

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

57759

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 6.IV.1966 (P 113 914)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.VIII.1969

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d, 27/56

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Franz Troxler, dr Albert Hofmann

Właściciel patentu: Sandoz AG, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych indolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych indolu o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R_2 oznacza grupę izopropylową, cyklopropylową, drugorzędową butylową lub trzeciorzędową butylową i ewentualnie ich soli z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Jeżeli R_1 oznacza grupę metylową, to podstawnik ten może zajmować w pierścieniu indolowym położenia 1-, 2- lub 3-.

Sposobem według wynalazku hydroksylową pochodną indolu o wzorze 2 — w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie — poddaje się reakcji w postaci jej soli metalu alkalicznego z epichlorohydryną, następnie surowy produkt reakcji ogrzewa się w obecności środka wiążącego kwasy z aminą o wzorze 3 — w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza atom wodoru lub grupę benzylową — po czym ewentualnie grupę benzylową usuwa się na drodze hydrogenolizy, a na uzyskany związek działa się ewentualnie kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Jako produkty wyjściowe o wzorze 2 stosuje się np. 4-hydroksyindol lub 1-metylo-4-hydroksyindol, natomiast jako aminy o wzorze 3 korzystnymi są np. izopropylamina, cyklopropylamina, drugorzędowa butylamina lub N-izopropylbenzylamina.

Hydroksylową pochodną indolu o wzorze 2, stosuje się w postaci soli metalu alkalicznego, ko-

2

rzystnie jako sól sodową. Sól wytwarza się przez wprowadzenie pochodnej indolu do ekwimolarnego wodnego roztworu wodorotlenku metalu alkalicznego, lub też pochodną rozpuszcza się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak np. benzen lub toluen, a następnie poddaje reakcji z ekwimolarną ilością alkoholanu, amidku lub wodoroku metalu alkalicznego. Następnie dodaje się 1—5 równoważników epichlorohydryny, po czym przez szereg godzin miesza się w temperaturze pokojowej. Częsteczka epichlorohydryny wykazuje dwa miejsca reaktywne i dlatego w ten sposób można otrzymać mieszaninę 2 produktów reakcji. Jednak, ponieważ po zakończeniu procesu otrzymuje się jeden produkt końcowy, więc nie jest potrzebne rozdzielanie składników mieszaniny. Surową mieszaninę produktów pośrednich ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z aminą o wzorze 3 w ciągu jednego lub kilku dni. Jako środek wiążący kwas stosuje się np. trzeciorzędową zasadę organiczną, taką jak pirydynę, trójetyloaminę, lub nieorganiczną zasadę taką, jak węglan potasu lub najlepiej nadmiar aminy o wzorze 3. Główny składnik użytej mieszaniny produktów reaguje z reguły w temperaturze 50—60°C, podczas gdy składnik występujący w mniejszej ilości dopiero przy wyższych temperaturach. Jeśli stosuje się pierwszorzędową aminę o wzorze 3 ($R_3=H$), to wówczas od razu otrzymuje się żądany produkt końcowy. Ze względu na stosunkowo niską tem-

peraturę wrzenia stosowanej aminy często konieczne jest podwyższenie temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej przez dodanie do niej środków rozcieńczających takich jak np. toluen, przy czym środki te dodaje się w takiej ilości, aby temperaturę wrzenia mieszaniny podnieść do zakresu temperatur korzystnych dla przeprowadzenia reakcji, to jest zazwyczaj 50–100°C, ewentualnie reakcję prowadzi się w naczyniu ciśnieniowym. W sposobie według wynalazku można stosować również aminę drugorzędową o wzorze 3, w którym R₃ oznacza grupę benzyłową. Amina ta ze względu na wyższą temperaturę wrzenia nadaje się szczególnie do tej reakcji. Z tak uzyskanego produktu można łatwo otrzymać związek o wzorze 1 drogą hydrogenolitycznego odłączenia rodnika benzyłowego, np. przez wytrząsanie z palladem i wodorem w obojętnym rozpuszczalniku.

Otrzymane produkty końcowe można wyodrębnić znanymi sposobami i oczyścić jako wolne zasady lub w postaci soli. Najczęściej są to krystaliczne bezbarwne substancje, słabo rozpuszczalne w wodzie, natomiast przeważnie dobrze rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych. Związki te z odczynnikami Keller'a (kwas octowy lodowaty zawierający chlorek żelazowy i stężony kwas siarkowy) jak i z odczynnikami Van Urk'a (aldehyd p-dwumetyloaminobenzoowy i rozcieńczony kwas siarkowy) dają charakterystyczne zabarwienia.

Wynalazek obejmuje także wytwarzanie soli tych nowych związków otrzymywanych w wyniku przyłączenia kwasów, np. kwasów nieorganicznych, takich jak: kwas solny (kwas chlorowodorowy), kwas bromowodorowy, lub kwas siarkowy lub kwasów organicznych takich jak: kwas fumaryowy, kwas maleinowy, kwas winowy, kwas benzoowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy lub kwas p-toluenosulfonowy i tak dalej.

Stosowane jako produkty wyjściowe pochodne 4-hydroksy-indolu, zawierające przy pierścieniu pirolowym grupę metylową w położeniu 1 można wytworzyć przez:

1. Zmetylowanie 4-benzyloksyindolu np. przeprowadzając reakcję metylowania jodkiem metylu w ciekłym amoniaku w obecności amidku sodowego. Z otrzymanej pochodnej grupę benzyłową odłącza się na drodze hydrogenolizy np. przez wytrząsanie z palladem i wodorem w metanolu.

2. Jeżeli grupę metylową wprowadza się w położenie 3, wówczas 4-benzyloksyindol poddaje się reakcji w słabo kwaśnym roztworze z dwumetyloaminą i aldehydem mrówkowym, a wytworzoną pochodną poddaje uwodornieniu wobec palladu w środowisku metanolu, przy czym równocześnie następuje odłączenie grupy dwumetyloaminowej i grupy benzyłowej.

3. Grupę metylową w położeniu 2 można wprowadzić w następujący sposób: Kwas 4-benzyloksy-indolo-2-karboksylowy przeprowadza się poprzez chlorek kwasowy w dwumetyloamid. Otrzymany związek redukuje się wodorkiem litowo-glinowym do odpowiedniej dwumetyloaminy, którą poddaje się działaniu halogenku metylu. Wytworzoną czwartorzędową aminę ogrzewa się do wrzenia z wodnym roztworem cyjanku sodu, po czym

otrzymany 2-cyjanometylo-4-benzyloksyindol poddaje się hydrolizie, a po dekarboksylacji odłącza się grupę benzyłową na drodze hydrogenolizy. Wymienioną wyżej dwumetyloaminę można również poddać bezpośrednio uwodornieniu do 4-hydroksy-2-metyloindolu.

W wyniku badań przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że nowe związki wykazują interesujące właściwości farmakodynamiczne. Szczególnie powodują one długo utrzymującą się wyraźną bradykardię i długo utrzymujące się działanie hipotensyjne. Nie wpływają jednak na efekty adrenaliny na ciśnienie krwi, ale hamują tachykardię wywołaną przez adrenalinę. Związki te wykazują działanie hamujące względem efektów wywołanych przez izoprenalinę, to jest 1-(3,4-dwuhydroksy-fenilo)-2-izopropylaminoetanol i w związku z tym działają blokująco na adrenergiczne β-receptory. W odpowiedniej dawce posiadają one także zdolność pobudzania α-receptorów jak również wykazują właściwości adipokinetyczne i glukokinetyczne (to znaczy wywierają wpływ na transport lipidów względnie węglowodanów w ustroju. Wyżej wymienionymi właściwościami charakteryzują się zwłaszcza 1-metylo-4-(2-hydroksy-3-izopropylamino, propoksy)-indol oraz 4-(2-hydroksy-3-izopropylamino-propoksy)-indol; ten ostatni związek zdecydowanie przewyższa znane preparaty o podobnym kierunku działania.

Z podanych względów związki te mogą być stosowane w lecznictwie, szczególnie w zapobieganiu lub leczeniu schorzeń naczyń wieńcowych jak i następstw anginy pectoris, oraz leczenia niemięrowości i zaburzeń w rytmie serca, które przebiegają w tachykardii, jak i w leczeniu choroby nadciśnieniowej. Związki te najkorzystniej stosuje się w postaci soli, dobrze rozpuszczalnych w wodzie jak i dobrze znoszonych pod względem fizjologicznym. Średnia dawka dzienna może wynosić od 1–50 mg. Jako leki, nowe związki można stosować w postaci preparatu chemicznego lub w odpowiednich formach gotowego leku podawanego dojelitowo lub pozajelitowo.

W celu wytworzenia odpowiednich preparatów farmaceutycznych związki chemiczne przerabia się z farmakologicznie obojętnymi substancjami nieorganicznymi lub organicznymi; np. dla tabletek i drażetek stosuje się cukier mlekowy, skrobię, talk, kwas stearynowy i tak dalej, dla preparatów iniekcyjnych: wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne i tak dalej, dla czopków: naturalne lub utwardzone oleje i woski i tym podobne. Poza tym mieszaniny te mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, lub zwilżające jak i środki ułatwiające rozpuszczanie, środki słodzące, aromatyzujące lub barwniki i tak dalej.

W poniższych przykładach mających na celu objaśnienie przeprowadzenia sposobu według wynalazku, nie ograniczających jednak zakresu wynalazku, wszystkie temperatury podano w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia i wrzenia są korygowane.

Przykład I. 4-(2-hydroksy-3-izopropylamino-propoksy)-indol.

Do roztworu złożonego z 2,25 g wodorotlenku sodu w 50 ml wody dodaje się w atmosferze azotu

przy stałym mieszaniu 7,3 g 4-hydroksyindolu, a następnie 4,5 ml epichlorohydryny. Roztwór miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej, po czym mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się 4-krotnie chlorkiem metylenu, a połączone ekstrakty, osuszone nad siarczanem magnezu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość przenosi się do 50 ml toluenu i 50 ml izopropylaminy, po czym ogrzewa w ciągu 2,5 dni pod chłodnicą zwrotną na łaźni o temperaturze 70°C. Następnie roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość wytrząsa 3-krotnie z octanem etylu i 1n roztworem kwasu winowego. Połączone ekstrakty (w roztworze kwasu winowego) alkaliczkuje się 5n ługiem sodowym, odsącza się wytrącony osad, przemywa wodą i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 171–173° (igły). Reakcja barwna z odczynnikiem Keller'a (0,2 mg) — zabarwienie oliwkowo-zielone.

Reakcja barwna z odczynnikami Van Urk'a (1 mg): przed naświetleniem zabarwienie liliowe, a następnie ciemnoliliowo-fioletowe.

Przykład II. 1-metylo-4-(2-hydroksy-3-izopropylamino-propoksy)-indol.

Postępuje się analogicznie do przepisu podanego dla przykładu I, używając 2,73 g wodorotlenku sodu w 65 ml wody, 10,0 g 1-metylo-4-hydroksyindolu i z 7,4 ml epichlorohydryny. Temperatura topnienia 79 do 81° (z mieszaniny octan etylu—eter). Reakcja barwna z odczynnikami Keller'a (0,2 mg): zabarwienie ciemnoniebieskie. Reakcja barwna z odczynnikami Van Urk'a (1 mg): zabarwienie czerwono-fioletowe. 1-metylo-4-hydroksyindol (temperatura topnienia 89 do 91°), wiązki kryształów z mieszaniny benzen-ligroina uzyskuje się przez odziedzenie grupy benzylowej z 1-metylo-4-benzyluksy-indolu (temperatura topnienia 71 do 73°, słupki z eteru), działaniem wodoru w obecności tlenku glinu i 5% palladu jako katalizatora. 1-metylo-4-benzyluksyindol uzyskuje się drogą metylowania 4-benzyluksyindolu jodkiem metylu w ciepłym amoniaku w obecności amidku sodu.

Przykład III. 3-metylo-4-(2-hydroksy-3-izopropylaminopropoksy)-indol.

Do roztworu zawierającego 5,8 g wodorotlenku sodu w 140 ml wody dodaje się w atmosferze azotu, przy stałym mieszaniu 21,2 g 3-metylo-4-hydroksyindolu, a następnie 17 ml epichlorohydryny. Roztwór miesza się dalej w temperaturze pokojowej w ciągu 15 godzin, a następnie mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się czterokrotnie 100 ml chloroformu, po czym połączone wyciągi organiczne, wysuszone nad siarczanem magnezu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymuje się olej, który ogrzewa się do wrzenia w ciągu 3 dni z 90 ml toluenu i 90 ml izopropylaminy. Następnie odparowuje się do sucha w próżni, pozostałość wytrząsa 3-krotnie z octanem etylu i 1n kwasem winowym, po czym do połączonych ekstraktów (w roztworze kwasu winowego) dodaje się 5n ługu sodowego do reakcji alkalicznej. Alkaliczny roztwór wytrząsa się czterokrotnie 100 ml chloroformu, ekstrakty suszy nad siarczanem magnezu, po czym odparowuje rozpusz-

czalnik w próżni. Oleistą gęstą pozostałość można wykryształizować z benzenu z odrobiną ligroiny. Temperatura topnienia 95 do 97°. Reakcja barwna z odczynnikami Keller'a (0,2 mg): zabarwienie oliwkowe. Reakcja barwna z odczynnikami Van Urk'a (1 mg): zabarwienie niebiesko-fioletowe. Stosowany jako produkt wyjściowy 3-metylo-4-hydroksyindol otrzymuje się drogą uwodornienia 4-benzyluksy graminy (temperatura topnienia 194 do 198°, blaszki z chloroformu) w obecności tlenku glinu i 5% palladu jako katalizatora, przy czym równocześnie zostają odziedzone grupa dwumetyloaminowa i grupa benzylowa. Po krystalizacji z benzenu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 122 do 124°.

Przykład IV. 4-(2-hydroksy-3-cyklopropylamino-propoksy)-indol.

Do roztworu zawierającego 2,15 g wodorotlenku sodu w 40 ml wody dodaje się w atmosferze azotu, przy stałym mieszaniu 7,0 g 4-hydroksyindolu, a następnie 6,3 ml epichlorohydryny. Roztwór miesza się dalej w temperaturze pokojowej w ciągu 20 godzin, mieszaninę reakcyjną ekstrahuje czterokrotnie chlorkiem metylenu, po czym połączone wyciągi organiczne, osuszone nad siarczanem magnezu, odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Półkrystaliczną pozostałość rozpuszcza się w 50 ml toluenu i w 50 ml cyklopropylaminy, po czym ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w łaźni o temperaturze 70° w ciągu 2,5 dni. Następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, a pozostałość wytrząsa czterokrotnie z octanem etylu i 1n roztworem kwasu winowego, po czym do połączonych kwaśnych wyciągów dodaje się 5n ługu sodowego do reakcji alkalicznej. Alkaliczny roztwór ekstrahuje się 4-krotnie chlorkiem metylenu, po czym połączone wyciągi wysuszone nad siarczanem magnezu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany surowy 4-(2-hydroksy-3-cyklopropylamino-propoksy)-indol krystalizuje z octanu etylu w postaci wiązek igieł o temperaturze topnienia 118–120°. Reakcja barwna z odczynnikami Keller'a (0,2 mg): zabarwienie oliwkowo-zielone. Reakcja barwna z odczynnikami Van Urk'a (1 mg): zabarwienie jasno-fioletowe.

Przykład V. 4-(2-hydroksy-3-II-rzędowy butylamino-propoksy)-indol.

Postępuje się analogicznie do przepisu podanego dla przykładu IV, z tym, że zamiast cyklopropylaminy stosuje się drugorzędową butylaminę, używając 2,15 g wodorotlenku sodu w 40 ml wody, 7,0 g 4-hydroksyindolu i 6,3 ml epichlorohydryny. Po krystalizacji z mieszaniny metanol-octan etylu otrzymuje się produkt w postaci słupków o temperaturze topnienia 154–156°. Reakcja barwna z odczynnikami Keller'a (0,2 mg); zabarwienie oliwkowo-zielone. Reakcja barwna z odczynnikami Van Urk'a (1 mg): zabarwienie liliowe.

Przykład VI. 4-(2-hydroksy-3-izopropylamino-propoksy)-2-metyloindol.

Do roztworu 3,1 g wodorotlenku sodu w 150 ml wody dodaje się w atmosferze azotu, przy stałym mieszaniu 11,6 g 4-hydroksy-2-metyloindolu, a następnie 12,4 ml epichlorohydryny. Roztwór miesza się dalej w temperaturze pokojowej w ciągu

24 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się czterokrotnie chlorkiem metylenu, po czym połączone wyciągi organiczne, osuszone nad siarczanem magnezu, odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w 150 ml dioksanu i 50 ml izopropylaminy i ogrzewa do wrzenia w ciągu 6 godzin. Następnie odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość wytrząsa czterokrotnie z octanem etylu i 1n roztworem wodnym kwasu winowego. Do połączonych kwaśnych wyciągów dodaje się 5n ługu sodowego do reakcji alkalicznej. Alkaliczny roztwór ekstrahuje się sześciokrotnie z chlorkiem metylenu, suszy połączone wyciągi nad siarczanem magnezu i rozpuszczalnik odparowuje pod próżnią. Oleista, lepka pozostałość krystalizuje z octanu etylu. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 95—97°. Reakcja barwna z odczynnikiem Keller'a (0,2 mg): zabarwienie szaro-fioletowe. Reakcja barwna z odczynnikiem Van Urk'a (1 mg): zabarwienie czerwono-brunatne. Zastosowany jako produkt wyjściowy 4-hydroksy-2-metyloindol krystalizowany z mieszaniny benzen-octan etylu o temperaturze topnienia 112—115° otrzymuje się przez uwodornienie 4-benzylloksy-2-dwumetyloaminometyloindolu. Związek ten krystalizowany z benzenu w obecności katalizatora palladowego osadzonego w ilości 5% na tlenku glinowym, ma postać zbitych igieł o temperaturze topnienia 117—120°.

Przykład VII. 4-(2-hydroksy-3-trzeciorzędowy-butyloaminopropoksy)-2-metyloindol.

Do roztworu 3,1 g wodorotlenku sodu w 150 ml wody dodaje się w atmosferze azotu, przy stałym mieszanin, 11,6 g 4-hydroksy-2-metyloindolu, a następnie 12,4 ml epichlorohydryny. Roztwór miesza się dalej, w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się czterokrotnie chlorkiem metylenu, po czym połączone wyciągi organiczne, osuszone nad siarczanem magnezu, odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. 14,6 g półkrystalicznej pozostałości rozpuszcza się w 100 ml dioksanu i 21 g trzeciorzędowej butyloaminy i ogrzewa do wrzenia w ciągu 16 godzin. Następnie odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość wytrząsa czterokrotnie z octanem etylu i 1n roztworem kwasu winowego. Do połączonych kwaśnych wyciągów dodaje 5n ługu sodowego do reakcji alkalicznej. Alkaliczny roztwór ekstrahuje się czterokrotnie chlorkiem metylenu, suszy połączone wyciągi nad siarczanem magnezu i rozpuszczalnik od-

parowuje pod próżnią. Oleisty surowy produkt sączy się następnie z benzenem +1% metanolem przez 150 g tlenku glinu, przesącz odparowuje i otrzymany 4-(2-hydroksy-3-trzeciorzędowy-butyloaminopropoksy)-2-metyloindol krystalizuje z octanu etylu. Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 131—133°. Reakcja barwna z odczynnikiem Keller'a (0,2 mg): zabarwienie fioletowe. Reakcja barwna z odczynnikiem Van Urk'a (1 mg): zabarwienie czerwone.

Przykład galenowej formy leku: tabletki.

Ilość związku
w tabletkach

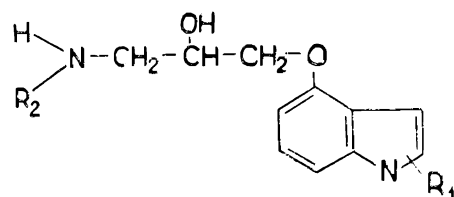
4-(2-hydroksy-3-izopropylamino-	
-propoksy)-indolu (związek wed-	
ług przykładu I)	0,010 g
stearynian magnezu	0,001 g
poliwinylopyrolidon	0,004 g
talk	0,005 g
skrobia kukurydziana	0,010 g
cukier mlekowy	0,128 g
olej dwumetylosilikonowy	0,0005 g
glikol polietylenowy 6000	0,0015 g
	0,160 g

Substancje czynne miesza się na sucho ze stearynianem magnezu, poliwinylopyrolidonem, talkiem, skrobią kukurydzianą i z cukrem mlekowym. Uzyskaną mieszaninę zwilża się wodną zawiesiną oleju dwumetylosilikonowego i glikolu polietylenowego, masę ugniata, granuluje, po czym wysuszony i rozdrobniony granulaty tabletkuje.

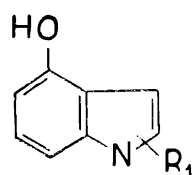
Ze 100 g masy tabletkowej teoretycznie otrzymuje się 625 sztuk tabletek, każda o wadze 0,160 g i o zawartości 10 mg substancji czynnej.

Zastrzeżenie patentowe

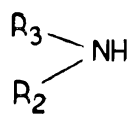
Sposób wytwarzania nowych pochodnych indolu o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R₂ oznacza grupę izopropylową, cyklopropylową, drugorzędową butylową, lub trzeciorzędową butylową, znamienny tym, że pochodną hydroksy-indolu o wzorze 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się w postaci soli metalu alkalicznego reakcji z epichlorohydryną, po czym surowy produkt reakcji ogrzewa się z aminą o wzorze 3, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie, a R₃ oznacza atom wodoru lub grupę benzylową, w obecności środka wiążącego kwasy, po czym ewentualnie obecną grupę benzylową odczepia się na drodze hydrogenolizy, a uzyskany związek przeprowadza się ewentualnie w sól działaniem kwasu nieorganicznego lub organicznego.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3