



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 63751

C (45) Patentti myönnetty 10.10.1983
Patent meddelat

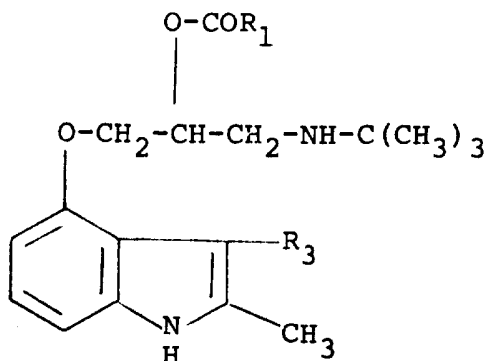
(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 209/08

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	762258
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	06.08.76
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	06.08.76
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	16.02.77
(44) Nähtävöksiäminen ja kuul.julkaisu pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.04.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	15.08.75

Sveitsi-Schweiz(CH) 10714/75

- (71) Sandoz A.G., Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
(72) Franz Troxler, Bottmingen, Fritz Seemann, Ettingen, Sveitsi-Schweiz(CH)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Analogiamenetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-(3-tert-butyliaminopropoksi)-2-metyyli-indolijohdannaisten valmistamiseksi - Analogiförfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 4-(3-tert-butylaminopropoxi)-2-metyl-indolderivat

Keksinnön kohteena on analogiamenetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-(3-tert-butyliaminopropoksi)-2-metyyli-indolijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I,



I

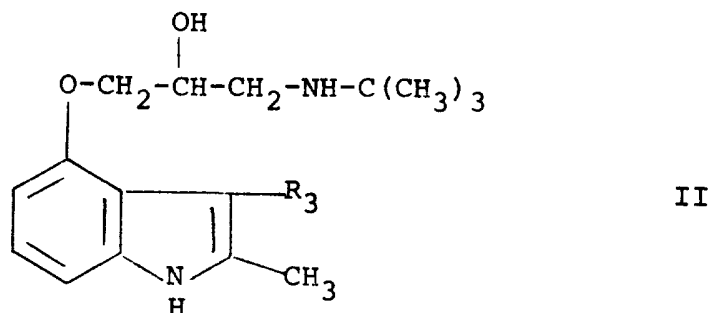
jossa R_1 on fenyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on monosubstituoitu fluorilla, tai metoksilla, tai sekundaarinen 1-fenoksialkyyli-ryhmä, jonka sekundaarinen alkyyli-tähde sisältää 3-5 hiiliatomia ja jonka fenyyli-rengas on mahdollisesti monosubstituoitu, ja R_3 on vety tai

metyyli, ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Substituentti R_1 on edullisesti fenyylirengas, joka edullisesti on substituimaton. Jos R_1 merkitsee edellä määriteltä fenoksialkyyli-ryhmää, se on edullisesti 1-(p-kloorifenoksi)-1-metyylietyyli.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä on β -asemassa typpiin nähden sivuketjussa epäsymmetrinen hiiliatomi ja ne voivat sen johdosta esiintyä optisesti aktiivisina yhdisteinä tai rasemaatteina. Edullisena pidetään enantiomeerejä, joilla on (S)-konfiguraatio tässä hiiliatomissa.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi on tunnusomaista, että asyloidaan yhdisteet, joilla on kaava II,



jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä, ja saadut kaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan haluttaessa niiden happoadditiosuoloiksi.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden asylointi voi tapahtua vastavien sekundaaristen alkoholien asyloinnissa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi antamalla reagoida happoanhydridien tai happojen, joilla on kaava $R_1\text{COOH}$, jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, halogenidien kanssa, edullisesti niiden anhydridien kanssa. Jos asylointiaineina käytetään happoanhydridejä, reaktio voi tapahtua lämpötilassa, joka on välillä noin $0-100^\circ\text{C}$, edullisesti käyttämällä ylimäärää happoanhydridiä. Voi osoittautua tarkoituksenmukaiseksi protonisoida aminoryhmä etukäteen, esimerkiksi lisäämällä happoa, erityisesti happoa $R_1\text{COOH}$, tai siten, että käytetään kaavan II mukaisia yhdisteitä niiden happoadditiosuolojen muodossa, esimerkiksi hydroklorideina. Käyttämällä happohalogenideja suoritetaan asylointi edullisesti huoneenlämpötilassa tai lievästi kohotetussa lämpötilassa.

Asyloinnissa pysyy konfiguraatio epäsymmetrisessä hiiliatomissa muuttumattomana, niin että raseemisista lähtöyhdisteistä saadaan raseemisia lopputuotteita ja optisesti aktiivisista lähtöyhdisteistä saadaan optisesti aktiivisia lopputuotteita.

Keksinnön mukaisesti saadut kaavan I mukaiset yhdisteet voivat

63751

esiintyä vapaina emäksinä tai niiden happoadditiosuoloina. Vapaat emäkset voidaan muuttaa sinänsä tunnetulla tavalla niiden happoadditiosuoloiksi ja päinvastoin. Niinpä voivat kaavan I mukaiset yhdisteet muodostaa esimerkiksi epäorgaanisten happojen kuten kloorivedyn tai orgaanisten happojen kuten fumaarihapon kanssa happoadditiosuoloja.

Lähtöaineet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaan tai vastaavasti kuin sinänsä tunnetuissa menetelmissä.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden fysiologisesti siedettävillä happoadditiosuoloilla on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia ja niitä voidaan sen johdosta käyttää lääkeaineina.

Erityisesti näillä uusilla yhdisteillä on pitemmän aikaa kestävä ja huomattavasti selväpiirteisempi adrenergisiin β -reseptoreihin kohdistuva salpaava vaikutus kuin mitä voitaisiin odottaa tämän rakennetyypin omaavilta yhdisteiltä, mikä ilmenee standarditesteissä esimerkiksi estämällä positiivisesti inotrooppinen adrenaliinivaikutus spontaanisti sykkivässä eristetyssä marsun sydämen eteisessä liuospitaisuuden ollessa noin 0,005-2,5 mg/l ja estämällä isoproterenolin aiheuttama takykardia (sydämen tiheäsykintä) ja verenpaineen aleneminen narkoosissa olevalle kissalle suoritettussa infuusiokokeessa annoksien ollessa noin 0,02-1 mg/kg. β -reseptoreja salpaavan vaikutuksensa johdosta ovat aineet mm. hyödyllisiä sepelvaltimosairauksien ennakoltaehkäisyssä (profylaksiassa) ja hoidossa, erityisesti hoidettaessa angina pectorista sekä verenpainetautia. Yhdisteillä on myös antiaritmisiä vaikutuksia. Näiden vaikutusten johdosta soveltuvat ne myös sydämen rytmihäiriöiden hoitoon.

Keksinnön mukaisten uusien yhdisteiden ja DE-hakemusjulkaisun 2 148 553 mukaisten yhdisteiden estovaikutusta isoprenaliinin aiheuttaman takykardian verrattiin tutkimalla näiden aineiden aiheuttaman β -adrenoseptoreihin kohdistuvan salpaavan vaikutuksen kestoa nukutetuilla koirilla.

Kokeessa koirat nukutettiin Nembutaalilla. Verenpaine mitattiin katedrilla reisivaltimosta ja sydämen sykinän tiheys mitattiin elektrokardiogrammilla. Koirille annettiin submaksimaalinen isoprenaliiniannos (0,5 μ g/kg) kolme kertaa i.v. ja verenpaine ja sydämen sykinän tiheys mitattiin. 10 minuuttia viimeisen isoprenaliiniannoksen jälkeen injektoitiin tutkittavaa ainetta reisilaskimoon. Tutkittavia aineita käytettiin lähes yhtä aktiiviset määrät. Isoprenaliinin aiheuttaman takykardian estymis-% mitattiin 5, 15, 35, 75, 155 ja 315 minuuttia toistetun isoprenaliinin antamisen ja sitä seuraavien sydämen sykintätihey-

63751

den ja verenpainemittausten jälkeen. Prosentuaalinen estyminen laskettiin seuraavasti:

$$\text{estymis-\%} = \frac{100 (R-R')}{R}$$

R = isoprenaliinivaste

R' = isoprenaliinivaste tutkittavan aineen antamisen jälkeen

Saadut tulokset on esitetty taulukossa I ja niistä ilmenee, että keksinnön mukaiset yhdisteet ovat pitempivaikutteisia kuin vertailuyhdisteet.

Taulukko I

β -adrenoseptoreihin kohdistuvan salpaavan vaikutuksen kesto nukutetuilla koirilla.

Yhdiste	Annos	Isoprenaliinin aiheuttaman takykardian estymis-% (min) kuluttua					
Esim. n:o	($\mu\text{g/kg i.v.}$)	5	15	35	75	155	315
Keksinnön mukainen yhdiste							
1	8	9	17	22	21	35	37
	16	35	37	46	58	57	52
2	32	26	18	22	27	26	32
	64	42	55	62	70	80	82
7	32	10	39	60	87	89	
	64	56	74	87	92	92	91
DE-hakemusjulkaisu 2 148 553							
1	4	20	24	24	26	15	0
	16	59	59	57	55	51	43
2	4	23	26	23	15	0	
	8	39	39	35	30	24	13
7	8	7	29	32	23	0	
	16	41	48	38	24	14	0
8	8	13	33	37	8	0	
	16	13	23	31	32	37	0
X ¹): 4-(2-bentso- yylioksi-3-iso- propyyliaminopro- poksi)-2-metyyli- indoli, DE-hakemus- julkaisu 2 148 553, sivu 20, rivi 33.	16	20	20	31	38	27	
	32	10	29	40	54	55	28

Yhdisteillä on lisäksi mielenkiintoisia aineenvaihduntavaikutuksia. Näiden aineenvaihdunnallisten vaikutusten johdosta näitä uusia yhdisteitä voidaan käyttää sellaisten tilojen hoitoon, joissa esiintyy

63751

psykykkisen stressin aiheuttamia, ei-toivottuja vapaiden rasvahappojen ja glukoosin mobilisaatioita.

Päiväannos näitä yhdisteitä käytettäessä on noin 1-200 mg, edullisesti noin 1-5 mg. Tämä päiväannos voidaan tarvittaessa jakaa 2-4 annokseksi tai se voidaan antaa hitaasti liukenevassa muodossa Oreaa-lisessa annostelussa osayhdistettä kiinteässä tai juoksevassa kanti-messa tai laimentimessa.

Lääkeaineina voivat kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden fysiologisesti siedettävät happoadditiosuolat olla sisältyneinä yhdes-sä sopivien farmaseuttisten apuaineiden kanssa enteraaliseen, edulli-sesti oraaliseen, tai parenteraaliseen antoon soveltuviin kiinteisiin tai nestemäisiin galeenisiin valmisteisiin, mahdollisesti sellaisiin valmisteisiin, jotka luovuttavat vaikuttavan aineen hidastetusti. Esimerkkejä tällaisista enteraaliseen antoon soveltuvista valmisteis-ta ovat mm. jauheet, granulaatit, tabletit, kapselit, lääkerakeet, siirapit, tipat, jne., esimerkkejä parenteraaliseen antoon soveltuvis-ta mainittakoon ruiskeliuokset tai ruiskutettavat vesipitoiset tai öljymäiset suspensiot.

Galeenisten valmisteiden valmistus voi tapahtua sinänsä farma-seuttisessa tekniikassa tavanomaisten menetelmien mukaisesti käyttäen tavanomaisia kiinteitä tai nestemäisiä kantaja- ja apuaineita.

Seuraavissa esimerkeissä, jotka valaisevat keksintöä lähemmin, ovat kaikki lämpötila-arvot Celsiusasteina.

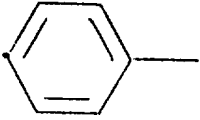
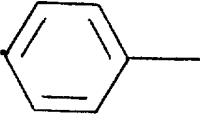
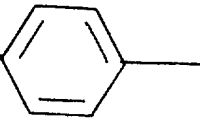
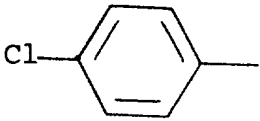
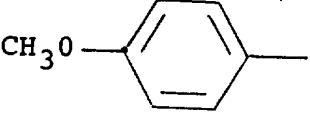
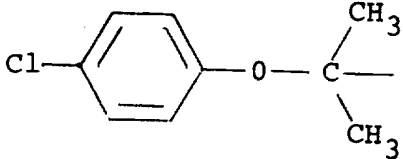
Esimerkki 1

4-(2-bentsoyylioksi-3-tert-butyyliminopropoksi)-2-metyyli-indoli

26 g bentsoehappoa liuotetaan lämpimänä 50 ml:aan heksametyyli-fosforihappotriamidia ja lisätään 3,5 g 1-tert-butyylimino-3-(2-metyyli-indol-4-yylioksi)-2-propanolia. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään 3,0 g bentsoehappoanhydridiä ja sekoitetaan 20 tunnin ajan huoneenlämpötilas-sa. Kirkas keltainen liuos kaadetaan jäihin, lisätään 0,5 litraa eette-riä ja sekoitetaan 2 tunnin ajan. Sen jälkeen kun on saatettu alkali-seksi konsentroidulla ammoniakilla erotetaan eetterifaasi, ravistel-laan viinihapon kanssa, saatetaan alkaliseksi soodaliuoksella jää-jäähdytyksen alaisena ja uutetaan metyleenikloridilla. Sen jälkeen kun liuotin on haihdutettu kiteytetään jäännös, jossa on 1 mooli fumaari-happoa metanolista ja asetonista. (Otsikon yhdisteen vetyfumaraatin sulamispiste on 189-191°C).

Vastaavasti kuten esimerkissä 1 saadaan asyloimalla vastaavat kaavan II mukaiset yhdisteet seuraavia kaavan I mukaisia yhdisteitä:

63751

Esim. n:o	R ₁	R ₃	Sulamispiste
2		CH ₃	Fu [*] : 185-187°C
3 ¹⁾		H	HMo ^{**} : 95°C
4 ²⁾		"	" "
5		"	" 167-169°C
6		"	" 138-141°C
7		"	" sintteri 85°C:sta alkaen

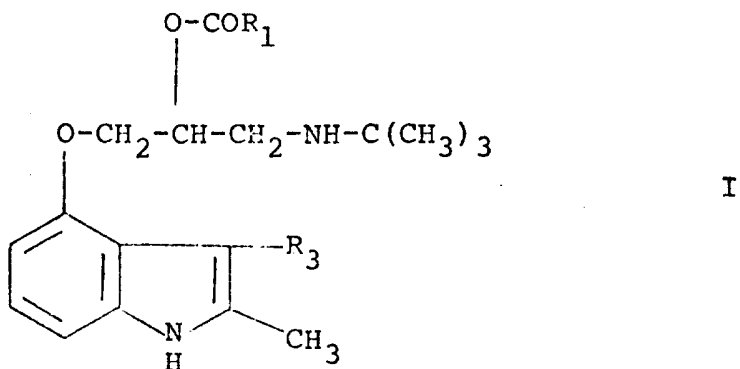
1) (S)-enantiomeeri

2) (R)-"

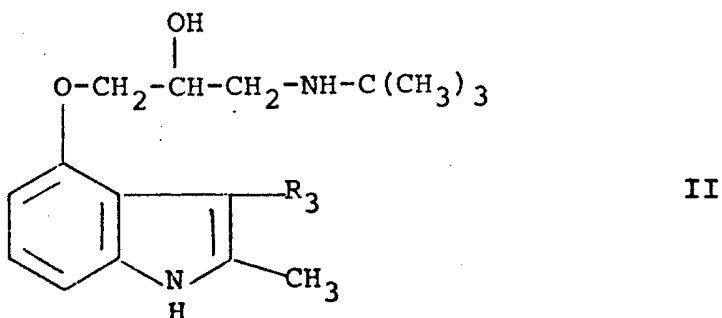
^{*}Fu = bis/emäs/fumaraatti^{**}HMo = vetymalonaatti

Patenttivaatimukset

1. Analogiamenetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-(3-tert-butyyliminopropoksi)-2-metyyli-indolijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava I,



jossa R_1 on fenyyli-ryhmä, joka mahdollisesti on monosubstituoitu fluorilla tai kloorilla tai metoksilla, tai sekundaarinen 1-fenoksi-alkyyli-ryhmä, jonka sekundaarinen alkyyli-tähde sisältää 3-5 hiili-atomia ja jonka fenyyli-rengas on mahdollisesti monosubstituoitu kloorilla ja R_3 on vety tai metyyli, ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että asyloidaan yhdisteet, joilla on kaava II,



jossa R_3 merkitsee samaa kuin edellä, ja saadut kaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan haluttaessa niiden happoadditiosuoloiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 4-(2-bentsoyylisoksi-3-tert-butyyliminopropoksi)-2-metyyli-indolin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että asyloidaan 1-tert-butyylimino-3-(2-metyyli-indol-4-yylioksi)-2-propanoli.

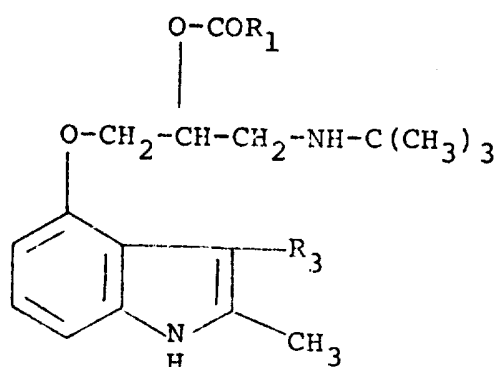
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä (S)-optisesti aktiivisessa muodossa olevien kaavan I mukaisten yhdisteiden valmista-

miseksi, t u n n e t t u siitä, että asyloidaan (S)-optisesti aktiivisessa muodossa olevat kaavan II mukaiset yhdisteet.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä (S)-optisesti aktiivisessa muodossa olevan patenttivaatimuksen 2 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että asyloidaan (S)-optisesti aktiivisessa muodossa oleva 1-tert-butyylimino-3-(2-metyyli-indol-4-yylioksi)-2-propanoli.

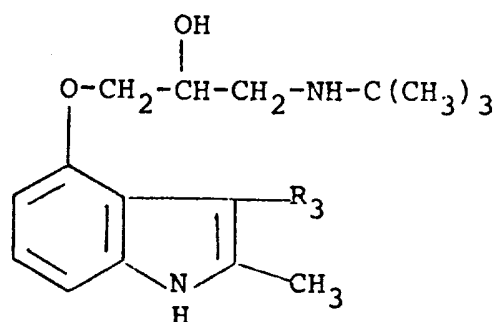
Patentkrav

1. Analogiförfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 4-(3-tert-butylaminopropoxi)-2-metylindolderivat med formeln I,



I

vari R_1 betecknar en fenylgrupp, som eventuellt är monosubstituerad med fluor, klor eller metoxi, eller en sekundär 1-fenoxialkylgrupp, vars sekundära alkylrest innehåller 3-5 kolatomer och vars fenylring eventuellt är monosubstituerad med klor, och R_3 betecknar väte eller metyl, och syraadditionssalter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man acylerar föreningar med formeln II,



II

vari R_3 har ovan angiven betydelse, och om så önskas överför de erhållna föreningarna med formeln I till deras syraadditionssalter.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 4-(2-bensoyloxi-3-tert-butylaminopropoxi)-2-metylindol, k ä n n e t e c k n a t därav, att man acylerar 1-tert-butylamino-3-(2-metylindol-4-yloxi)-2-propanol.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av föreningar med formeln I i (S)-optiskt aktiv form, k ä n n e t e c k n a t därav, att man acylerar föreningarna med formeln II i (S)-optiskt aktiv form.

4. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av föreningen enligt patentkravet 2 i (S)-optiskt aktiv form, k ä n n e t e c k n a t därav, att man acylerar 1-tert-butylamino-3-(2-metylindol-4-yloxi)-2-propanol i (S)-optiskt aktiv form.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 148 553 (C 07 d 27/56).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Sveitsi-Schweiz(CH) 545 784 (C 07 d 27/56).