

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 763150 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **763150**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **03.11.1976**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **03.11.1976**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.05.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

07.11.1975 DE 2550001

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Mannheim GmbH, Sandhofer Strasse 112-132, 68305 Mannheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Friebe, W.G., BRD, SAKSA, (DE)

2 •Thiel, Max, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Stach, Kurt, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Sponer, Gisbert, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Dietmann, Karl, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

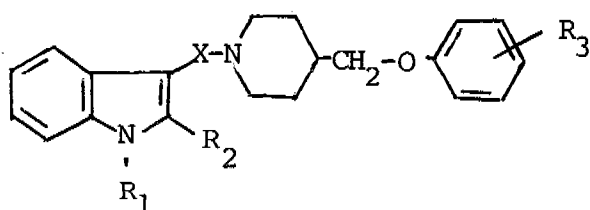
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusien indolijohdannaisten valmistusmenetelmä

Förfarande för framställning av nya indolderivat

Uusien indolijohdannaisten valmistusmenetelmä -
Förfarande för framställning av nya indolderivat

Kyseessä oleva keksintö koskee menetelmää, jonka avulla voidaan valmistaa indolin piperidiinijohdannaisia, joiden yleinen kaava on I



(I)

jossa

R₁ ja R₂ merkitsevät vetyä tai alempaa alkyyli-ryhmää

R₃ merkitsee vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä tai alempaa alkoksia ja

X merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkyleenijäännöstä, jossa on 2-3 hiiliatomia,

ja näiden suoloja farmakologisesti sopivien happojen kanssa.

Keksintö koskee myös farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, samoin kuin yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttämistä sellaisten valmisteiden tekemiseen.

Substituenttien R_1 , R_2 ja R_3 alemmat alkyyli-ryhmät voivat olla suora-
ketjuisia tai haarautuneita ja ne voivat sisältää 1-6 hiiliatomia,
etupäässä 1-4 hiiliatomia. Alemmat alkoksiryhmät sisältävät etupääs-
sä 1-4 hiiliatomia.

Halogeeniatomeina tulevat kyseeseen fluori, kloori ja bromi.

Esimerkkeinä suoraketjuisista ja haarautuneista hiilivetyjäännöksis-
tä, joissa on 2-3 hiiliatomia, ja joita merkitään X:llä, ovat etylee-
ni, metyyylimetyyleeni, propyleeni, dimetyyylimetyyleeni ja metyyliety-
leeni, ja etyleeni ja propyleeni ovat parhaina pidettyjä.

Uusilla yhdisteillä, joiden yleinen kaava on I samoin kuin niiden
farmakologisesti sopivilla suoloilla on antihypertensiivinen vaikutus.

Keksinnön mukainen menetelmä, jonka avulla voidaan yhdisteitä valmis-
taa, on tunnettu siitä, että annetaan ennestään tunnetulla tavalla
yleisen kaavan II mukaisen indolijohdannaisen



jossa

R_1 , R_2 ja X merkitsevät samaa kuin edellä ja Y merkitsee reaktio-
kykyistä jäännöstä,

reagoida piperidiinijohdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on III



jossa

R_3 merkitsee samaa kuin edellä,

tai jonkin sen happoadditiosuolan kanssa, jolloin siinä tapauksessa,
että R_1 kaavassa II merkitsee vetyä, tämä voidaan myös kondensaation
yhteydessä substituoida alemmalla alkyyli-ryhmällä,
ja reaktiotuote muutetaan haluttaessa farmakologisesti sopivaksi
suolaksi.

Reaktiokykyisinä jäännöksinä Y tulevat kyseeseen kloori, bromi, mesyy-
lioksi ja tosyylioksi.

Indolijohdannaisten II reaktiot yhdisteiden III kanssa tapahtuvat tarkoituksen mukaisesti jossakin liuottimessakuten esimerkiksi dioksaanissa, isopropanolissa tai N,N-dimetyyliformamidissa ja liuoksessa on tällöin mukana jotakin orgaanista tai epäorgaanista emästä kuten esimerkiksi N-etyyli-di-isopropyyliamiinia, trietyyliamiinia tai kaliumkarbonaattia, tai käytetään ylimäärää yhdistettä III, ja lämpötilat ovat 20°C:en ja pystyjäähdytyslämpötilan välillä.

Kaavan II mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä tavanmukaisia menetelmiä käyttäen. Kaavan III mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja suomalaisesta patentista n:o (pat.hak.n:o **763/48**).

Substituentin R_1 = alempi alkyyli tuominen jälkeensä molekyylisiin tapahtuu antamalla yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_1 = vety, reagoida vastaavan reaktiokykyisen alkyylijohdannaisen (esimerkiksi alkyylihalogenidin) kanssa tunnetulla tavalla.

Farmakologisesti sopivia suoloja saadaan tavalliseen tapaan esimerkiksi neutraloimalla yhdisteitä I ei-toksisten epäorgaanisten tai orgaanisten happojen, kuten esimerkiksi suolahapon, rikkihapon, fosforihapon, bromivetyhapon, etikkahapon, maitohapon, sitruunahapon, omenahapon, salisyylihapon, malonihapon, maleiinihapon tai meripihkahapon avulla.

Keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä I ja niiden suoloja voidaan käyttää lääkkeinä nestemäisessä tai kiinteässä muodossa enteraalisesti tai parenteraalisesti. Tällöin tulevat kaikki tavanomaiset lääkkeen-antomuodot kyseeseen, kuten tabletit, kapselit, drageet, siirapit, liuokset, suspensiot ym. Injektioväliaineena tulee ensi sijassa kyseeseen vesi, joka sisältää injektoliuoksissa tavallisesti käytettäviä lisäaineita kuten stabiloimisaineita, liukenemista edistäviä aineita ja puskuraineita. Tällaisia lisäaineita ovat esimerkiksi tartraatti- ja sitraattipuskuri, etanoli, kompleksin muodostajat (kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappo ja sen ei-toksiset suolat), suurimolekyyliset polymeerit (kuten nestemäinen polyetyleenioksidi) viskositeetin säätelyä varten. Injektoliuoksissa käytettävien kantaja-aineiden tulee olla steriilejä ja ne täytetään etupäässä ampulleihin. Kiinteitä kantaja-aineita ovat esimerkiksi tärkkelys, laktoosi, manniitti, metyyliiselluloosa, talkki, erittäin hienojakoiset piihapot,

suurempi molekyyliset rasvahapot (kuten steariinihappo), gelatiini, agar-agar, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasvirasvat, kiinteät suurimolekyyliset polymeerit (kuten polyetyleeniglykolit); oraalisesti annettavat valmisteet voivat haluttaessa sisältää maku- ja makeutusaineita.

Seuraavissa esimerkeissä selostetaan lähemmin keksinnön mukaisten yhdisteiden samoin kuin erään farmaseuttisen valmistemuodon valmistamista.

Esimerkki 1

3-(2-bromi-etyyli)-indoli-4-fenoksimetyyli-piperidiini

Seosta, jossa on 8,96 g (0,04 moolia) 3-(2-bromi-etyyli)-indolia, 7,65 g (0,04 moolia) 4-fenoksimetyyli-piperidiiniä, 7,76 g (0,06 moolia) N-etyyli-di-isopropyyliamiinia ja 100 ml dioksaania, kuumentetaan 9 h pystyjäähdyttäjän kanssa. Jäähdyttyä suodatetaan, suodos haihdutetaan vakuumissa kuiviin, jäännös otetaan eetteriin, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin kanssa ja haihdutetaan kuiviin. Uudelleen kiteytetään isopropanoli/ligroiinista jasaadaan 5,55 g 3-(2-bromi-etyyli)-indolia (41 % teor.), sp. 113-114°C.

Isopropanoliliuoksesta saadaan, kun siihen lisätään ylimäärä kloorivetyhapon eetteriliuosta, hydrokloridia, jonka sp. on 213°C.

Analogisella tavalla saadaan:

Nimitys	Saalis %	Sulamispiste °C (liuotin)
3-(2-bromi-etyyli)-indoli-4-fenoksimetyyli-piperidiini	33	101-102
3-(2-bromi-etyyli)-indolista ja 4-(2-bromi-fenoksimetyyli)-piperidiinistä		(isopropanoli)
3-(2-kloori-etyyli)-indoli-4-fenoksimetyyli-piperidiini	37	113-114
3-(2-kloori-etyyli)-indolista ja 4-(2-kloori-fenoksimetyyli)-piperidiinistä		(dietyyli-eetteri)
3-(3-kloori-etyyli)-indoli-4-fenoksimetyyli-piperidiini	51	133-135
3-(3-kloori-etyyli)-indolista ja 4-(3-kloori-fenoksimetyyli)-piperidiinistä		(etikkae-steri)

Nimitys	Saalis %	Sulamis piste °C (liuotin)
3-{2-/4-(4-kloori-fenoksimetyyli)- piperidiino7-etyyli}-indoli	32	141-142 (dietyyli- eetteri)
3-(2-bromi-etyyli)-indolista ja 4-(4- kloori-fenoksimetyyli)-piperidiinistä		120-121
3-{2-/4-(2-fluori-fenoksimetyyli)-pi- peridiino7-etyyli}-indoli	48	(etikkaes- teri)
3-(2-bromi-etyyli)-indolista ja 4-(2- fluori-fenoksimetyyli)-piperidiinistä		130-131
3-{2-/4-(4-fluori-fenoksimetyyli)- piperidiino7-etyyli}-indoli	36	(dietyylieet- teri)
3-(2-bromi-etyyli)-indolista ja 4-(4- fluori-fenoksimetyyli)-piperidiinistä		107-108
3-{2-/4-(2-metoksi-fenoksimetyyli)- piperidiino7-etyyli}-indoli	32	(isopropanoli)
3-(2-bromi-etyyli)-indolista ja 4-(2- metoksi-fenoksimetyyli)-piperidiinistä		100-102
3-{2-/4-(3-metoksi-fenoksimetyyli)- piperidiino7-etyyli}-indoli	38	(etikkaesteri)
3-(2-bromi-etyyli)-indolista ja 4-(3- metoksi-fenoksimetyyli)-piperidiinistä		120-121
3-{2-/4-(4-metoksi-fenoksimetyyli)- piperidiino7-etyyli}-indoli	44	(etikkaesteri)
3-(2-bromi-etyyli)-indolista ja 4-(4- metoksi-fenoksimetyyli)-piperidiinistä		90-91
3-{2-/4-(2-n-butoksi-fenoksimetyyli)- piperidiino7-etyyli}-indoli	35	(etikkaesteri)
3-(2-bromi-etyyli)-indolista ja 4-(2- n-butoksi-fenoksimetyyli)-piperidiinistä		102-103
3-{2-/4-(2-metyyli-fenoksimetyyli)- piperidiino7-etyyli}-indoli	41	(isopropanoli)
3-(2-bromi-etyyli)-indolista ja 4-(2- metyyli-fenoksimetyyli)-piperidiinistä		98-100
3-{2-/4-(3-metyyli-fenoksimetyyli)- piperidiino7-etyyli}-indoli	32	(dietyylieetteri)
3-(2-bromi-etyyli)-indolista ja 4-(3- metyyli-fenoksimetyyli)-piperidiinistä		130-132
3-{2-/4-(4-metyyli-fenoksimetyyli)- piperidiino7-etyyli}-indoli	58	(etikkaesteri)
3-(2-bromi-etyyli)-indolista ja 4-(4- metyyli-fenoksimetyyli)-piperidiinistä		89-90
1-metyyli-3-/2-(4-fenoksimetyyli-piperidiino)- etyyli7indoli	43	(isopropanoli)
1-metyyli-3-(2-bromi-etyyli)-indolista ja 4-fenoksimetyyli-piperidiinistä		

Nimitys	Saalis %	Sulamispiste °C (liuotin)
2-metyyli-3- $\sqrt{2}$ -(4-fenoksimetyyli-piperidiino)-etyyli $\sqrt{7}$ -indoli	45	Hydrokloridi 214-216 (isopropanoli)
2-metyyli-3-(2-bromi-etyyli)-indolist- ta ja 4-fenoksimetyyli-piperidiinistä		
3- $\sqrt{3}$ -(4-fenoksimetyyli-piperidiino)- propyyli $\sqrt{7}$ -indoli	43	Hydrokloridi 222-224 (metanoli)
3-(3-tosyylioksi-propyyli)-indolista ja 4-fenoksimetyyli-piperidiinistä		

Esimerkki 2

1-metyyli-3- $\sqrt{2}$ -(4-fenoksimetyyli-piperidiino)-etyyli $\sqrt{7}$ -indoli

Liuokseen, jossa on 0,1 g rauta(III)nitraattia ja 1,25 g natriumia 250 ml:ssa nestemäistä ammoniakkia, lisätään 9,0 g (0,027 moolia) 3- $\sqrt{2}$ -(4-fenoksimetyyli-piperidiino)-etyyli $\sqrt{7}$ -indolia, sekoitetaan vielä 1 h tämän jälkeen, tiputetaan joukkoon liuos, jossa on 3,9 g (0,038 moolia) metyylijodidia 50 ml:ssa dietyylieetteriä ja sekoitetaan vielä 3 h pystyjäähdyttäjän lämpötilassa. Kun on lisätty 5,3 g ammoniumkloridia, annetaan ammoniakin haihtua pois yli yön, uutetaan jäännös dietyylieetteriin ja puhdistetaan kromatograafisesti piihappogeelissä käyttäen eluomiseen kloroformia ja metanolia suhteessa 9:1.

Ensimmäisestä eluaatista saadaan isopropanolista uudelleenkiteyttämällä 4,9 g 1-metyyli-3- $\sqrt{2}$ -(4-fenoksimetyyli-piperidiino)-etyyli $\sqrt{7}$ -indolia (52 % teor.), sp. 89-90°C.

Esimerkki 3

Farmaseuttisten valmisteiden tekeminen

Kokoomus:

- 25 g vaikutusainetta jostakin edellä olevasta esimerkistä
- 150 g maitosokeria
- 100 g polyvinyylipyrrolidoni-liuosta (5-prosenttista vesiliuosta)
- 5 g magnesiumstearaattia
- 15 g natrium-amylopektiiniglykolaattia

Vaikutusaine sekoitetaan huolellisesti maitosokerin kanssa vatkaime-
ssa, kostutetaan kokonaan polyvinyylipyrrolidoniliuoksella, ja
syntyvä massa hierotaan siivilän läpi, jonka silmäväli on 1,9 mm.
Syntyvät granulat kuivataan ja niistä erotetaan suurimmat hiukkaset

siivilän avulla, jonka silmäväli on 1,2 mm ja pölyhiukkaset siivilän avulla, jonka silmäväli on 0,6 mm.

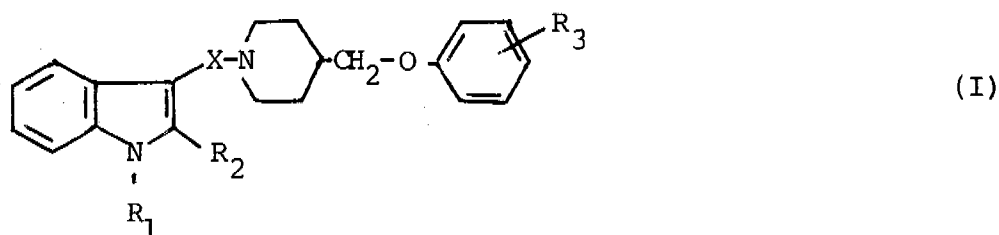
Nämä kapselit voidaan täyttää suoraan kovagelatiini-kapseleihin (180 mg/kapseli) ja luovuttaa käyttöön.

Granulat voidaan myös sekoittaa magnesiumstearaatin ja natrium-amylopektiiniglykolaatin kanssa ja puristaa tableteiksi.

Tablettien läpimitta 8 mm, paino 200 mg, kovuus 2,0 kg, vaikutusainetta 25 mg/tabletti.

Patenttivaatimus

Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa indolijohdannaisia, joiden yleinen kaava on I



jossa

R_1 ja R_2 merkitsevät vetyä tai alempaa alkyyli-ryhmää,

R_3 merkitsee vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä tai alempaa alkoksia ja

X merkitsee suoraketjuista tai haarautunutta alkyleenijäännöstä, jossa on 2-3 hiiliatomia,

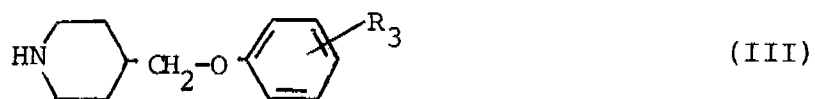
samoin kuin niiden suoloja farmakologisesti sopivien happojen kanssa, t u n n e t t u siitä, että annetaan tunnetulla tavalla yhdisteen, jonka yleinen kaava on II



jossa

R_1 , R_2 ja X merkitsevät samaa kuin edellä ja Y merkitsee reaktio-kykyistä jäännöstä,

reagoida piperidiini-johdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on III



jossa

R_3 merkitsee samaa kuin edellä, tai jonkin sen happoadditiosuolan kanssa, jolloin siinä tapauksessa, että R_1 kaavassa II merkitsee vetyä, tämä voidaan myös kondensaation yhteydessä substituoida alemmalla alkyyli-ryhmällä, ja reaktiotuote muutetaan haluttaessa farmakologisesti sopivaksi suolaksi.