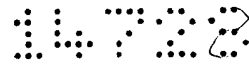


1501/93



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

57.238/BE

64344

K I V O N A T

Eljárás pirido-benzo-indol-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszer-
készítmények előállítására

Rhone-Poulenc Rorer S.A., Antony, Franciaország

A bejelentés napja: 1991. 11. 22.

Elsőbbsége: 1990. 11. 23. (90/14636) Franciaország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FR91/00926

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/09602

A találmány tárgya (I) általános képletű pirido-benzo-indol-származékokra, ezek savaddíciós sóinak, adott esetben hidrátjaikra, izomerjeikre és ezek keverékére, ezen vegyületek, valamint az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárására vonatkozik. A képletben R jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport, alk jelentése egyenes vagy elágazó lánccú 2-4 szénatomos alkilcsoport, R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport, és R₂ jelentése hidroxilcsoport vagy metoxicssoport.

A találmány szerinti (I) általános képletű pirido-benzo-indol-származékokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű klórozott vegyületet, ahol R₁ jelentése a fentiek szerinti, reagáltatunk egy (III) általános képletű aminnal, ahol alk és R jelentése a fentiek szerinti, ezt követően egy adott esetben kapott (Ia) általános képletű metoxilezett vegyületet, ahol R₁ jelentése a fentiek

A találmány szerinti (I) általános képletű pirido-benzo-indol-származékokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű klórozott vegyületet, ahol R₁ jelentése a fentiek szerinti, reagáltatunk egy (III) általános képletű aminnal, ahol alk és R jelentése a fentiek szerinti, ezt követően egy adott esetben kapott (Ia) általános képletű metoxilezett vegyületet, ahol R₁ jelentése a fentiek

szerinti, 9-hidroxi-pirido[4,3-b]benzo[e]indol-származékká alakítunk és kívánt esetben savaddíciós sójává alakítjuk.



1501/93

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



A

S.B.G. & K.
Bécsi Út 10. Budapest
H-1081 Budapest, Deák Ferenc u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3564

NOJ: CO7D 471104
A61K 31/42J
57.238/BE

Eljárás pirido-benzo-indol-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszer- készítmények előállítására

Rhone-Poulenc Rorer S.A., Antony, Franciaország

Feltalálók: BISAGNI Emil, Orsay,

NGUYEN Chi-Hung, Massy, Franciaország

A bejelentés napja: 1991. 11. 22.

Elsőbbsége: 1990. 11. 23. (90/14636) Franciaország

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/FR91/00926

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/09602

A találmány tárgya (I) általános képletű pirido-benzo-indol-szár-
mazékokra, adott esetben hidrátjaikra, savval képzett addíciós sóikra, valamint
ezek és az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási
eljárására vonatkozik.

A 239 476 számú európai szabadalmi leírásban (A) általános képletű
gamma-karbolin-származékokat ismertetnek, ahol R₁ és R₅ jelentése többek
között hidrogénatom, R₂ jelenthet hidrogénatomot, hidroxilcsoportot vagy alkil-
oxi-csoportot, R₃ és R₄ jelentése alkilcsoport és n értéke 2-4, a vegyület
tumorellenes hatású.

A 4-es helyzetben nem szubsztituált pirido-indol-származékokat egyébként a J. Med. Chem.-ben [31, 398 (1988)] hatástalan vegyületként ismertetik.

Az új (I) általános képletű pirido-benzo-indol-származékokat, ahol a képletben

- R jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport,
 alk jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 2-4 szénatomos alkilénecsoport,
 R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport, és
 R₂ jelentése hidroxilcsoport vagy metoxicsoport,
 különösen értékes tumorelles hatással rendelkezik.

A (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint úgy állithatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű klórozott származékot, ahol R₁ jelentése a fentiek szerinti, reagáltatunk egy (III) általános képletű aminnal, ahol alk és R jelentése a fentiek szerinti, ezt követően egy így kapott (Ia) általános képletű metoxilezett származékot, ahol R, R₁ és alk jelentése a fentiek szerinti, kivánt esetben átalakítunk egy 9-hidroxi-pirido[4,3-b]benzo[e]indol-származékká.

A (III) általános képletű amin és a (II) általános képletű klórozott származékot amin feleslegben reagáltatjuk, előnyösen nitrogénatmoszférában, adott esetben inert szerves oldószerben, vagy oldószer nélkül, a reakcióelegy forráspontja és 250°C közötti hőmérsékleten (autokláv).

A demetilezést bármely ismert módszerrel elvégezhetjük, amely a molekula egyéb részeit nem támadja meg.

A (II) általános képletű klórozott származékot, ahol R₁ jelentése hidrogénatom, egy megfelelő (IV) általános képletű piridonból kiindulva állithatjuk elő klórozó reagenssel reagáltatva.

Klórozó reagensként általában foszfor-triklorid-oxidot vagy foszfor halogénezett származékát használjuk tercier bázis jelenlétében, (mint dietil-anilin,

dimetil-anilin) szerves oldószerben, így nitrilben (mint acetonnitrilben), 75°C és 90°C közötti hőmérsékleten (a reakcióelegy forráspontjának hőmérsékletén).

A reakciót előnyösen nitrogénatmoszférában végezzük.

Olyan (II) általános képletű vegyületeket, ahol R₁ jelentése alkil-csoport, úgy állithatunk elő, hogy az olyan vegyületet, ahol R₁ jelentése hidrogénatom, megfelelő halogénezett származékkal reagáltatjuk, kálium-karbonát jelenlétében.

A (IV) általános képletű vegyületet a (V) általános képletű hidrazon-származékból kiindulva állithatjuk elő Fisher féle termikus reakcióval, amelyet Nguyen, C.H. és Bisagni, E. a Tetrahedron Letters-ben ismertetett [42 (8), 2203 (1986)].

A (V) általános képletű vegyületet a 4-hidrazino-1H-pirid-2-on és a 6-metoxi-2-tetralon kondenzálásával állithatjuk elő. A reakciót általában szerves oldószerben, így alkoholban (mint etanolban), a reakcióelegy forráspontjának hőmérsékletén végezhetjük el.

A 6-metoxi-tetralont a J. Am. Chem. Soc.-ban [82, 2573 (1960)] ismertetett módszer szerint állithatjuk elő.

A 4-hidrazino-1H-pirid-2-ont Nguyen, C.H. és Bisagni, E. által a Tetrahedronban [42 (8), 2203 (1986)] ismertetett módszer szerint állithatjuk elő.

A (I) általános képletű pirido-benzo-indol-származékokat kristályosítással vagy kromatográfiás eljárással tisztíthatjuk.

A találmány szerinti új pirido-benzo-indol-származékokat savaddíciós sóvá alakíthatjuk savval szerves oldószerben. A só kiválik adott esetben az oldat betöményítésével, és szüréssel vagy leöntéssel különítjük el.

A gyógyászatban elfogadható sókként megemlíthetjük az ásványi savakkal képzett sókat, mint hidrokloridot, hidrobromidot, szulfátot, nitrátot,

foszfátot, vagy szerves savakkal képzett sókat, mint acetátot, propionátot, szukcinátot, maleátot, fumarátot, metánszulfonátot, para-toluolszulfonátot, etanol-szulfonátot, vagy ezen vegyületek szubsztituált származékaival képzett sókat.

A találmány szerinti új pirido-benzo-indol-származékok és sóik hidrátjaik alakjában is előfordulhatnak, így a hidratált formáik szintén a találmány tárgyát képezik.

Amennyiben a vegyületben alk jelentése elágazó láncu alkilénecsoport, akkor a pirido-benzo-indol-származékok izomerjeik alakjában vannak. Az izomer formák is a találmány tárgyát képezik.

A (I) általános képletű vegyületek különösen értékes tumorellenes hatásuak.

A vegyületek tumorellenes hatását in vitro 15-1,5 mikrogramm/lemez koncentrációban határoztuk meg különböző citotoxicitású tesztekben, amely módszert Corbett, T.H. és munkatársai ismertettek [Investigational new drug, 4, 207-220 (1986)] és in vivo pedig egerekbe oltott tumorról, elsősorban P388 leukémiával, a vegyületek 20 mg/kg-os adagokban voltak hatásosak intraperitoneálisan adagolva.

A vegyületek toxicitását egereken vizsgáltuk a maximálisan elviselt dózis 20-40 mg/kg fölötti volt intraperitoneális adagolás esetén.

Különösen értékes tumorellenes hatással rendelkeznek azok a (I) általános képletű vegyületek, ahol

- R jelentése metilcsoport,
- alk jelentése egyenes vagy elágazó láncú 2-4 szénatomos alkilénecsoport,
- R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, és
- R₂ jelentése hidroxilcsoport, valamint sóik és adott esetben hidrátjaik.

Elsősorban megemlíthetjük a 3-dimetil-amino-propil-1-amino-9-hidroxi-5H-pirido[4,3-b]benzo[e]indolt, valamint sóit és hidrátjait.

A következő példák a találmányt mutatják be korlátozó jelleg nélkül.

1. példa

1,8 g megfelelő bimaléatot ammónium-hidroxiddal kezelünk, és így 3-dimetil-amino-propil-1-amino-9-metoxi-5H-pirido[4,3-b]benzo[e]indolt szabad bázisként kapunk, ezt követően extraháljuk, majd szárítjuk.

Az így kapott terméket keverővel ellátott 250 ml-es lombikba visszük argonatmoszférában 66 ml hidrogén-bromiddal ($d = 1,47: 47 \%$). Az elegyet forraljuk és így homogénné válik, majd visszafolyató alkalmazásával forraljuk 6 órán keresztül, csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott szilárd maradékot 200 ml vízben oldjuk és cseppenként 20 ml 28 %-os ammónium-hidroxidot adunk hozzá, és így gumyszerű csapadék keletkezik.

A kapott elegyhez 200 ml etil-acetátot adunk és az elegyet 1 órán keresztül keverjük. A szerves fázist leöntjük és a nátrium-kloriddal telített anyalúgot kétszer 100-100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és 5 g szénnel kezeljük, hogy szintelené váljon, majd szűrjük és szárazra betöményítjük.

A kapott szilárd anyagot 40 ml etanollal felvesszük és 2,5 g maleinsav 20 ml etanollal készített oldatával kezeljük és forraljuk. Így a 3-dimetil-amino-propil-1-amino-9-hidroxi-5H-pirido[4,3-b]benzo[e]indol-bimaléatot, amely $0,25H_2O$ -t tartalmaz, (1,25 g, a hozam 70 %-os) mikrokristályok alakjában kapjuk, olvadáspont $195-200^\circ C$ (bomlás közben).

A 3-dimetil-amino-propil-1-amino-9-metoxi-5H-pirido[4,3-b]benzo[e]indol-bimaléatot a következőképpen is előállíthatjuk:

1,8 g 1-klór-9-metoxi-5H-pirido[4,3-b]benzo[e]indol-t 250 ml-es lombikba viszünk, amely 50 ml 3-dimetil-amino-propil-amint tartalmaz (nagy feleslegben) és visszafolyató alkalmazásával forraljuk (150°C), nitrogénatmoszférában és keverés közben 48 órán keresztül (amíg a klórozott származék teljes mértékben el nem tűnik, szilícium-dioxid lemezen ellenőrizzük).

A diamin felesleget vízfürdőn és csökkentett nyomáson bepároljuk, a kapott maradékot vízzel felvesszük, majd ammónium-hidroxiddal lúgossá teszszük. A keletkezett szilárd anyagot szűrjük, vízzel mossuk, diklór-metánnal felvesszük és 150 ml vízzel és 10 ml ammónium-hidroxiddal mossuk.

Aluminium-oxidon kromatográfiás eljárással tisztítjuk, majd szokásos módon maleinsavval söt képzünk, így 2,56 g (a hozam 69 %) 3-dimetil-amino-propil-1-amino-9-metoxi-5H-pirido[4,3-b]benzo[e]indol-bimaleátot kapunk a várt terméket, amely 204-206°C-on olvad, bomlás közben.

Az 1-klór-9-metoxi-5H-pirido[4,3-b]benzo[e]indol-t a következőképpen állíthatjuk elő:

Mágneses keverővel, adagolóampullával és hűtőberendezéssel ellátott 1 literes lombikba, nitrogénatmoszférában a következőket visszük be: 4 g 9-metoxi-2H,5H-pirido[4,3-b]benzo[e]indol-1-ont forrásban lévő, gondosan vízmentessé tett etanolban, 14,1 g (4 ekvivalens mennyiség) benzil-trietil--ammónium-kloridot, 3,6 g (4 ekvivalens mennyiség) acetamidot, 40 ml acetonitrilt és 9,12 g (4 ekvivalens mennyiség) frissen desztillált dietil-anilint.

Az adagoló ampullából apránként 70 ml desztillált foszfor-triklorid-oxidot adunk hozzá, exoterm reakciót figyelhetünk meg. Az elegyet 20 órán keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával, először homogénné válik az elegy, majd csapadék keletkezik. Szárazra betöményítjük, vízfürdőn 70°C hőmérsékleten és csökkentett nyomáson (15 Hgmm).

A kapott maradékhoz 300 ml jeges vizet adunk és az elegyet 2 órán keresztül erőteljesen keverjük, majd 70°C-on hevitjük 20 percen keresztül. Ezt követően 600 ml-ig kiegészítjük vízzel, 5 percen keresztül forraljuk és szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni keverés közben. Lehűlés után sárga csapadékot kapunk, amelyet hidegen leszűrünk és ezt követően hideg vízzel mossuk. A csapadékot 500 ml desztillált vízzel felvesszük és az elegyet lugossá tesszük hidegen ammónium-hidroxiddal. Az elegyet keverés közben egy éjszakán át állni hagyjuk, és a csapadékot szűrjük, majd vízzel mossuk. Alkoholban átkristályosítjuk, és így 2,6 g 1-klór-9-metoxi-5H-pirido[4,3-b]benzo[e]indol sárga tűkristályait kapjuk, olvadáspont: 260°C fölött, a hozam 60%.

A 9-metoxi-2H,5H-pirido[4,3-b]benzo[e]indol-1-ont a következőképpen állíthatjuk elő:

1 literes háromnyakú lombikba 18 g 4-N-(1H-pirid-2-on-yl)-2-N'-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinilidén)-hidrazint és 700 ml difenil-éter elegyét visszük, és visszafolyató alkalmazásával forraljuk 30 percen keresztül, erőteljes kaválás közben nitrogénatmoszférában. Az elegy homogénné és színtelenné válik. A forralást abbahagyjuk és 200°C-ra hagyjuk lehűlni. Ellenőrizzük, hogy a kiindulási anyag teljes mértékben átalakult-e, Merck féle kovasav rétegen, eluensként diklór-metán és etanol 8:2 térfogatarányú elegyével, (a hidrazon $R_t = 0,5$, a köztitermék $R_f = 0,8$). A keverést folytatjuk és 4 g 10 %-os szénre felvitt palládium 20 ml difenil-éterrel készített szuszpenzióját adjuk hozzá apránként, óvatosan (habképződés és hidrogéngáz fejlődés), az új elegyet visszafolyató alkalmazásával forraljuk 30 percen keresztül (a köztitermék eltűnése) ($R_t = 0,35$ szilícium és tiszta etil-acetát, a várt termék $R = 0,58$). Az elegyet 600 ml forrásban lévő 2-etoxi-etanolal felvesszük, és a szénre felvitt palládiumot szűrővel elkülönítjük, majd szárazra betöményítjük. A kapott szilárd anyaghoz 70 ml

vizmentes etanolt adunk, 18 órán keresztül keverjük, szűrjük, és szárítjuk. Így 11 g (a hozam 68 %) 9-metoxi-2H,5H-pirido[4,3-b]benzo[e]indol-1-ont kapunk sárgás mikrokristályként, amely 260°C-on olvad.

A 4-N-(1H-pirid-2-on-il)-2-N¹-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinilidén)-hidrazint a következőképpen állíthatjuk elő:

9,8 g 4-hidrazino-1H-pirid-2-on 150 ml vizmentes etanollal készített elegyét visszafolyató alkalmazásával forraljuk. Az elegy forralás közben homogénné válik és ekkor 16,6 g 6-metoxi-tetral-2-ont adunk hozzá, az elegy gyorsan heterogénné válik, ezt követően 2 órán keresztül forraljuk visszafolyató alkalmazásával (amíg a hidrazin el nem tűnik, ezt nagynyomású folyadékkromatográfiás eljárással ellenőrizzük Merck féle szilikagélen, eluensként diklór-metán és etanol 1:1 térfogatarányú elegyét használjuk.). A keletkezett csapadékot szűrjük, etanollal felvesszük, amelyben a hidrazon kevésbé oldódik, szűrjük hidegen, és így 19,3 g (a hozam 83 %) 4-N-(1H-piridon-2-on-il)-(2-N¹-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinilidén)-hidrazint kapunk, amely 220-225°C-on olvad, bomlás közben.

A 4-hidrazino-1H-pirid-2-ont Bisagni, E. és Nguyen, C.H. által ismertetett módszerrel állíthatjuk elő [Tetrahedron, 42, 2303 (1986)].

A találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények is, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet egyedül akár szabad alakban, akár sóik alakjában tartalmazzák, vagy egy vagy több, a gyógyszerészetben alkalmazható segédanyaggal összekeverve. Ezeket a készítményeket parenterálisan alkalmazzuk.

A parenterális készítmények lehetnek steril vizes oldatok vagy nem vizes oldatok, szuszpenziók vagy emulziók, vivőanyagént propilénglikolt, poli(etilén-glikol)-t növényi olajokat, elsősorban olivaolajat vagy ennek szerves befecskendezhető észtereit, például etil-oleátot alkalmazunk. Ezek a készítmények

tartalmazhatnak segédanyagokat, elsősorban nedvesítőszereket, emulgeálószeret vagy diszpergálószereket. A sterilizést többféleképpen lehet elvégezni, például bakteriológiai szűrővel, sterilizőszert bevive a készítménybe, besugárzással vagy hőhatással. Készíthetünk szilárd steril készítményeket is, amelyet az alkalmazás előtt közvetlenül oldunk steril vízben vagy más, steril befecskendezhető közegben.

A humán terápiában a találmány szerinti készítményeket elsősorban az emésztőutak rákos megbetegedésében, tüdőrákban, hererákban, petefészekrákban, valamint a fej és a nyak rákos megbetegedésének kezelésében alkalmazhatjuk.

Általában az orvos határozza meg az adagolást a beteg korának, test súlyának és egyéb tényezőinek megfelelően.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket előnyösen intravénásan alkalmazzák. A találmány szerinti gyógyszert embereknek általában adagonként 30-200 mg/kg-os dózist adunk kezelésenként intravénásan.

A következő példa a találmány szerinti gyógyszerkészítményt mutatja be korlátozó jelleg nélkül:

Példa

8,54 g [(3-dimetil-amino)-propil]-1-amino-9-hidroxi-5H-pirido[4,3-b]-benzo[e]indol-bimaleát.0,5H₂O-t oldunk fiziológiás pirogénmentes oldószerben úgy, hogy 100 ml oldatot kapjunk.

A kapott oldatot aseptikusan szétosztjuk ampullákba úgy, hogy 2 ml jusson egy ampullába. Az ampullákat légmentesen leforrasztjuk és így minden ampulla 100 mg [(3-dimetil-amino)-propil]-1-amino-9-hidroxi-5H-pirido[4,3-b]-benzo[e]indolt tartalmaz.

Szabadalmi igénypontok

1. Uj (I) általános képletű pirido-benzo-indol-származékok, ahol
 R jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport,
 alk jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 2-4 szénatomos alkilcsoport,
 R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport, és
 R₂ jelentése hidroxilcsoport vagy metoxicssoport,
 valamint savval képzett addíciós sóik, adott esetben hidrátjaik és izomerjeik
 valamint ezek keverékei.
2. Az 1. igénypont szerinti pirido-benzo-indol-származékok, ahol
 R jelentése metilcsoport,
 alk jelentése egyenes vagy elágazó láncú 2-4 szénatomos alkilcsoport,
 R₁ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, és
 R₂ jelentése hidroxilcsoport,
 valamint sóik és adott esetben hidrátjaik és izomerjeik, és ezek keveréke.
3. Az [(3-dimetil-amino)-propil]-1-amino-9-hidroxi-5H-pirido[4,3-b]-
 -benzo[e]indol, valamint sóik és hidrátjaik.
4. Eljárás az 1. igénypont szerinti pirido-benzo-indol-származékok
 előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű amint, ahol alk és
 R jelentése az 1. igénypont szerinti, reagáltatunk egy (II) általános képletű kló-
 rozott vegyülettel, ahol R₁ jelentése az 1. igénypont szerinti, ezt követően egy így
 kapott (Ia) általános képletű metoxilezett vegyületet, ahol R₁ jelentése az 1. igény-
 pont szerinti, átalakítunk 9-hidroxi-pirido[4,3-b]-benzo[e]indol-származékká, és ki-
 vánt esetben egy kapott terméket savval savaddíciós sóvá alakítunk.



5. Gyógyszerkészítmény azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti vegyületet egyedül, vagy a gyógyszerészetben alkalmazható vivőanyaggal vagy segédanyaggal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

A meghatalmazott

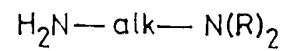
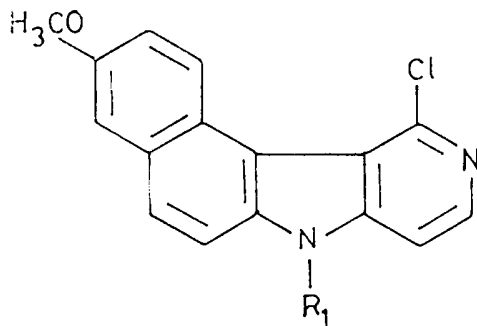
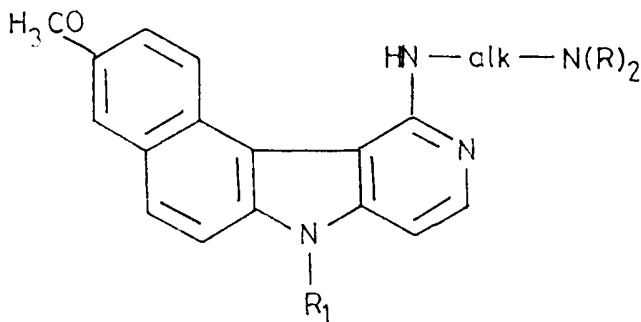
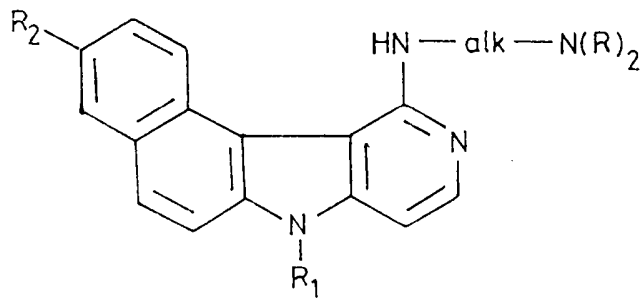
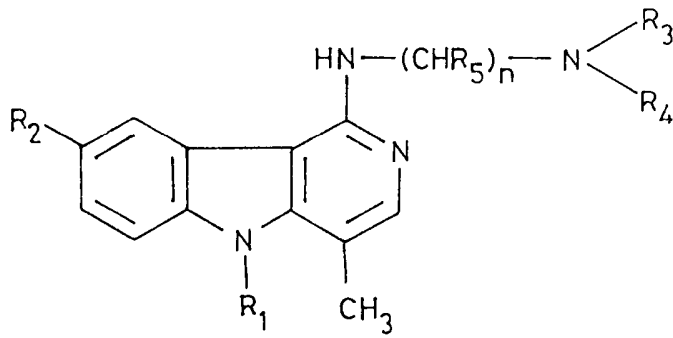
Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalgóház u. 10.
Telefon: 153-3664, Fax: 153-3664

1501/93

14722 57.238 / BE

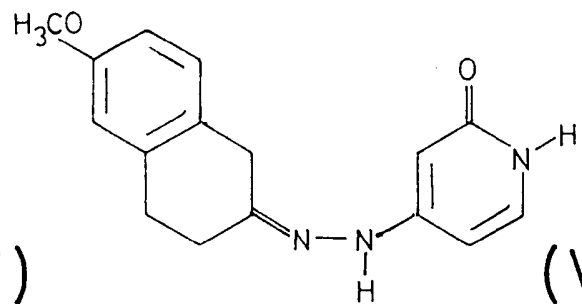
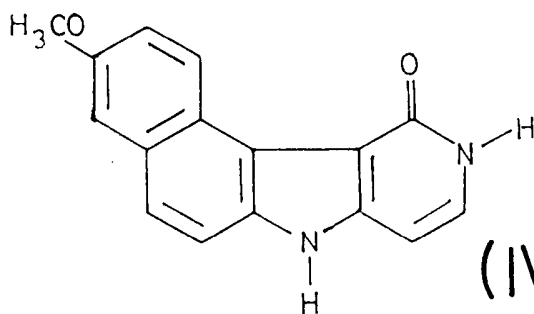
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

1 / 1



(II)

(III)



Beliczky László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733 Fax: 153-3664