (például szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás), rektális, helyi vagy intranazális adagolásra alkalmas formában. Egy adott betegnél az adagolás legmegfelelőbb módja függ a kezelendő állapot fajtájától és súlyosságától, a hatóanyag fajtájától, azonban amikor lehetséges, előnyben részesítjük az orális adagolást.

Az orális adagolásra alkalmas készítményeket kiszerezhetjük egységnyi formában, például tableta, kapszu-

la, nagy kapszula vagy draszté formájában, amelyek a hatóanyagból előre meghatározott mennyiséget tartalmaznak; kiszerezhetjük továbbá por vagy granulátum formában, azonkívül vizes vagy nemvizes folyadékokkal alkotott oldat vagy szuszpenzió formájában, vagy „olaj a vízben” vagy „víz az olajban” emulzió formájában.

Szublingvális vagy bukális adagolásra olyan ízesített tabletták felelnek meg, amelyek tartalmazzák a hatóanyagot, általában egy ízesített alapon, például cukorban vagy akác- vagy tragantmégzében, vagy megfelelnek az olyan pasztillák, amelyek a hatóanyagot inert alapon, például zselatinban és glicerinben vagy szacharózból és akácmégzében tartalmazzák.

Parenterális adagoláshoz steril vizes oldatok felelnek meg, amelyek előre meghatározott hatóanyag-koncentrációval rendelkeznek; az oldatok általában a beteg vérével izotóniásak. Bár ezeket az oldatokat előnyösen intravénásan adagoljuk, adagolhatók szubkután vagy intramuszkuláris injekció formájában is.

Rektális adagoláshoz egységnyi dózist tartalmazó kúpok felelnek meg a legjobban, amelyek a hatóanyagot és azon kívül egy vagy több kúpalaphoz használható szilárd hordozóanyagot, például kakaóvajot tartalmaznak.

Helyi vagy intranazális adagolásra krémek, kenőcsök, oldatok, paszták, gélek, szórható készítmények, aeroszol formában kiszerezelt készítmények és olajok felelnek meg. Az ilyen készítményekhez vivőanyagként jól alkalmazhatók a kőolajkocsonyák, a lanolin, polietilénlikol, alkoholok és ezek kombinációi. Ezekben a készítményekben a hatóanyag általában 0,1 és 15 tömeg% közötti koncentrációban van jelen.

A találmány szerinti készítményeket bármely alkalmas módon előállíthatjuk. Általában úgy készítjük ezeket, hogy a hatóanyagot a folyékony vagy finom eloszlató szilárd vivőanyaggal vagy mindkettővel a kívánt arányban egyenletesen összekeverjük és azután, ha szükséges, a kapott keveréket a kívánt alakra formáljuk.

Tablettát például úgy készítünk, hogy a hatóanyagport vagy -granulátumot és adott esetben egy vagy több segédanyagot, például kötőanyagot, kenőanyagot, inert hígítószerrel vagy felületaktív diszpergálószerrel, belsőlegesen összekeverünk, és azt tablettává préseljük, vagy a por alakú hatóanyagot inert folyékony hígítószerrel belsőlegesen összekeverjük, és azt formába öntjük.

Parenterális adagolásra alkalmas vizes oldatokat úgy állítunk elő, hogy a hatóanyagot megfelelő mennyiségű vízben feloldjuk, a kívánt koncentrációban, majd a kapott oldatot sterilizáljuk és izotóniássá tesszük.

Találmányunk vonatkozik tehát a (I) általános képletű vegyületek felhasználására, gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek olyan klinikai állapotok megelőzésére és kezelésére szolgálnak, ahol „5-HT₁-szerű” receptoragonistára van szükség, mint amilyen például a migrén.

A találmány szerinti vegyületet emlősöknél, például embernél olyan klinikai állapotok megelőzésére vagy kezelésére lehet használni, amelyekben „5-HT₁-szerű” receptoragonistára van szükség, például amilyen

a migrén. A kezelést úgy végezzük, hogy az adott emlősnek gyógyászatiilag hatékony mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy fiziológiailag alkalmazható sóját, szolvátját adagoljuk.

5 Találmányunk vonatkozik a (I) általános képletű vegyületek előállítására is. Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet (amelyet izolált állapotban használunk fel vagy in situ állítunk elő), ahol W jelentése (i) csoport, egy (III) általános képletű vegyülettel vagy karbonilcsoportján védett származékával (például dimetil- vagy dietil-acetátlájával), ahol L jelentése kilépőcsoport, például klóratom vagy védett aminocsoport, amely mindkét esetben in situ aminocsoporttá alakítható, vagy egy –NR¹R² általános képletű csoport – ahol R¹ és R² jelentése metilcsoport – reagáltatunk. A reakciót általában úgy végezzük, hogy a vegyületeket visszafolyató hűtő alatt poláros oldószerrendszerben, például etanol/víz keverékben, híg ecetsavban vagy vízben savas ioncserélő gyanta, például „Amberlite 15” jelenlétében melegítjük.

20 A (II) általános képletű hidrazinokat a megfelelő (IV) általános képletű anilinszármazékokból állíthatjuk elő – ahol W jelentése a fenti – diazotálással, majd redukcióval. A diazotálást általában nátrium-nitrittel végezzük tömény sósavban, majd a kapott diazovegyületet in situ redukáljuk, például ón(II)-kloriddal tömény sósavban. A kapott hidrazint izolálhatjuk vagy in situ alakíthatjuk (I) általános képletű vegyületté.

25 A (IV) általános képletű anilinszármazékokat a megfelelő (V) általános képletű p-nitrovegyületek – ahol W jelentése a fenti – redukálásával állíthatjuk elő, általában katalitikus hidrogénezéssel, például csontszénre vitt palládium jelenlétében, poláros oldószerrendszerben, például etanol, víz és etil-acetát savanyított elegyében.

30 A (IV) általános képletű anilinszármazékokat úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XXXIII) általános képletű vegyületet, ahol R⁴ jelentése –CO₂R⁵ általános képletű csoport, ahol R⁵ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, gyűrűzárás reakciónak vetünk alá, általában bázis, például nátrium-metoxid jelenlétében, melegítve a vegyületet.

35 A (XXXIII) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy megfelelő 1–4 szénatomos alkilésztert, például nátrium-bór-hidriddel redukálunk poláros oldószerrendszerben, például etanol-víz elegyben 0 °C-on. Az észtert a megfelelő karbonsav észteresítésével készíthetjük, például a megfelelő alkohol felhasználásával sósavval vagy a megfelelő p-nitrovegyület redukciójával, például katalitikus hidrogénezés útján. Mind a savat, mind a p-nitrovegyületet a megfelelő p-nitro-aminosavból készíthetjük. A savat N-alkoxi-karbonilezéssel, oly módon, hogy például egy R⁵-OCOCl általános képletű vegyületet használunk, ahol R⁵ jelentése a fenti, majd a nitrocsoportot például katalitikus hidrogénezéssel redukáljuk, vagy oly módon, hogy a nitrocsoportot redukáljuk, és azután végezzük el az N-alkoxi-karbonilezést. A p-nitrovegyületet pedig úgy állíthatjuk elő, hogy először N-alkoxi-karbonilezést végzünk (mint a savnál), majd azt észteresítjük, például a megfelelő alkohollal és sósavval, vagy pedig először végezzük az észteresítést és azután az N-alkoxi-karbonilezést. A p-nitro-

40
45
50
55
60

aminosavat kereskedelmi forgalomban is beszerezhetjük vagy könnyen beszerezhető kiindulási anyagokból a szakember számára ismert vagy a szakirodalomban megtalálható eljárással állíthatjuk elő, például a megfelelő aminosav para-helyzetű nitrálásával, például tömény kénsav és salétromsav elegyével 0 °C-on.

Az (V) általános képletű p-nitrovegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy

a) egy (VI) képletű vegyületet egy (VII) általános képletű vegyülettel – ahol L és L' jelentése egymástól függetlenül kilépőcsoport, például klóratom, etoxicsoport, triklór-metil-, triklór-metoxi- vagy imidazolilcsoport – reagáltatunk, például abban az esetben, amikor L és L' jelentése klóratom, a reakciót apoláros oldószerben, például toluolban végezhetjük, bázis, például kálium-hidroxid jelenlétében.

A (VI) képletű vegyületeket (V) általános képletű vegyületekből, gyűrűnyitási reakcióval állíthatjuk elő, például úgy, hogy a vegyületet 2 normál vizes kálium-hidroxidban visszafolyató hűtő alatt forraljuk.

A (VI) képletű vegyületet a megfelelő karbonsavból észterezéssel állíthatjuk elő, általában úgy, hogy a karbonsavat cionil-kloriddal és megfelelő alkohollal reagáltatjuk -10 °C-on, majd az észtert redukáljuk, például nátrium-bór-hidriddel, poláros oldószerrendszerben, például etanol-víz elegyben 0 °C-on. A savat kereskedelmi forgalomban beszerezhetjük, vagy könnyen elérhető kiindulási anyagokból szakember számára ismert vagy a szakirodalomban megtalálható eljárásokkal előállíthatjuk, például úgy, hogy a megfelelő aminosavat p-helyzetben nitráljuk, például tömény kénsav és salétromsav keverékével 0 °C-on.

A (III) és (VII) általános képletű vegyületeket kereskedelmi forgalomban beszerezhetjük, vagy ezeket könnyen beszerezhető kiindulási vegyületekből szakember számára ismert vagy a szakirodalomban megtalálható eljárásokkal állíthatjuk elő.

Az (V) általános képletű p-nitrovegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XXXVI) általános képletű vegyületet, ahol W jelentése a fenti, p-helyzetben nitrálunk, például tömény kénsav és salétromsav keverékével 0 °C-on.

A (XXXVI) általános képletű vegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XXXVII) képletű vegyületet egy (VII) általános képletű vegyülettel, ahol L és L' jelentése a fenti, reagáltatunk, általában bázis, például kálium-hidroxid jelenlétében, apoláros oldószerben, például toluolban.

A (XXXVII) képletű vegyületet a megfelelő nitrovegyületek redukciójával állíthatjuk elő, általában katalitikus hidrogénezéssel, például csontszénre vitt palládiummal poláros oldószerben, például etanolban. A (XXXVII) képletű vegyületnek megfelelő nitrovegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XXIV) képletű vegyületet paraformaldehiddel reagáltatjuk poláros, aprotikus oldószerben, például dimetil-formamidban, bázis, például nátrium-metoxid jelenlétében 0 °C-on. Előállíthatjuk a vegyületet úgy is, hogy a megfelelő karbonsavat észterestítjük, általában tionil-kloriddal és megfelelő alkohollal reagáltatva -10 °C-on, majd az észter-

csoportot redukáljuk, például nátrium-bór-hidriddel, poláros oldószerrendszerben, például etanol/víz elegyben 0 °C-on.

A (XXIV) képletű vegyületet, a savat és az aldehidet kereskedelmi forgalomban beszerezhetjük, vagy ezeket könnyen beszerezhető kiindulási vegyületekből szakember számára ismert vagy a szakirodalomban megtalálható eljárással előállíthatjuk.

Az (I) képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XV) képletű vegyületet egy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol L és L' jelentése a fenti. Például abban az esetben, amikor L és L' jelentése etoxicsoport, a vegyületet bázis, például kálium-karbonát jelenlétében hevítjük.

A (XV) képletű vegyületeket (I) képletű vegyületekből is előállíthatjuk úgy, hogy a vegyületet gyűrűnyitási reakciónak vetjük alá, például 2 n vizes kálium-hidroxidban visszafolyató hűtő alatt hevítjük.

A (XV) képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy a megfelelő karbonsavat észterezzük, például tionil-kloriddal és a megfelelő alkohollal reagáltatva -10 °C-on majd az észtert például nátrium-bór-hidriddel poláros oldószerrendszerben, például etanol/víz elegyben 0 °C-on redukáljuk. A savat egy (XVI) általános képletű vegyületből állíthatjuk elő, ahol R⁶ jelentése hidrogénatom vagy benzilcsoport, gyűrűnyitási reakcióval, amelyet végezhetünk például úgy, hogy a vegyületet vízben bázis, például bárium-hidroxid jelenlétében visszafolyató hűtő alatt melegítjük.

A (XVI) általános képletű vegyületeket (XVII) általános képletű vegyületből állíthatjuk elő, ahol R⁶ jelentése a fenti, redukcióval, általában katalitikus hidrogénezéssel, például csontszénre vitt palládium jelenlétében, poláros oldószerrendszerben, például etanol/víz elegyben. Úgy is eljárhatunk, hogy egy enantioszelektív redukálószerrel, például RH(cod) (dipamp) +BF₄⁻-t [lásd JCS. Chem. Comm. 275 (1991)] alkalmazunk a kettős kötés redukálására, és ezáltal a dioxo-imidazol-gyűrű 4-es helyzetébe aszimmetrikus centrumot viszünk be.

A (XVII) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XVIII) képletű vegyületet, abban az esetben, amikor R⁶ jelentését hidrogénatomnak kívánjuk, egy (X) képletű vegyülettel reagáltatjuk, általában úgy, hogy jégecetben hevítjük, ammónium-acetát jelenlétében.

A (XVIII) képletű vegyületeket a megfelelő nitril redukciós hidrolízisével állíthatjuk elő, általában Raney-nikkelrel és nátrium-hipofoszfittal, víz, ecetsav és piridin elegyében.

Azokat a (XVI) általános képletű vegyületeket, ahol R⁶ jelentése benzilcsoport, úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XXXV) képletű vegyületet egy olyan (III) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol L jelentése a fenti, általában olyan reakciókörülmények között, amelyeket a (II) és (III) általános képletű vegyületek reakciójánál már ismertettünk.

(XXXV) általános képletű hidrazinokat állíthatunk elő a megfelelő anilinszármazékokból oly módon, hogy a (IV) általános képletű vegyület (II) általános képletű vegyületté történő átalakításánál ismertett reakciókő-

rülményeket alkalmazunk. Az anilint a megfelelő p-nitrovegyület redukálásával állíthatjuk elő, általában olyan reakciókörülményeket alkalmazunk, mint amelyeket az (V) általános képletű vegyület (IV) általános képletű vegyületté történő átalakításánál ismertettünk. A p-nitrovegyületet úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő p-nitro-aminosavat benzil-izocianáttal reagáltatjuk, bázis, például kálium-hidroxid jelenlétében, poláros oldószerben, például vízben. A p-nitro-aminosavat kereskedelmi forgalomban beszerezhetjük vagy könnyen beszerezhető kiindulási vegyületekből szakember számára ismert vagy a szakirodalomban megtalálható eljárásokkal előállíthatjuk. Ilyen eljárás például a megfelelő aminosav p-nitrálása, például koncentrált kénsav és salétromsav elegyével, 0 °C-on.

A (XV) képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XX) képletű vegyületet redukálunk, például katalitikus hidrogénezéssel, például csontszénre vitt palládium jelenlétében, poláros oldószerben, például etanolban.

A (XX) képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XXI) képletű vegyületet paraformaldehiddel reagáltatunk, poláros aprotikus oldószerben, például dimetil-formamidban, bázis, például nátrium-metoxid jelenlétében 0 °C-on.

A (XXII) képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XXIII) képletű vegyületet redukálunk, például nátrium-bór-hidriddel, 40 tömeg/térfogat%-os vizes nátrium-hidroxiddal, poláros, aprotikus oldószerben, például acetonitrilben, 0 °C-on.

A (XXIII) képletű vegyületeket a megfelelő aldehid nitro-metánnal történő hevítésével állíthatjuk elő ammónium-acetát jelenlétében. Az aldehidet (XIX) képletű vegyületből készíthetjük, a reakciókörülmények azonosak a fentebb a (XVIII) képletű vegyületnek a megfelelő nitrilből történő előállításánál ismertetett körülményekkel.

A (XXI) képletű vegyületeket (XXXIX) képletű vegyületekből is előállíthatjuk. Az alkalmazott reakciókörülmények megegyeznek azokkal, amelyeket a (XXIII) képletű vegyületek (XXII) képletű vegyületekké történő átalakításánál ismertettünk. A (XXXIX) képletű vegyületeket (XVIII) képletű vegyületekből állíthatjuk elő, a reakciókörülmények pedig hasonlóak a fentebb a (XXIII) képletű vegyületeknek a megfelelő aldehidből és nitro-metánból történő előállításánál ismertetett körülményekhez.

Az (I) képletű vegyületeket (XXXI) általános képletű vegyületekből, ahol W jelentése a fenti, is előállíthatjuk, szakember számára ismert vagy a szakirodalomban megtalálható eljárásokkal, például úgy, hogy a vegyületet egy (COL)₂ általános képletű vegyülettel, ahol L jelentése kilépőcsoport, például klóratom, reagáltatjuk, és így a megfelelő 3-COCOL általános képletű vegyületet kapjuk, amelyet azután egy HN(CH₃)₂ képletű vegyülettel reagáltatjuk és redukáljuk például lítium-alumínium-hidriddel. Úgy is eljárhatunk, hogy a (XXXI) általános képletű vegyületet CH₂O/KCN-nel reagáltatjuk, és így a megfelelő 3-ciano-metil-származékot állítjuk elő, amelyet azután katalitikusan hidrogé-

nezhetünk Raney-nikkelrel egy HN(CH₃)₂ képletű vegyület jelenlétében.

Az említett 3-ciano-metil-származékot úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XL) általános képletű vegyületet, ahol W jelentése a fenti, gyűrűzárási reakciónak vetünk alá általában úgy, hogy a vegyületet aprotikus oldószerben, például kloroformban poli(foszfát-észter) jelenlétében visszafolyató hűtő alatt hevítjük.

A (XL) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol W jelentése a fenti, 3-ciano-propanállal vagy annak karbonilcsoportján védett származékával reagáltatjuk, például dietil-acetállal, általában vizes savban, például híg sósavban.

A (XXXI) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XXXII) általános képletű vegyületet, ahol W jelentése a fenti, redukálunk, általában Raney-nikkelrel hevítve, poláros oldószerben, például IPA-ban.

A (XXXII) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű hidrazint, ahol W jelentése a fenti, fenil-tio-acetaldehiddel vagy annak karbonilcsoportján védett származékával, például dietil-acetátjával reagáltatjuk, poláros oldószerben, például savas etanolban.

A találmányt a könnyebb érthetőség kedvéért a továbbiakban példákkal illusztráljuk.

Előállítási példák

30

1. előállítási példa

(S)-2-[5-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-amin

a) (S)-Metil-4-nitro-fenil-alanát-hidroklorid

35

110 ml metanolhoz -10 °C-on cseppenként hozzáadunk 26,3 g tionil-kloridot, majd a kapott oldathoz 21,7 g szilárd L-4-nitrofenil-alanint (Fluka) adunk. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a metanolt vákuumban ledesztilláljuk. 21,2 g kívánt terméket kapunk halványsárga, szilárd anyag formájában.

b) (S)-2-Amino-3-(4-nitro-fenil)-propanol

40

21,2 g a) lépésben előállított terméket 190 ml etanol/víz elegyben (100:90 térfogatarányban) feloldunk, és az oldatot 0 °C-on keverés közben hozzácsepegtetjük 13,0 g nátrium-bór-hidrid 190 ml etanol/víz eleggyel (100:90 térfogatarányú) készített oldatához. A kapott elegyet 2,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd lehűtjük, és a képződő csapadékot leszűrjük. Az etanolt a szűrletből vákuumban részlegesen eltávolítjuk, és a kapott csapadékot leszűrjük, majd megszáritjuk. 7,5 g halványsárga színű kívánt terméket kapunk.

c) (S)-4-(4-Nitro-benzil)-1,3-oxazolidin-2-on

45

4,9 g b) lépésben előállított terméket toluolban szuszpendálunk. A szuszpenziót 0 °C-ra lehűtjük, és cseppenként hozzáadjuk 7,0 g kálium-hidroxid 56 ml vízzel készített oldatát. A kapott oldathoz 30 perc alatt 62,5 ml 12 tömeg/térfogat%-os toluollal készített foszgénoldatot csepegtetünk, és a keverést egy órán keresztül folytatjuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és

vákuumban bepároljuk. Sárga színű olajat kapunk, amelyet etil-acetátból kristályosítunk. 2,3 g kívánt terméket kapunk halványsárga kristályok formájában.

d) (S)-4-(4-Amino-benzil)-1,3-oxazolidin-2-on-hidroklorid

0,79 g c) lépésben előállított vegyületet és 0,26 g 10 tömeg%-os csontszénre vitt palládiumot 15 ml etanol, 11 ml víz, 2,0 ml etil-acetát és 2,3 ml vizes 2 n sósavoldat elegyében 1 atm hidrogénnyomás mellett a hidrogénfelvétel megszűnéséig keverjük. Az elegyet Hyflo-szűrőn leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 0,79 g kívánt terméket kapunk, halványsárga hab formájában.

e) (S)-4-(4-Hidrazino-benzil)-1,3-oxazolidin-2-on-hidroklorid

0,79 g d) lépésben előállított vegyületet 4,8 ml vízben szuszpendálunk, és hozzácsepegtetünk 8,1 ml tömény sósavat. A kapott elegyet -5°C -ra lehűtjük, és 15 perc alatt keverés közben cseppenként hozzáadjuk 0,24 g nátrium-nitrit 2,4 ml vízzel készített oldatát, majd az elegyet még 30 percig keverjük, miközben a hőmérsékletet -5°C -ról 0°C -ra hagyjuk emelkedni. A kapott oldatot 15 perc alatt 0°C -on keverés közben hozzáadjuk 3,8 g ón(II)-klorid 6,9 ml koncentrált sósavval készített oldatához, majd a reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük, és így 0,96 g kívánt terméket kapunk halványsárga, szilárd anyag formájában.

f) (S)-2-[5-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-amin

0,84 g e) lépésben előállított vegyületet 125 ml 5:1 térfogatarányú etanol/víz elegyben feloldunk, és az oldathoz 0,52 g 4-klór-butanál-dimetil-acetált (JACS 1365, 1951) adunk. Az elegyet 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt hevítjük, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélén tisztítjuk. Eluálószerként DCM/EtOH/NH₄OH 30:8:1 térfogatarányú elegyét használjuk. 0,21 g kívánt terméket kapunk színtelen olaj formájában.

Az 1. példában előállított vegyület sójának előállítása Maleát

0,21 g szabad bázishoz etanos maleinsavat csepegtetünk (1,0 ekvivalens mennyiségben), majd az etanolt vákuumban ledesztilláljuk. A visszamaradó gumiszerű anyagot vízből liofilizáljuk, és így 0,22 g kívánt terméket kapunk fehér színű liofolát formájában. $[\alpha]_D^{25} -5,92^{\circ}$ (c=0,3, MeOH).

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2,7–3,5 (6H, m, CH₂), 3,35 (2H, s, NH₂), 4,05 (2H, m, CH₂), 4,25 (1H, m, CH), 6,05 (2H, s, maleinsav), 6,98 (1H, d, Ar), 7,2 (1H, s, Ar), 7,3 (1H, d, Ar), 7,4 (1H, s, Ar), 7,75 (1H, s, NH) és 10,9 (1H, s, NH).

Mikroanalízis: C: 55,03 (54,96), H: 5,54 (5,58), N: 10,30 (10,68).

2. előállítási példa

(S)-N,N-Dimetil-2-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-amin 0,9 izopropanolát 0,5 hidrát

0,03 g formaldehid 1,8 ml metanollal készített oldatát hozzáadjuk 0,12 g 1. példa f) lépésében előállított

szabad bázis és 0,04 g nátrium-ciano-bór-hidrid 5,5 ml metanol és 0,14 g jégecet elegyével készített oldatához, majd a kapott elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegy pH-ját vizes kálium-karbonáttal 8,0-ra állítjuk be, és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 0,14 g színtelen olajat kapunk, amelyet izopropanolból átkristályosítunk, és így 0,10 g kívánt terméket kapunk, fehér, kristályos, szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 139–141 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2,2 (6H, s, NMe₂), 2,5 (2H, m, CH₂Ar), 2,7–3,0 (4H, m, CH₂), 4,1 (2H, m, CH₂O), 4,3 (1H, m, CH), 6,9 (1H, d, Ar), 7,1 (1H, s, Ar), 7,3 (1H, d, Ar), 7,4 (1H, s, Ar), 7,7 (1H, s, NHCO) és 10,7 (1H, s, NH).

Mikroanalízis: C: 64,26 (64,11), H: 8,28 (8,34), N: 12,02 (12,00).

$[\alpha]_D^{25} -5,79^{\circ}$ (c=0,5, MeOH).

A 2. példában előállított vegyület sói

Maleát

0,17 g maleinsav 5 ml etanollal készített oldatát hozzáadjuk 0,5 g szabad bázis formájú vegyület 5 ml etanollal készített oldatához. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajat dietil-éterrel és metanollal eldörzsöljük, és így a kívánt maleátsót fehér, szilárd anyag formájában kapjuk meg, amelyet etanoltól átkristályosítunk. 0,45 g kívánt terméket kapunk. Olvadáspont: 151–152 °C.

Hidroklorid

0,35 g szabad bázis formájú vegyület 1 ml metanollal készített oldatához 0°C -on keverés közben hozzácsepegtetünk 1,1 ekvivalens dietil-éterrel készített sósavoldatot. A hidrokloridsó olaj formájában válik ki. Az elegyet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó habot izopropanolból kristályosítjuk. 0,36 g kívánt terméket kapunk fehér, szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 118–120 °C.

$[\alpha]_D^{25} -9,35^{\circ}$ (c=0,31, víz).

Szukcinát

0,36 g borostyánkősav 10 ml etanollal készített oldatát hozzáadjuk 1,0 g szabad bázis formájú vegyület 10 ml etanollal készített oldatához. A kapott elegyet vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó habot izopropanollal eldörzsöljük. 1,0 g szukcinátot kapunk fehér, szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 122–123 °C.

Benzoát

0,37 g benzoésav 10 ml etanollal készített oldatát hozzáadjuk 1,0 g szabad bázis formájú vegyület 10 ml etanollal készített oldatához. A kapott elegyet vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó habot etil-acetátból kristályosítjuk. 0,74 g benzoátsót kapunk fehér, szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 90–92 °C.

55 3. előállítási példa

(S)-N,N-Dimetil-2-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-amin 0,9 izopropanolát 0,5 hidrát alternatív előállítása

3,9 g 4-dimetil-amino-butanál-dietil-acetált (Croatica Chemica Acta 36, 103, 1964) hozzáadjuk 10,4 l.

példa e) lépésében előállított vegyület 50 ml ecetsav és 150 ml elegyével készített oldatához, és a kapott reakcióelegyet 4,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt hevítjük. Az elegyet lehűtjük, vákuumban bepároljuk, és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként DCM/EtOH/NH₄OH 50:8:1 térfogatarányú elegyét használjuk. A kívánt terméket halványsárga olaj formájában kapjuk, ezt izopropanolból átkristályosítjuk, és így 3,5 g fehér kristályt kapunk. Olvadáspont: 138–140 °C. Az ¹H-NMR-, a mikroanalízis és [α]_D megegyezik a 2. példában előállított termékével.

4. előállítási példa

(R)-2-[5-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-amin

a) (S)-4-(4-Nitro-benzil)-1,3-oxazolidin-2-on

53 g D-4-nitro-fenil-alanin (Fluka) 250 ml dime-toxi-etánnal készített oldatát 67 °C-ra melegítjük és egy óra alatt hozzáadunk 37 ml BF₃ × Et₂O-t (Aldrich). A kapott oldatot 67 °C-on egy órán keresztül keverjük, majd 80 °C-ra melegítjük, és 80–85 °C közötti hőmérsékleten egy óra alatt hozzáadunk 40 ml BH₃ × Me₂S-t (Aldrich). A kapott oldatot 4 órán keresztül 85 °C-on melegítjük, majd lehűtjük és hozzáadunk 40 ml metanolt. Az oldatot 85 °C-ra melegítjük, és az oldószerket ledesztilláljuk az eredeti térfogat egyharmadáig. Ezután a reakcióelegyhez 136 ml 6 n vizes nátrium-hidroxidot adunk, és azt 85 °C-on fél órán keresztül melegítjük, majd lehűtjük, és hozzáadunk 100 ml DCM-t. Az oldatot ezután –15––20 °C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadunk 18,2 ml klór-hangyasav-triklór-metil-észter (Aldrich) 23 ml DCM-mel készített oldatát. Ügyelünk arra, hogy a hőmérséklet –10 °C alatt maradjon. Az elegy pH-ját 9–11 között tartjuk oly módon, hogy időnként 6 n vizes nátrium-hidroxidot adunk hozzá. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán keresztül keverjük, majd vízzel hígítjuk és DCM-mel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A kívánt terméket halványbarna, szilárd anyag formájában kapjuk meg, ezt etil-acetáttól átkristályosítjuk. 35 g halványsárga, szilárd anyagot kapunk. Olvadáspont: 113–115 °C.

[α]_D²⁰ +46,47° (c=0,56, MeOH).

b) (R)-4-(4-Amino-benzil)-1,3-oxazolidin-2-on-hidroklorid

10,0 g a) lépésben előállított vegyületet 120 ml víz, 60 ml etanol és 22,5 ml 2 n vizes sósavoldat elegyében szuszpendálunk, és hozzáadunk 1,0 g 10 tömeg%-os csontszénre vitt palládiumot. Az elegyet 1 atm hidrogénnyomáson 8 órán keresztül keverjük, ezalatt a hidrogénfelvétel befejeződik. A reakcióelegyet ezután Hyflo-szűrőn leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 10,3 g kívánt terméket kapunk szintelen, üvegszerű anyag formájában.

c) (R)-4-(4-Hidrazino-benzil)-1,3-oxazolidin-2-on-hidroklorid

10,3 g b) lépésben előállított vegyületet 53 ml vízben szuszpendálunk, és cseppenként hozzáadunk

106 ml tömény sósavat. A kapott elegyet –5 °C-ra lehűtjük, és 15 perc alatt keverés közben cseppenként hozzáadunk 3,2 g nátrium-nitrit 30 ml vízzel készített oldatát. A reakcióelegyet ezután még 30 percig keverjük –5 és 0 °C közötti hőmérsékleten. Ezt az oldatot ezután 15 perc alatt 0 °C-on keverés közben hozzáadunk 51 g ón(II)-klorid 91 ml koncentrált sósavval készített oldatához, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. Ezután az elegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot dietil-éterrel eldörzsöljük. 11 g kívánt terméket kapunk halványsárga, szilárd anyag formájában.

d) (R)-2-[5-Oxa-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-amin

8,8 g c) lépésben előállított vegyületet feloldunk 500 ml 5:1 térfogatarányú etanol/víz keverékben, és az oldathoz 5,5 g 4-klór-butanál-dimetil-acetált adunk (lásd J. Amer. Chem. Soc. 1365, 1951). Az elegyet 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd az oldószeret vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként DCM/EtOH/NH₄OH 30:8:1 térfogatarányú keverékét használjuk. 0,60 g kívánt terméket kapunk halványsárga olaj formájában.

A 4. példa szerint előállított vegyület sója

Hidroklorid

0,16 g szabad bázis 2 ml etanollal készített oldatához 0 °C-on keverés közben hozzácsepegtetünk 0,06 ml koncentrált sósavat. A hidroklorid só szilárd formában kiválik. Olvadáspont: 269–271 °C.

[α]_D²⁰ +5,88° (c=0,27, MeOH).

5. előállítási példa

(R)-N,N-Dimetil-2-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-amin

0,3 ml 35 tömeg/térfogat%-os vizes formaldehid 2,0 ml metanollal készített oldatát hozzáadunk 0,44 g 4. példa d) lépése szerint előállított vegyület és 0,13 g nátrium-ciano-bór-hidrid 8,5 ml metanol és 0,51 g jégcet elegyével készített oldatához 10 °C-on, majd a kapott elegyet szobahőmérsékleten 2,5 órán keresztül keverjük. Ezután 1,3 ml 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, majd 0,19 g nátrium-bór-hidridet és 1,3 ml 2 n vizes sósavat adagolunk. A metanolt vákuumban ledesztilláljuk, a visszamaradó oldatot vízzel hígítjuk, szilárd kálium-karbonáttal pH-ját 7-re állítjuk be, és etil-acetáttal mossuk. Ezután további kálium-karbonátot adagolunk pH=11 eléréséig, majd az oldatot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, majd vákuumban bepároljuk. 0,45 g kívánt terméket kapunk fehér hab formájában.

Az 5. példa szerinti vegyület sója hidroklorid, 0,45 g szabad bázis 4,5 ml etanollal készített oldatához 0 °C-on hozzácsepegtetünk 0,16 ml koncentrált sósavat. Az elegyet vákuumban bepároljuk, a visszamaradó habot etil-acetáttal eldörzsöljük. A kívánt terméket fehér, szilárd anyag formájában nyerjük ki, amelynek olvadáspontja 130 °C.

[α]_D²⁰ +5,15° (c=0,77, MeOH).

6. előállítási példa

(S)-N,N-Dimetil-2-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-amin

a) (S)-5-(4-Nitro-benzil)-1,3-imidazolidin-2,4-dion

4,2 g L-4-nitro-fenil-alanin (Aldrich) és 1,3 g kálium-hidroxid 40 ml vízzel készített oldatához 0 °C-on hozzáadunk 3,2 g benzil-izocianátot (Aldrich). Az elegyet 60–70 °C-on 2 órán keresztül melegítjük, majd leszűrjük, és a szűrletet koncentrált sósavval savanyítjuk. Piszkosfehér, szilárd anyagot kapunk, amelyet leszűrünk, 20 ml 2 n vizes sósavoldatban szuszpendálunk, és 2 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, vízzel hígítjuk, és leszűrjük. 5,6 g kívánt terméket kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

b) (S)-N,N-Dimetil-2-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-amin

Az 1. példa d)–f) lépése és a 2. példa szerint járunk el, és a fenti a) lépésben előállított vegyületet (S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-aminná alakítjuk.

7. előállítási példa

(S)-N,N-Dimetil-2-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-amin

a) (S)-4-(4-Hidrazino-benzil)-1,3-oxazolidin-2-on-hidroklorid

A 4. példa a)–c) lépése szerint járunk el, és L-4-nitro-fenil-alaninból (S)-4-(4-hidrazino-benzil)-1,3-oxazolidin-2-on-hidrokloridot állítunk elő.

b) (S)-4-[4-[2-(3-Ciano-propilidén)-hidrazino]-benzil]-1,3-oxazolidin-2-on

2,4 g a) lépésben előállított vegyület 35 ml vízzel készített oldatához 4,0 ml 1 mólos vizes sósavat adunk. Ezután a reakcióelegyhez 1,7 g 3-ciano-propanál-di-etil-acetált (Aldrich) adunk, és azt 2 órán keresztül keverjük. Ezután további 0,20 g acetált adagolunk, és a reakcióelegyet még 20 percig keverjük. A vizes fázist ezután a képződő gumszerű anyagtól elválasztjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük a gumszerű anyaggal, és vákuumban bepároljuk. 2,5 g kívánt terméket kapunk.

c) (S)-3-Ciano-metil-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol

2,5 g b) lépésben előállított vegyület és 20,0 g poli(foszfát-észter) 40 ml kloroformmal készített oldatát 20 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, jeget adunk hozzá és a kloroformot vákuumban ledesztilláljuk. A visszamaradó vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. 1,8 g kívánt terméket kapunk halványsárga olaj formájában.

d) (S)-N,N-Dimetil-2-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-amin

1,3 g c) lépés szerint előállított vegyület és 1,0 g 10 tömeg%-os csontszénre vitt palládium 25 ml 30 tömeg%-os etanolos dimetil-aminnal készített szuszpenzióját 24 órán keresztül hidrogénezzük, majd Hyflo-szűrőn leszűrjük. Ezután 0,7 g friss csontszénre vitt palládiumot és 5 ml etanolos dimetil-amint adagolunk a szűr-

lethez, és a hidrogénezést még 16 órán keresztül folytatjuk. A reakcióelegyet ezután szilikagéloszlopon engedjük át, eluensként DCM/EtOH/NH₄OH 40:8:1 térfogatarányú elegyet használjuk. 0,3 g kívánt terméket kapunk szintelen hab formájában. Az elemanalízis és az ¹H-NMR-spektrum megfelel a feltételezett szerkezetnek.

Gyógyszerkészítmény-formálási példák

A következő példákban hatóanyagként bármelyik (I) képletű vegyület és/vagy fiziológiailag alkalmazható sója vagy szolvátja használható.

1. Tablettakészítmények

i) Orális alkalmazásra alkalmas tablettát készítünk a

15 következő összetétellel:

		mg/tabletta		
		A	B	C
20	Hatóanyag	25	25	25
	Avicel	13	–	7
	Laktóz	78	47	–
	Keményítő (kukorica)	–	9	–
	Keményítő (előzselatinizált NF15)	–	–	32
25	Nátrium-keményítő-glikolát	5	–	–
	Povidon	3	3	–
	Magnézium-sztearát	1	1	1

125 85 65

30 ii) Szublingvális adagolásra alkalmas tablettát készítünk a következő összetétellel:

		mg/tabletta	
		D	E
35	Hatóanyag	25	25
	Avicel	10	–
	Laktóz	–	36
	Mannit	51	57
	Szacharóz	–	3
40	Gumiarábikum	–	3
	Povidon	3	–
	Magnézium-sztearát	–	1

90 125

45 Az A–E készítményeket úgy állíthatjuk elő, hogy az első hat komponens povidonnal nedvesen granuláljuk, majd ezután hozzáadjuk a magnézium-sztearátot, és a keveréket tablettává préseljük.

50 iii) Bukális adagolásra alkalmas tablettát állítunk elő a következő összetétellel:

		mg/tabletta	
55	Hatóanyag	25	
	Hidroxi-propil-metil-cellulóz	25	
	Polikarbofil	39	
	Magnézium-sztearát	1	

90

60 A készítményt úgy állíthatjuk elő, hogy az összekevert komponenseket közvetlenül préseljük.

2. Kapszulakészítmények

i) Port készítünk a következő összetétellel:

	mg/kapszula	
	F	G
Hatóanyag	25	25
Avicel	45	–
Laktóz	153	–
Keményítő (1500 NF)	–	117
Nátrium-keményítő-glikolát	–	6
Magnézium-sztearát	2	2

225 150

Az F és G készítményt úgy állítjuk elő, hogy a komponenseket összekeverjük, és a kapott keveréket kétrészes, keményszelatin kapszulába töltjük.

ii) Folyékony töltőanyag

	mg/kapszula	
	H	I
Hatóanyag	25	25
Macrogol 4000 BP	200	–
Lecitin	–	100
Mogyoróolaj	–	100

225 225

A H jelű készítményt úgy állítjuk elő, hogy a Macrogol 400 BP-t megolvasztjuk, a hatóanyagot az olvadékba diszpergáljuk, és a kapott keveréket kétrészes keményszelatin kapszulába töltjük. A I jelű készítményt úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot lecitinbe és a mogyoróolajba diszpergáljuk, és a kapott keveréket lágy, elasztikus zselatinkapszulába töltjük.

iii) Késleltetett hatóanyag-leadású kapszulákat állítunk elő a következő összetétellel:

	mg/kapszula
Hatóanyag	25
Avicel	123
Laktóz	62
Trietil-citrát	3
Etil-cellulóz	12

225

A készítményt úgy állítjuk elő, hogy az első négy komponenst összekeverjük, extrudáljuk, szemcsézzük és megszárítjuk az extrudátumot. A szárított szemcséket etil-cellulózzal bevonjuk, ez szolgál hatóanyag-leadást szabályozó membránként, majd kétrészes keményszelatin kapszulába töltjük.

3. Intravénás injekciőkészítményt állítunk elő a következő összetétellel:

	tömeg%
Hatóanyag	2%
Sósav	szükség szerint pH 7-hez
Citrátpuffer	szükség szerint pH 7-hez
Injekció számára alkalmas víz	100%-ig

A hatóanyagot a citrátpufferral felvesszük, és annyi sósavdat adunk hozzá, hogy az oldat pH-ja 7 legyen. A kapott oldatot a kellő térfogatra kiegészítjük és mikropólusos szűrőn steril üvegfiolákba szűrjük. Ezeket azután gondosan lezárjuk.

4. Intranasális adagolásra alkalmas készítményeket állítunk elő a következő összetétellel:

	tömeg%
Hatóanyag	0,5%
Sósav	szükség szerint pH 7-hez
Citrátpuffer	szükség szerint pH 7-hez
15 Metil-hidroxi-benzoát	0,2%
Propil-hidroxi-benzoát	0,02%
Injekcióhoz alkalmas víz	100%-ig

A hatóanyagot a hidroxi-benzoátok és a citrátpuffer elegyével felvesszük és annyi sósavat adunk hozzá, hogy az oldat pH-ja 7 legyen. Az így kapott oldatot megfelelő térfogatra kiegészítjük, és mikroporózus szűrőn steril üvegfiolákba szűrjük. Ezeket azután lezárjuk.

5. Intramuszkuláris adagolásra alkalmas injekciőkészítményt állítunk elő a következő összetétellel:

25 Hatóanyag	0,05 g
Benzil-alkohol	0,10 g
Glycofurol 75	1,45 g
Injekcióhoz alkalmas víz	3,00 ml-ig

A hatóanyagot a Glycofurolban feloldjuk, hozzáadjuk a benzil-alkoholt, és azt is feloldjuk, majd az oldatot vízzel 3 ml-re egészítjük ki. Az elegyet mikroporózus szűrőn steril üvegfiolákba szűrjük, majd azokat lezárjuk.

6. Szirupot állítunk elő a következő összetétellel:

35 Hatóanyag	0,05 g
Szorbitoldat	1,50 g
Glicerin	1,00 g
Nátrium-benzoát	0,005 g
Illat	0,0125 ml

A nátrium-benzoátot a tisztított víz egy részében feloldjuk, és hozzáadjuk a szorbitoldatot. Ezután adjuk az elegyhez a hatóanyagot és azt feloldjuk. A kapott oldatot összekeverjük a glicerinnel, és tisztított vízzel kiegészítjük a kívánt térfogatra.

7. Kúpot állítunk elő a következő összetétellel:

	mg/kúp
Hatóanyag (63 µm)*	50
Keményzsír	
50 (Witepsol H15 – Dynamit NoBel)	1950

* A hatóanyagot por formájában használjuk, amelyben a részecskék legalább 90 tömeg%-a legfeljebb 63 µm átmérőjű.

A Witepsol H15 egyötödét gőzzel fűtött edényben felolvasztjuk legfeljebb 45 °C-on. A hatóanyagot egy 200 µm-es szitán átszítáljuk és összekeverjük a megolvasztott alappal, vágófejjel ellátott Silverson-keverőt használunk. A keverést a finom diszperzió eléréséig folytatjuk. A hőmérsékletet 45 °C-on tartva a szuszpenzióhoz hozzáadjuk, a megmaradt Witepsol H15-öt, és

azt homogén elegy eléréséig továbbkeverjük. Ezután a szuszpenziót egy 250 µm-es rozsdamentes acélból készült szitán keverés közben átnyomjuk, és hagyjuk 40 °C-ra lehűlni. 38–40 °C közötti hőmérsékleten az elegyből 2,0 grammos részeket megfelelő műanyag formákba töltünk, és az így kapott kúpokat szobahőmérsékletűre hagyjuk lehűlni.

8. Hüvelykúpot készítünk a következő összetétellel:

	mg/hüvelykúp
Hatóanyag (63 µm-es)	50
Vízmentes dextróz	470
Burgonyakeményítő	473
Magnézium-sztearát	473

1000

A komponenseket közvetlenül összekeverjük, és a kapott elegyből préseléssel állítjuk elő a hüvelykúpot.

Biológiai vizsgálatok

A 2/3. példa szerint előállított (I) képletű vegyületek hatását vizsgáltuk „5-HT₁-szerű” simaizom-összehúzóást közvetítő receptoragonistaként a következő eljárással.

60 mg/kg nátrium-pentobarbiton intravénás injektlásával leölt 2,4–2,7 kg tömegű, hímnemű, új-zélandi fehér nyulakból jobb és bal oldali hátsó rózszeret veszünk. 3–5 mm széles gyűrűszeleteket készítünk az egyes véredényekből, és ezeket két drótkampóra felakasztva 20 ml szervfűrdőbe merítjük. Az oldat a következő összetételű pH 7,4 Krebs-féle oldat (az összetételt millimólokban adjuk meg): NaCl 118,41, NaHCO₃ 25,00, KCl 4,75, keményítő-hidrolizátum₂polimer₄ 1,19, MgSO₄ 1,19, glükóz 11,10 és CaCl₂ 2,50. A Krebs-oldatban 30 µmol kokain is van, a vizsgálat során ez megakadályozza a szimpatikus neuronok aminfelvételét. A Krebs-oldatot 37 °C-on tartjuk, és folyamatosan bevezetünk egy 95 térfogat% oxigénből és 5 térfogat% szén-dioxidból álló gázelegyet. A szövetizometriás erő növekedését Grass FT03C típusú erőelmozdulás-transzduktorral mérjük és Gould BD-212 tollregisztráló készülékkel regisztráljuk.

Valamennyi készítményre 1,0 g erőt alkalmazunk, és ezt 30 perces időtartamonként kétszer megismételjük. Ez alatt az idő alatt a szöveteket 500 µmólos pargilinnel kezeljük, hogy irreverzibilisen gátoljuk a monoamin-oxidázt, valamint 0,1 µmólos fenoxi-benzaminnal is kezeljük, hogy inaktíváljuk az α₁-adrenoreceptorokat. 30 perc elteltével az inhibitorokat eltávolítjuk oly módon, hogy néhányszor lecseréljük a Krebs-féle szervfűrdőt.

Az agonistahatást a vizsgálandó vegyület kumulatív adagolásával állapítjuk meg. A vegyület koncentrációját 0,5 log₁₀ egységekben növeljük mindaddig, amíg a további adagolás a szöveterőben nem okoz további változást. Az egyes kísérleteknél a vizsgálandó vegyület hatását az 5-HT-hatáshoz viszonyítjuk. A hatást a p[A₅₀] ben fejezzük ki, {log₁₀[M], ahol M jelentése a maximális hatás feléhez szükséges agonista moláris koncentrációja}. A 2/3. példa szerint előállított vegyülettel kapott eredményeket az 1. táblázatban tüntetjük fel.

1. táblázat

Példaszám	Hatás p[A ₅₀]
2/3.	7,0

Toxicitási adatok

A 2/3. példa szerint előállított vegyület hidroklorid-sóját gyomorszondán keresztül orálisan adagoltuk Wistar-patkányoknak, desztillált vizes oldatban, 25, 100 és 200 mg/kg dózisban. Ugyanezeket a vegyületeket 14 napon át 0,25, 0,50, 1,0 és 2,0 mg/kg dózisban Beagle-kutyáknak is adagoljuk (a dózisokat a szabad bázisra vonatkoztatva adjuk meg). Egy külön vizsgálatban, amelyet 30 napon át végeztünk kutyákkal, az első napon adagolt 2 mg/kg szabad bázisdózist a 30. napra 100 mg/kg-ra növeltük. A szabad bázist adagoltuk ezenkívül cynomolgus majmoknak 50 mg/kg dózisban, naponta egyszer, 15 napon keresztül.

Az említett vizsgálatok egyikében sem tapasztaltunk toxicitási jelenséget egyik dózissnál sem.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

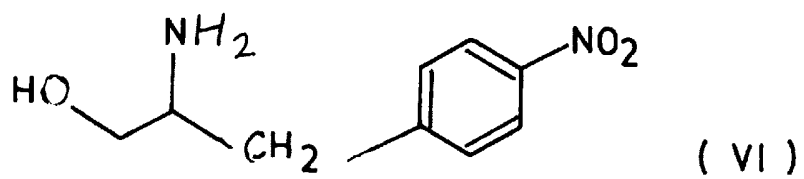
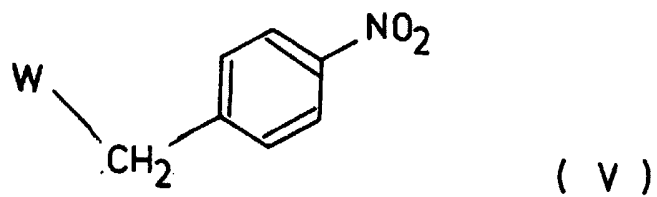
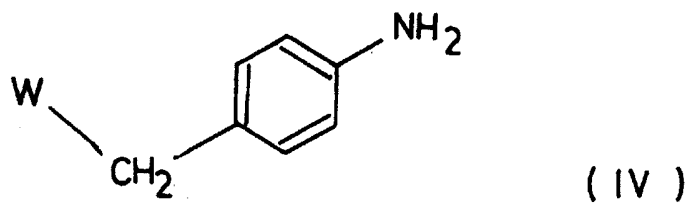
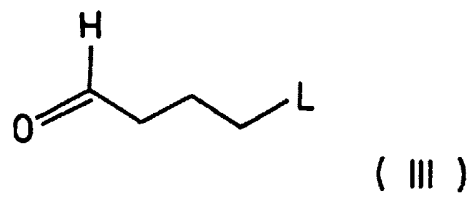
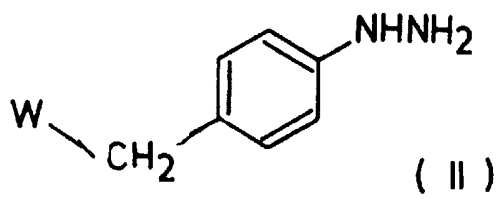
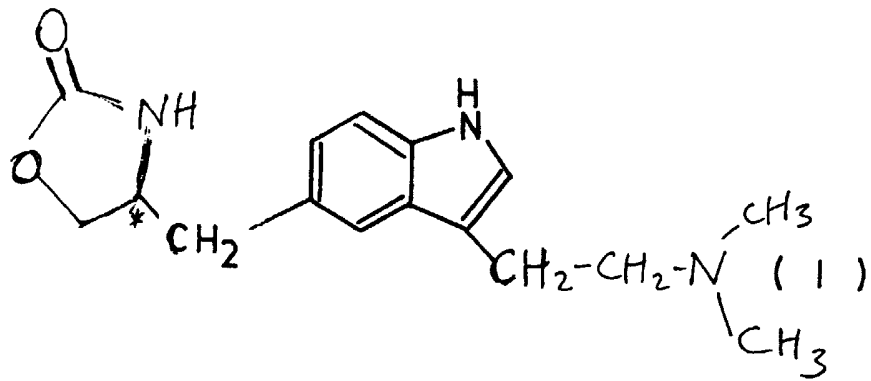
1. Az N,N-dimetil-2-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-amin (S)- vagy (R)- alakjában vagy ezek bármely arányú keverékében, valamint e vegyületek fiziológiailag alkalmazható sói és szolvátjai.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül az (S)-N,N-dimetil-2-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-amin, fiziológiailag alkalmazható sói és szolvátjai.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, fiziológiailag alkalmas sóik és szolvátjaik gyógyszerként történő felhasználásra.
4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, vagy fiziológiailag alkalmas sóik vagy szolvátjaik olyan klinikai állapotok megelőzésére vagy kezelésére, amelyekben egy „5-HT₁-szerű” receptoragonista kívánatos.
5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, vagy fiziológiailag alkalmas sóik vagy szolvátjaik migrén megelőzésére vagy kezelésére.
6. Gyógyszerkészítmények, amelyek egy 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületet, fiziológiailag alkalmas sóját vagy szolvátját és gyógyszerészetileg alkalmas vívőanyagot tartalmaznak.
7. A 6. igénypont szerinti készítmények tableta vagy kapszula formában.
8. Eljárás N,N-dimetil-2-[5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il-metil)-1H-indol-3-il]-etil-amin (R)- vagy (S)- alakban vagy ezek tetszőleges keveréke formájában, valamint sói vagy szolvátjai előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol W jelentése (i) általános képletű csoport, ahol a * aszimmetrikus C-atom (S)- vagy (R)- formájú vagy ezek keveréke, egy (III) általános képletű vegyülettel vagy karbonilcsoportján védett származékával reagáltatunk, ahol L jelentése kilépőcsoport vagy védett aminocsoport, amelyek in situ dimetil-amino-csoporttá alakíthatók, vagy egy -N(CH₃)₂ képletű csoport; és

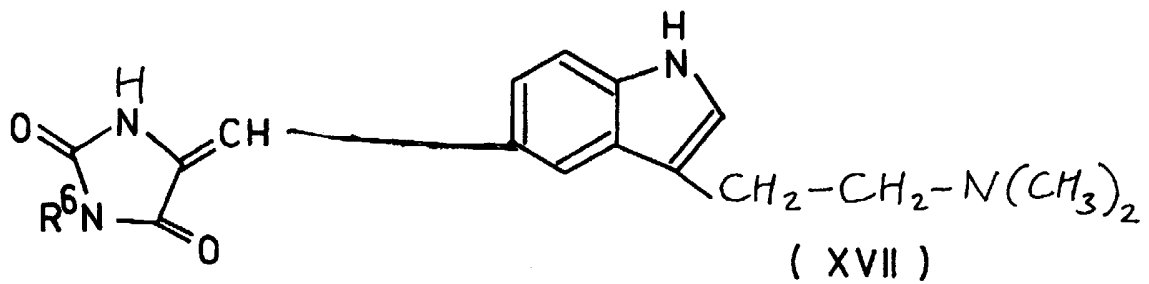
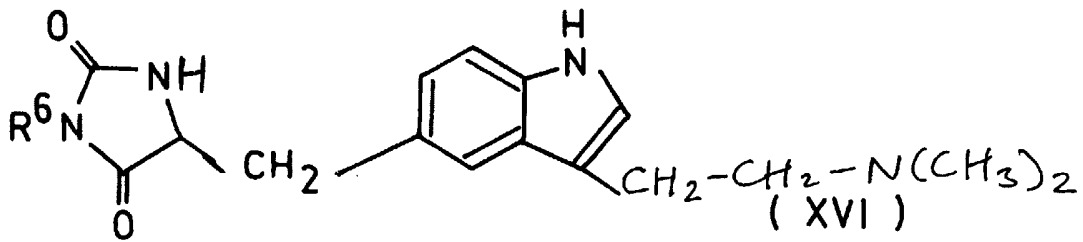
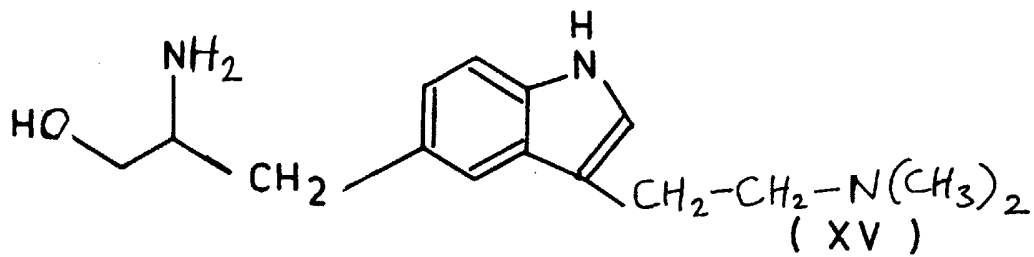
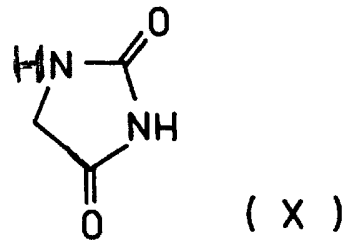
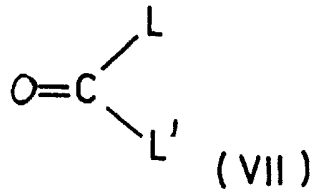
kívánt esetben a kapott vegyületet sójává vagy szolvátjává alakítjuk.

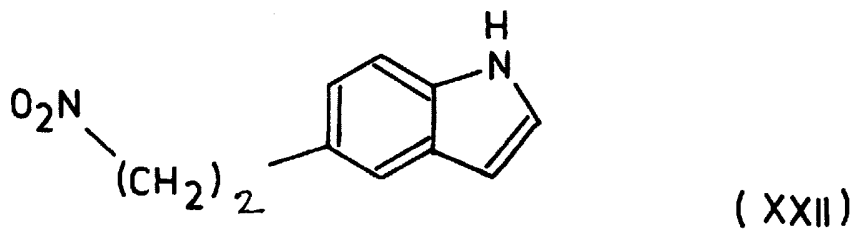
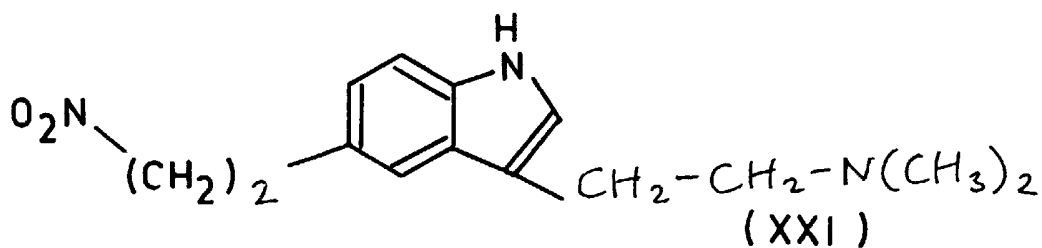
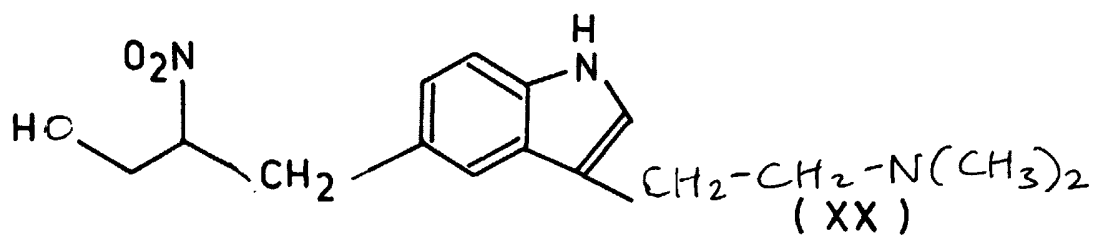
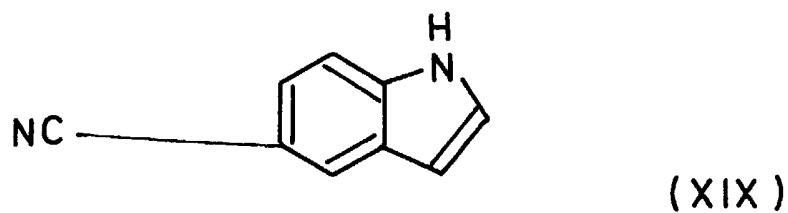
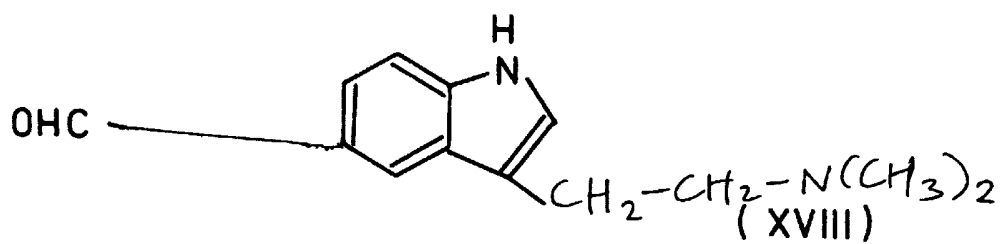
9. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, a 8. igénypont szerint előállított vegyületet (S)- vagy (R)- alakban vagy ezek tetszőleges arányú keverékét, fiziológiailag alkalmas sóját

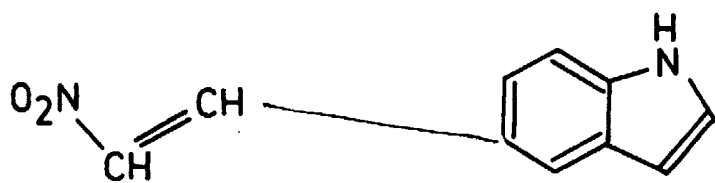
vagy szolvátját szokásos gyógyszerészeti vivő- és/vagy segédanyagokkal összekeverjük, és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

5 10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a keveréket tablettává vagy kapszulává alakítjuk.

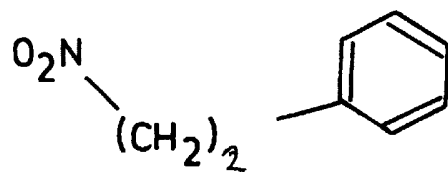








(XXIII)



(XXIV)

