



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8303038**

⑲ NL

- ⑤④ **Gesubstitueerde 1-pyridyloxy-3-indolylalkylamino-2-propanolen, hun bereiding, hun toepassing.**
- ⑤① Int.Cl³.: C07D 401/02, A61K 31/44.
- ⑦① Aanvrager: Bristol-Myers Company te New York.
- ⑦④ Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

- ②① - Aanvraag Nr. 8303038.
- ②② Ingediend 31 augustus 1983.
- ③② Voorrang vanaf 3 september 1982.
- ③③ Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③① Nummer van de voorrangsaanvraag: 414748 .
- ⑥② - -

- ④③ Ter inzage gelegd 2 april 1984.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Gesubstitueerde 1-pyridyloxy-3-indolylalkylamino-2-propanolen, hun bereiding, hun toepassing.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op heterocyclische koolstofverbindingen van de indoolreeks met een aminosubstituent, alsmede op farmaceutische preparaten en werkwijzen voor biologische beïnvloeding met behulp van geneesmiddelen en voor het behandelen van levende wezens onder toepassing van deze verbindingen.

Er bestaat een nogal grote hoeveelheid literatuur met betrekking tot verbindingen uit de 3-(aryloxy)-2-hydroxypropylaminereeks die een β -adrenergische receptor blokkerende werkzaamheid en/of vaatverwijdende eigenschappen hebben en bruikbaar zijn in de behandeling van cardiovasculaire ziekten. Veel van deze literatuur betreft de klasse van β -adrenergische blokkeringsmiddelen van deze reeks verbindingen. Het prototype van deze structuren is propranolol; chemisch 1-(isopropylamino)-3-(1-naftylloxy)-2-propanol. Propranolol en enkele verwante naftylloxypropanolamines vormen het onderwerp van het Amerikaanse octrooischrift 3.337.628, gepubliceerd 22 augustus 1967. Vele latere octrooien zijn verleend die carbocyclische ethers omvatten waarin andere aromatische ringen of heterocyclische systemen de naftylloxygroep van propranolol vervangen.

Er is een reeks octrooien verleend aan J.J.Baldwin, waarin het gebruik van de pyridinyloxygroep op deze wijze wordt beschreven. Deze verbindingen en hun zouten worden beschreven als bruikbare antihypertensieve middelen. Deze onderstaand vermelde octrooien openbaren in het algemeen de algemene structuur met formule 7, waarin R staat voor alkyl, fenalkyl, fenoxylalkyl; R^1 staat voor waterstof, C(O)L waarin L alkyl of aryl is; R^2 staat voor H, CN, CF_3 , OH, C(O)L, Cl, NO_2 , F, pyrrolyl, oxadiazolyl.

De reeks Baldwin octrooien, overgedragen aan Merck & Co, Inc., omvat: 4.000.282, 28 december 1976; 4.060.601, 29 november 1977; 4.091.104, 23 mei 1978; 4.092.419, 30 mei 1978; 4.144.343, 13 maart 1979; 4.145.425, 20 maart 1979; 4.151.284, 24 april 1979; 4.210.653, 1 juli 1980; 4.259.327, 31 maart 1981; 4,263,307, 21 april 1981, 4,279,913 21 juli 1981 en 4.329.351, 11 mei 1982.

Een geprefereerde verbinding uit deze reeks, 2-[3-(tert.-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3-cyanopyridine, ook wel bekend als MK-761, is in aanzienlijke mate verder onderzocht zoals beschreven in: Sweet, et al, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 211/1,

195-296 (1979); Sweet, et al., Clinical and Experimental Hypertension, 1(4), 449-471 (1979) en Vickers, et al., Drug Metabolism and Disposition, 8/3, 163-167 (1980). Onderzoeken bij de mens werden echter accuut be-
eindigd toen bleek dat MK-761 in konijnen na chronische toediening in
5 hoge doses teratogeen was (zie Journal of Medicinal Chemistry, 22/11, 1284-1290 (1979)). Het MK-761 is op het formuleblad met formule 8 weer-
gegeven.

Een reeks indol-3-yl-tert.butylaminopropanolen (formules 9, 10)
met antihypertensieve eigenschappen is beschreven door Kreighbaum, et al.
10 U.S.Patent No. 4.234.595, gepubliceerd 18 november 1980; in het Ameri-
kaanse octrooischrift no. 4.314.943 gepubliceerd 9 februari 1982; en in
Journal of Medicinal Chemistry, 23:3, 285-289 (1980).

Een geprefereerde verbinding uit de reeks met formule 9 wordt aan-
geduid als MJ 13105, en staat ook wel bekend als bucindolol, en wordt
15 momenteel kritisch onderzocht als antihypertensief middel. Deze verbin-
ding is op het formuleblad met formule 11 weergegeven.

De onderhavige uitvinding betreft een reeks vaatverwijdende midde-
len met een bereik van β -adrenergische blokkerende werking en beantwoor-
dende aan de algemene formule 1, alsmede op de farmaceutisch aanvaard-
20 bare zure additiezouten daarvan.

In formule 1 staat X voor CHO , CH_2OH , CN , CF_3 , CONR^aR^b of CO_2R^c
waarin R^a en R^b onafhankelijk gekozen worden uit waterstof of R^c , en
waarin R^c lage alkyl, aryl of arylalkyl voorstelt; Y staat voor water-
stof, halogeen, acyloxy, alkoxy, aralkyloxy, aryloxy, of hydroxyl; R
25 staat voor waterstof of C(0)L , waarin L gekozen is uit alkyl, aryl, ge-
substitueerde aryl, of arylalkyl; R^1 , R^2 , A en B onafhankelijk gekozen
worden uit waterstof of alkyl; en C halogeen, waterstof, hydroxy, alkyl
of alkoxy kan zijn. Geprefereerde verbindingen hebben X op de 3-positie
van de pyridinering en de indolylalkylaminopropoxy zijketen verbonden
30 aan de 2-positie van de pyridinekern.

De uitvinding omvat verbindingen met de bovengenoemde formule 1
alsmede de zuuradditiezouten daarvan. In formule 1 kan X staan voor
 $-\text{CHO}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^a\text{R}^b$, of $-\text{CO}_2\text{R}^c$. R^a en R^b worden onafhankelijk ge-
kozen uit waterstof of R^c , waarbij R^c lage alkyl ($\text{C}_1\text{-C}_4$); aryl; of
35 aryl-lage alkyl kan zijn, waarin aryl bij voorkeur fenyl is. Ook heeft
het de voorkeur dat X verbonden is aan de 3-positie in het pyridinering-

8507038

systeem. Y stelt een tweede substituent op de pyridinering voor en kan waterstof, halogeen, lage (C_1-C_4) alkoxy, aryl-lage alkoxy, hydroxy, of $C(0)-O$ -alkyl zijn, waarin alkyl C_1-C_6 alkyl is. De gehele pyridinyl-groep is aan de indolylalkylaminopropoxy zijketen gekoppeld op de pyridine
5 2- positie. R staat voor waterstof of $C(0)L$, waarin L gekozen is uit C_1-C_{10} alkyl, fenyl, gesubstitueerde fenyl, of fenylalkyl. R^1 , R^2 , A, en B worden onafhankelijk gekozen uit waterstof of lage alkyl. C staat voor een substituent in de benzoring van indool en wordt gekozen uit waterstof, halogeen, lage alkyl, lage alkoxy, of hydroxy. De indool-
10 groep zelf is bij voorkeur aan de hoofdzijketen gekoppeld door zijn 3-positie.

Voor medische toepassing hebben van de farmaceutisch aanvaardbare -zuuradditiezouten die zouten de voorkeur, waarin het anion geen signifi-
ficante bijdrage aan toxiciteit of farmacologische werkzaamheid van het
15 organische kation levert. De zuur-additiezouten worden verkregen door reactie van een organische base met formule 1 met een organisch of an-organisch zuur, bij voorkeur door contact in oplossing, of door een wil-lekeurige standaardmethode die gedetailleerd in de literatuur is beschre-ven en aan elke deskundige ter beschikking staat. Voorbeelden van bruik-
20 bare organische zuren zijn carbonzuren, zoals maleïnezuur, azijnzuur, wijnsteen-
zuur, propionzuur, fumaarzuur, isethionzuur, barnsteen-
zuur, pamoëzuur (4,4'-methyleenbis(3-hydroxy-2-naftoëzuur)), cycloam-
zuur, pivalinezuur, en dergelijke; bruikbare anorganische zuren zijn waterstof-
halogenidezuren zoals HCl, HBr, HI; zwavelzuur; forforzuur; en dergelijke.

25 Ook zal duidelijk zijn dat verbindingen volgens de onderhavige uit-vinding alle optische isomeervormen omvatten, dat wil zeggen mengsels van enantiomeren, bijvoorbeeld racemische modificaties, alsmede de in-dividuele enantiomeren. Deze individuele enantiomeren worden gewoonlijk aangeduid overeenkomstig de optische rotatie die ze bewerkstelligen,
30 door (+) en (-), (l) en (d) of combinaties van deze symbolen. De symbolen (L) en (D) en de symbolen (S) en (R), die respectievelijk staan voor sinister en rectus, duiden een absolute ruimtelijke configuratie van het enantiomeer aan. Wanneer voor een verbinding geen isomeeraanduiding wordt gegeven, is de verbinding de racemische modificatie.

35 Biologisch onderzoek van de onderhavige verbinding met formule 1 in dieren laat zien dat ze sterke vaatverwijdende eigenschappen bezitten,

0000038

samen met variërende maten van adrenergische β -receptor blokkerende eigenschappen en intrinsieke sympathomimetische werkzaamheid. Geprefereerde leden van de groep hebben een bijzonder gewenste combinatie van de bovenstaand vermelde werkingen en ondergeschikte farmacologische werkingen of een ontbreken daarvan, waardoor ze bijzonder geschikt zijn voor specifieke cardiovasculaire indicaties, bijvoorbeeld het gebruik als antihypertensieve middelen. De bruikbaarheid van de verbindingen met formule 1 kan worden aangetoond in verscheidene diermodellen, met inbegrip van antagonisme van isoproterenol in intraveneus behandelde geanesthetiseerde honden (adrenergische β -receptor werking), de spontane hypertensieve en DOCA zout hypertensieve ratten (antihypertensieve werking), het door angiotensine in stand gehouden ganglion-geblokkeerde ratmodel (vaatverwijdende werking), en in verscheidene andere diermodellen en laboratoriummodellen (zie Deitchman, et al., Journal Pharmacological Methods, 3, 311321, (1980)). Er zijn geen aanwijzingen gevonden van teratogeniciteit of mutageniciteit van de verbindingen met formule 1.

Voor toepassing als antihypertensieve middelen, vaatverwijdende middelen, en/of β -adrenergische blokkerende middelen, omvatten therapeutische werkwijzen volgens de uitvinding een systemische toediening, langs orale of parenterale routes, van een effectieve, niet toxische hoeveelheid van een verbinding met formule 1 of een farmaceutisch aanvaardbaar zuur additiezout daarvan. Met een effectieve hoeveelheid wordt een dosis bedoeld, die de gewenste farmacologische werkzaamheid zoals de bovenstaand vermelde werkingen uitoefent, zonder ontoelaatbare toxische neveneffecten bij toediening aan een zoogdier dat aan een dergelijke behandeling behoefte heeft. De dosering zal variëren met het behandelde levend wezen en de gekozen toedieningsroute, waarbij verwacht wordt dat een bereik van ongeveer 0,1 mcg tot 100 mg/kg lichaamsgewicht van een verbinding met formule 1 of een farmaceutisch aanvaardbaar zuur additiezout daarvan in het algemeen de gewenste therapeutische werking zal verschaffen.

De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen worden bereid door een gepaste algemene werkwijze. Deze werkwijze omvat het koppelen van een Z-gesubstitueerd pyridine met formule 4 met een geschikt W-gesubstitueerd propanol of beginnend propanol tussenproduct met formule 2. Deze algemene werkwijze wordt getoond in schema A op het for-

0403038

muleblad. In deze algemene werkwijze staat D voor waterstof of bij voorkeur fenyl; staat G voor de groep met formule 5; staat Z voor hydroxyl of halogeen, bij voorkeur chloride; staat W voor halogeen bij voorkeur chloride wanneer Z hydroxyl is en voor hydroxyl wanneer Z
5 halogeen is. In het algemeen wordt de hydroxyldragende reactant eerst omgezet in het oxydeanion met een sterke base voordat de reactie wordt uitgevoerd met het halogeendragende tussenprodukt.

In deze werkwijze worden methoden gebruikt die op zichzelf bekend zijn voor de bereiding van 1-(gesubstitueerd amino)-3(hetaryloxy)-2-
10 propanolen, waarvoor verwezen wordt naar de in de aanhef vermelde octrooien en publicaties. De werkwijze omvat een reactie van het gepast gesubstitueerde pyridine met hetzij 1) een [3-(indolylalkyl)oxazolidin-5-yl]methanol (of methylhalogenide) met formule 2a, hetzij 2) een indolylalkylaminopropaandiol of (halogeenpropanol) met formule 2b, het-
15 zij 3) glycidol met formule 2c.

Het tussenprodukt van de reactie van de verbinding met formule 4 en de verbinding met formule 2a wordt in het produkt met formule 1 omgezet door hydrolyse onder zure omstandigheden. Deze hydrolyse wordt gerealiseerd met verdund anergenisch zuur met een concentratie van 0,1
20 tot 1N bij temperaturen van ongeveer 20 tot 100°C. Het produkt met formule 1 kan als vrije base worden gewonnen door neutralisatie van het hydrolysemengsel en verzamelen van het neerslag. Zuuradditiezouten kunnen worden verkregen door het hydrolysemengsel te verdampen of door reactie van de vrije base met zuur. Zuivering wordt gerealiseerd met ge-
25 bruikelijke middelen zoals door herkristallisatie.

De omzetting van het epoxide tussenprodukt, dat resulteert uit de reactie van de verbinding met formule 4 met de verbinding met formule 2c, in het produkt met formule 1 wordt eenvoudigweg uitgevoerd door de epoxyether hetzij als zodanig hetzij in tegenwoordigheid van een reac-
30 tie inert organisch oplosmiddel te verwarmen met een amine met de formule H_2NG zoals wordt getoond. Er is geen katalysator of condensatiemiddel nodig. Geschikte oplosmiddelen omvatten 95% ethanol, maar andere reactie-inerte organische vloeistoffen waarin de reactanten oplosbaar zijn, kunnen worden toegepast. Deze omvatten, zonder daartoe beperkt te
35 zijn, benzeen, tetrahydrofuran, di-butylether, butanol, hexanol, methanol, dimethoxyethaan, ethyleenglycol enz. Geschikte reactietemperaturen

68 27 38

lopen van ongeveer 60 tot ongeveer 200°C.

De ééntraps-procesroute omvat de reactie van de verbinding met formule 4 en de verbinding met de formule 2b en dit is de geprefereerde route voor de synthese van de produkten volgens de uitvinding.

5 Deze werkwijze wordt geïllustreerd door de specifieke reactievergelijking, getoond in schema B, die de geprefereerde synthetische methode als reactie 1 toont.

10 In schema B hebben de symbolen X, Y, R, R¹, R², A, B, en C de in formule 1 gedefinieerde betekenissen. De werkwijze omvat in essentie de verwarming van het geselecteerde gesubstitueerde halogeenpyridine met het gepaste indolylalkylaminopropanol tussenprodukt met formule 2B in tegenwoordigheid van een base, alles in een inerte organische vloeistof onder milde omstandigheden. Standaardsterke basen zoals kaliumtert.butoxyde, kaliumhydroxyde of natriumhydride kunnen worden gebruikt, maar na-
15 triumhydride heeft de voorkeur. Ook kan elk van een aantal inerte organische vloeistoffen als reactiemedium worden gekozen of kan het cyano-pyridine en indolylalkylaminopropanol als zodanig in tegenwoordigheid van de base in reactie worden gebracht. Geschikte oplosmiddelen omvatten, zonder daartoe beperkt te zijn, benzeen, toluen, tetrahydrofuran, di-
20 butylether, dimethoxyethaan enz. Geschikte reactietemperaturen lopen van ongeveer 20 tot 80°C. Toevoeging van een geschikte crown ether zoals 18-crown-6-ether bevordert het reactieproces.

25 Produkten met formule 1 waarin Y en/of C hydroxy voorstellen, worden bereid door splitsing van de corresponderende methoxyvoorloper zoals getoond in schema C, welke reactie wordt aangeduid als reactie 2.

Andere synthetische methoden die leiden tot omzetting in gehydroxy-leerde produkten, bijvoorbeeld hydrogenolyse van benzyloxy voorlopers, zijn aan de chemicus wel bekend en kunnen eveneens in deze gevallen worden toegepast.

30 Vereiste halogeenpyridines zijn in de handel verkrijgbaar of kunnen met standaardmethoden voor hun bereiding zoals beschreven in de literatuur worden bereid. Bereiding van verwante, drievoudige gesubstitueerde pyridines wordt beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.329.351, gepubliceerd 11 mei 1982, ten name van Baldwin et al., waarvan de gehele
35 inhoud hier door verwijzing opgenomen wordt geacht.

De als tussenprodukt verkregen indolylalkylaminopropanolen (formule

84 03 03 8

2b; R staat voor waterstof), die geprefereerde synthese tussenprodukten zijn, worden geschikt bereid door een gepast gesubstitueerd indolylalkylamine met formule 3 te laten reageren met 3-chloro-1,2-propaandiol in onder terugvloei-koeling kokende alcohol die natriumcarbonaat bevat.

- 5 Deze werkwijze wordt in schema D door reactievergelijking 3 geïllustreerd. In dit schema D hebben de symbolen R_1 , R_2 , A, B, en C de in formule 1 gedefinieerde betekenissen.

10 Produkten met formule 1 volgens de onderhavige uitvinding waarin R geen waterstof voorstelt, worden geschikt bereid door het overeenkomstige produkt met formule 1 waarin R waterstof voorstelt, te behandelen met een gepast acyleringsmiddel zoals een acylhalogenide, bijvoorbeeld undecanoylchloride, pivaloylchloride, benzoylchloride, para-methoxybenzoylchloride, of anhydride, bijvoorbeeld azijnzuuranhydride en dergelijke. De reactie wordt geïllustreerd door schema E en aangeduid als reactie 4.

- 15 De indolylalkylamines met formule 3 worden beschreven in de eerdergenoemde octrooien van Kreighbaum et al. en in het artikel in Journal of Medicinal Chemistry, waarvan de inhoud met inbegrip van bepaalde daarin genoemde referenties hierdoor verwijzing opgenomen moet worden geacht. Hoewel deze van referenties voorziene procedures toepas-
- 20 baar zijn op de bereiding van andere indolylalkylamine tussenprodukten die daarin niet specifiek worden vermeld maar als tussenprodukten voor de onderhavige uitvinding vereist zijn, worden ter verdere toelichting representatieve syntheses van verbindingen met formule 3 onderstaand gegeven.

- 25 De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen volgens de conventionele farmaceutische praktijk worden geformuleerd om farmaceutische preparaten te verkrijgen in de vorm van doseringseenheden, welke bijvoorbeeld tabletten, capsules, poeders, granules, emulsies, suspensies en dergelijke omvatten. De vaste preparaten bevattende ac-
- 30 tieve ingrediënt gemengd met niet-toxische farmaceutische excipientia zoals inerte verdunningsmiddelen, bijvoorbeeld calciumcarbonaat, natriumcarbonaat, lactose, calciumfosfaat of natriumfosfaat; granuleringsmiddelen en desintegratiemiddelen bijvoorbeeld mais, zetmeel, of alginezuur; bindmiddelen, bijvoorbeeld zetmeel, gelatine of acacia; en smeermiddelen, bijvoorbeeld magnesiumstearaat, stearinezuur of talk. De tablet-
- 35 ten kunnen zonder bekleding zijn of kunnen volgens bekende technieken

0715030

worden bekleed om desintegratie en absorptie in het maagdarmkanaal tegen te gaan en daardoor een aangehouden werking over langere tijdsperiode te verschaffen.

- Vloeibare preparaten die geschikt zijn voor parenterale toediening
- 5 omvatten oplossingen, suspensies of emulsies van de verbindingen met formule 1. De waterige suspensies van de farmaceutische doseringsvormen van de verbindingen met de formule 1 bevatten de actieve ingrediënt gemengd met een of meer niet-toxische farmaceutische excipientia waarvan bekend is dat ze geschikt zijn voor het maken van waterige suspensies.
- 10 Geschikte excipientia zijn bijvoorbeeld suspendeermiddelen zoals natriumcarboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, natriumalginaat, polyvinylpyrrolidon, gom trafecant, en gom acacia. Geschikte afgiftemiddelen of bevochtigingsmiddelen zijn in de natuur voorkomende fosfatiden bijvoorbeeld lecithine, polyoxyethyleen stearaat.
- 15 Niet waterige suspensies kunnen worden geformuleerd door de actieve ingredienten te suspenderen in een plantaardige olie, bijvoorbeeld olijfolie, sesamololie of cocosolie, of in een minerale olie, bijvoorbeeld vloeibare paraffine. De suspensie kan een verdikkingsmiddel bevatten zoals bijenwas, harde paraffine, of cetylalcohol. Zoet- en smaakstoffen die algemeen in farmaceutische preparaten worden gebruikt kunnen eveneens worden opgenomen zoals saccharine, natriumcyclamaat, suiker en caramelsamenstelling een smakelijk oraal preparaat te verschaffen. De preparaten kunnen ook andere absorptiemiddelen, stabilisatiemiddelen, bevochtigingsmiddelen en buffers bevatten.
- 25 De verbindingen die de uitvinding vormen, hun bereidingswijze en hun biologische werkingen zullen vollediger duidelijk worden uit een beschouwing van de volgende voorbeelden en de conclusies, die slechts ter toelichting dienen en niet beoogd zijn om de uitvinding in omvang te beperken. In de volgende, voor het illustreren van de bovenstaand vermelde syntheses gebruikte voorbeelden worden de temperaturen uitgedrukt
- 30 in °C en zijn de smeltpunten niet gecorrigeerd. De kernmagnetische resonantie (NMR) spectraal eigenschappen verwijzen naar chemische verschuivingen (δ uitgedrukt als delen per miljoen (dpm) versus tetramethylsilaan (TMS) als referentiestandaard. Het voor de verscheidene verschuivingen vermelde relatieve oppervlak in de ^1H NMR spectraalgegevens
- 35 correspondeert met het aantal waterstofatomen van een bepaald functioneel

type in het molecuul. De aard van de verschuivingen wat hun multipliciteit betreft wordt aangegeven als breed singlet (bs), singlet (s), multiplet (m) of doublet (d). Toegepaste afkortingen zijn DMSO-d₆ (deuterodimethylsulfoxide), CDCl₃ (deuteriochloroform) en zijn verder
5 conventioneel. De infrarood-spectrumgegevens (IR) bevatten slechts absorptiegolfgetallen (cm⁻¹) met een functionele groep indentificatiewaarden. De IR-bepalingen werden uitgevoerd met kaliumbromide (KBr) als verdunningsmiddel. De elementair analyses zijn uitgedrukt in gew.%.
Synthese van tussenprodukten.

10 A. Tussenprodukten met formule 3.

Voorbeeld I

3-(2-amino-2-methylpropyl)-6-methoxyindool (R¹ = R² = methyl; A en B = waterstof, C = 6-methoxy)

Aan 15,2 ml van een gekoelde 25%'s waterige oplossing van di-
15 methylamine werden achtereenvolgens onder roeren en voortgezet koelen toegevoegd: 16,9 ml azijnzuur, 7,2 ml 37%'s formaldehyde, 27 ml 95%'s ethanol. De resulterende geroerde oplossing werd met een koelbad op 0-5°C gehouden terwijl 10,0 g, 0,07 mol 6-methoxyindool in porties werd toegevoegd. Dit mengsel werd geroerd en geleidelijk tot 30°C verwarmd in
20 een periode van een half uur en daarna onder roeren gedurende 3 uur op 30°C gehouden. Het reactiemengsel werd daarna tot 10-15°C gekoeld en met 170 ml 2N HCl aangezuurd. Dit zure mengsel werd ontkleurd (Darco G-60), gefiltreerd en het filtraat basisch gemaakt met 245 ml 20% NaOH terwijl gekoeld en geroerd werd. Een resulterend bruinkleurig olieachtig
25 neerslag werd met ether geëxtraheerd, en de extracten werden met water gewassen, boven MgSO₄ gedroogd en geconcentreerd tot 14 g van een bruin olieachtig residu. Het residu werd herkristalliseerd uit isopropylether en hexaan waarbij 9 g (65%) van 6-methoxygramine als een taankleurige vaste stof met een smeltpunt van 88-90°C werd verkregen.

30 Men kookte onder terugvloeiokoeling gedurende 3 tot 5 uur onder een stikstofatmosfeer een mengsel, dat 7,7 g, 0,04 mol 6-methoxygramine, 26,5 g, 0,03 mol 2-nitropropaan en 1,7 g, 0,04 mol NaOH als korrels omvatte. Het reactiemengsel werd tot kamertemperatuur gekoeld, aangezuurd met 10% azijnzuur en geëxtraheerd met ether. De etherextracten werden met
35 water gewassen, boven MgSO₄ gedroogd, en onder verminderde druk tot een residu geconcentreerd. Herkristallisatie van het residu uit isopropylalcohol-water gaf 7,6 g (80%) van 3-(2-methyl-2-nitropropyl)-6-methoxy-

07 05 05 6

indool als een taankleurige vast stof met een smeltpunt van 98-100°C.

De nitropropylindoolverbinding en 4,2 g geactiveerd Raney nikkel werden gecombineerd in 80 ml 95%'s ethanol en onder terugvloeiokoeling gekookt. De verwarming werd beëindigd toen een oplossing welke 7,8 g
5 85% hydrazinehydraat in 8 ml 95%'s ethanol omvatte, druppelsgewijze werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd daarna gedurende 2uur onder terugvloeiokoeling gekookt, gekoeld tot kamertemperatuur en gefiltreerd. Het filtraat werd geconcentreerd tot een overblijvende olie, die langzaam vast werd en herkristalliseerd werd uit ethylacetaat-isopropyl
10 ether waarbij 4,2 g produkt met een smeltpunt van 125-128°C werd verkregen.

Voorbeeld II

2-(2-amino-2-methylpropyl)indool ($R^1 = R^2 = \text{methyl}$; A=B=C=waterstof)

Men roerde gedurende 12-18 uur bij kamertemperatuur onder een
15 stikstofatmosfeer een oplossing die 10,0 g, 0,06 mol indool-2-carbon-
zuur en 20,0 g 0,17 mol thionylchloride in 130 ml droge Et₂O omvatte. Men filtreerde het reactiemengsel en concentreerde het filtraat tot een olieachtig residu dat opgenomen werd in 150 ml droge Et₂O. Deze etheroplossing werd behandeld met 80 ml dimethylamine in 90 ml Et₂O. Het
20 reactiemengsel in ether werd geconcentreerd tot een droge toestand en het residu werd in isopropylalcohol gekristalliseerd. De vaste stof werd geïsoleerd door filtratie waarbij 4,0 g (34%) van het 2-indoolamide produkt met een smeltpunt van 181-183°C werd verkregen.

Het amide werd opgelost in 100 ml THF en deze oplossing werd
25 druppelsgewijze onder een stikstofatmosfeer toegevoegd aan een geroerde suspensie die 3 g lithiaaluminiumhydride in 50 ml THF omvatte. Na twee uur koken onder terugvloeiokoeling werd het reactiemengsel gekoeld en ontleed met een kleine hoeveelheid water en verdunde NaOH oplossing. Dit mengsel werd gefiltreerd en het filtraat werd tot een overblijvende
30 olie geconcentreerd die in absolute ethanol werd opgenomen en behandeld werd met een kleine overmaat dimethylsulfaat. De resulterende alcoholische oplossing werd gedurende 4 uur bij kamertemperatuur geroerd en daarna onder verminderde druk geconcentreerd tot een droge toestand, waarbij als residu het trimethylamine quaternaire zout werd verkregen.

35 Men combineert 3,0 g, 0,01 mol van het ruwe quaternaire zoutprodukt met 2,0 g, 0,05 mol NaOH in de vorm van korrels en 15 ml 2-nitro

0305033

propaan en kookte het mengsel gedurende een uur onder terugvloeikoeling onder een stikstofatmosfeer. Het resulterende donkere dikke mengsel werd gekoeld, verdund met water, aangezuurd met azijnzuur tot een pH van ongeveer 6 en daarna geëxtraheerd met Et₂O. Deze Et₂O extracten werden gecombineerd, gewassen met water, boven MgSO₄ gedroogd en geconcentreerd tot een donker residu dat chromatografisch behandeld werd over een silicakolom en verdund werd met methyleenchloride. Verwijdering van het methyleenchloride en herkristallisatie van het ruwe materiaal uit isopropylalcohol-water gaf 0,4 g van 2-(2-methyl-2-nitropropyl)indool als een cremekleurige vaste stof met een smeltpunt van 102-103°C.

Reductie van dit nitroprodukt met Raney nikkel en hydrazine volgens de in voorbeeld I toegepaste procedure gaf het gewenste indoolalkylamine als een witte vaste stof met een smeltpunt van 130-133°C.

Extra voorbeelden van indoolalkylamines worden getoond in tabel A.

TABEL A

Indoolalkylamine met formule 3

	<u>Voorbeeld</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
	III	Me	H	3-H	Me	H
20	IV	Me	Me	2-Me	H	H
	V	Me	Me	2-H	H	5-Br
	VI	Me	Me	2-H	H	5-OMe
	VII	H	Me	2-H	H	H
	VIII	H	Me	2-Me	Me	5-OPr
25	IX	H	Me	3-Me	Me	5-Br
	X	Me	Me	2-H	H	6-OMe
	XI	Me	H	2-Et	H	4-Cl
	XII	Me	H	2-H	H	7-OMe

30 B. Tussenprodukten met formule 2

Voorbeeld XIII

3-[[2-(3-indolyl)-1,1-dimethylethyl]amino]-1,2-propaandiolhydraat met formule 2b.

Een mengsel van 10,0 g 0,05 mol α,α-dimethyl-β-(3-indolyl)ethaan-amine, 11,3 g, 0,11 mol Na₂CO₃, 7,0 g 0,06 mol 3-chloro-1,2-propaandiol en 250 ml EtOH werd gedurende een nacht al roerend onder terugvloeikoeling gekookt. Na afkoeling werd het mengsel gefiltreerd en onder vermin-

6505038

derde druk geconcentreerd. Het residu werd opgelost in EtOAc, ontkleurd (Darco G-60), en verdampt tot een volume van 100 ml. De oplossing gaf een afzetting van een witte vaste stof die uit EtOAc werd herkristalliseerd waarbij 7,7 g (55%) werd verkregen van een produkt met smeltpunt 5 van 112-114°C. Het materiaal kristalliseerde met 1/5 mol water.

Gebruikmakend van andere tussenprodukten met formule 3 in deze of een soortgelijke procedure konden gemakkelijk verscheidene tussenprodukten met formule 2b worden verkregen.

Synthese van produkten.

10 Voorbeeld XIV

2-[2-hydroxy-3-[[2-(1H-indol-3-yl)-1,1-dimethylethyl]aminolpropoxy]3-pyridinecarbonitrilehydrochloride (Y=H; X=CN; R=H; R¹ en R²=Me; A,B en C=H

Men roerde 3-[[2-(3-indolyl)-1,1-dimethylethyl]amino-1,2-propaandiol (47,3 g, 0,18 mol) en 7,6 g van 57%'s dispersie in olie, 15 0,18 mol natriumhydride in 2,5 l tolueen en verwarmde gedurende 3 uur onder stikstofatmosfeer op 70°C. Het mengsel liet men daarna afkoelen tot kamertemperatuur terwijl geroerd werd, en men voegde achtereenvolgens 0,5 g 18-crown-6 ether, 62,1 g, 0,45 mol K₂CO₃ poeder en 25,0 g, 0,18 mol 2-chloro-3-cyanopyridine aan het geroerde mengsel toe en roerde het geheel 20 daarna gedurende nog eens 42 uur. Concentratie tot een droge toestand gaf een residu dat verdeeld werd over hete H₂O en EtOAc. Na afkoeling tot kamertemperatuur werd de waterlaag afgescheiden, gewassen met extra EtOAc en deze wasvloeistof gecombineerd met de oorspronkelijke EtOAc laag. De EtOAc oplossing werd gedroogd boven MgSO₄ en heet geconcentreerd tot 25 ongeveer de helft van het volume. Na afkoeling sloeg een vaste stof neer en deze werd door filtratie geïsoleerd waarbij ongeveer 41 g (62%) van de ruwe produktbase werd verkregen.

Omzetting van de base in het hydrochloridezout werd gerealiseerd door een oplossing van de base in isopropylalcohol te behandelen 30 met ethanolische HCl. Herkristallisatie van het ruwe hydrochloridezout uit absolute ethanol gaf een witte vaste stof met een smeltpunt van 181-183°C.

Analyse berekend voor C₂₁H₂₄N₄O₂.HCl: C, 62,92; H, 6,29; N, 13,98.

Gevonden: C, 62,85; H, 6,29; N, 14,04.

35 NMR (DMSO-d₆): 1,30 (6, s); 3,20' (4, m); 3,99 (3, m); 6,02 (1, d[4,0 Hz]); 7,30 (6, m); 8,31 (1, dd [2,0, 7,6]); 8,51 (1, dd[2,0, 5,6Hz]);

0505058

8,82 (1, bs); 9,32 (1, bs); 11,27 (1, bs).

IR (KBr): 750, 1110, 1310, 1440, 1460, 1580, 1588, 2230, 2790, 2980 en 3400 cm^{-1} .

Bereiding van het cyclamaatzout.

- 5 Het cyclamaatzout kon worden bereid door de ruwe base zoals bovenstaand bereid (2 g ruwe base) te behandelen met 1 g cycloamzuur in 50 ml methanol. De methanoloplossing werd verwarmd, gefiltreerd en het filtraat werd onder verminderde druk geconcentreerd waarbij een residu werd verkregen dat in 10 ml acetonitrile werd gekristalliseerd. Herkristallisatie van het ruwe zout uit methanol-acetonitrile gaf 2,0 g van een witte vaste stof met een smeltpunt van 172-174°C.

Analyse: Berekend voor $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$:
C, 59,65; H, 6,87; N, 12,89.

Gevonden werd: C, 59,74; H, 6,77; N, 12,82.

15 Voorbeeld XV

4-[2-hydroxy-3-[[2-(1H-indol-3-yl)-1,1-dimethylethyl]aminol]propoxy]-3-pyridinecarbonitrile.

- Gebbruikmakend van de procedure van voorbeeld XIV en van 3-[[2-(3-indolyl)-1,1-dimethylethyl]aminol]-1,2-propaandiol (10,4 g, 0,04 mol)
20 natriumhydride (1,7 g, 0,04 mol), 550 ml toluen, 4-chloro-3-cyanopyridine (5,5 g, 0,04 mol), Cf: Wieland en Biener, Chem.Berichte, 96, blz. 268-274 (1963); 18-crown-6 ether (0,11 g) en anhydriisch K_2CO_3 poeder (13,7 g, 0,1 mol, werd 15 g van een gomachtig materiaal verkregen. De gom werd chromatografisch behandeld op een silicakolom waarbij geëluëerd
25 werd met 90 delen methyleenchloride, 10 delen methanol en 1 deel ammoniumhydroxyde waardoor twee fracties werden verkregen. De tweede te elueren fractie gaf 6,8 g gom welke in ethylacetaat werd gekristalliseerd waarbij 5 g vaste stof met een smeltpunt van 124-126°C werd verkregen. Herkristallisatie van dit materiaal uit ethylacetaat gaf 4,2 g van een
30 witte vaste stof met een smeltpunt van 126-128°C.

Analyse. Berekend voor $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 69,21; H, 6,64; N, 15,38.

Gevonden werd: C, 69,42; H, 6,75; N, 15,65.

- NMR (DMSO-d_6): 1,00 (6, s); 1,55 (1, bs); 2,75 (4, m); 3,90 (1, m);
4,27 (2, m); 5,10 (1, bs); 7,25 (6, m); 8,64 (1, d[6,0 Hz]); 8,78 (1, s)
35 10,82 (1, bs).

IR (KBr): 745, 1010, 1190, 1290, 1315, 1455, 1495, 1520, 1590, 2225, 2970 en 3400 cm^{-1} .

15 03 05 8

Voorbeeld XVI

2-[2-Hydroxy-3-[[2-(1H-indol-3-yl)-1,1-dimethylethyl]amino]propoxy]-3-pyridinecarboxamide.

Gebruikmakend van een procedure als beschreven in voorbeeld IV,
5 werden 3-[[2-(3-indolyl)-1,1-dimethylethyl]amino]-1,2-propaandiol
(10,5 g, 0,04 mol), natriumhydride (1,7 g, 0,04 mol), 400 ml toluen,
2-chloronicotinamide (5,6 g, 0,04 mol), 18-crown-6 ether (0,11g) en an-
hydrisch K_2CO_3 poeder (13,8 g, 0,1 mol) in reactie gebracht waarbij 17 g
van een overblijvende gom werd verkregen. De gom werd chromatografisch
10 behandeld op een silicakolom waarbij geëlueerd werd met 90 delen
methyleenchloride, 10 delen methanol en 1 deel ammoniumhydroxyde. De
fracties die het produkt bevatten werden gecombineerd en geconcentreerd
tot een residu dat gekristalliseerd werd in ethylacetaat waarbij 5,2 g
materiaal met een smeltpunt van 68-72°C werd verkregen. Herkristalisa-
15 tie uit ethylacetaat en drogen in een vacuumoven gaf 4 g van een witte
vaste stof met een smeltpunt van 131-133°C.

Aanlyse. Berekend voor $C_{21}H_{26}N_4O_3$: C, 65,95; H, 6,86; N, 14,65

Gevonden C, 65,80; H, 6,85; N, 14,31.

NMR (DMSO- d_6): 1,03 (6,s); 2,77 (4, m); 3,95 (1, m); 4,46 (2, m);
20 7,20 (6, m); 7,81 (2,bs); 8,30 (2,d [6,1Hz]); 10,85 (1, bs).

IR (KBr): 740, 780, 1100, 1235, 1430, 1460, 1585, 1670, 2970,
3330 en 3470 cm^{-1} .

Voorbeeld XVII

Omzetting van methoxyprodukten in hydroxyprodukten - algemene procedure.

25 Het methoxyprodukt wordt opgelost in methyleenchloride en onder een
stikstofatmosfeer geroerd terwijl het in een ijsbad koud wordt gehouden.
Druppelsgewijze worden 3 equivalenten boortribromide in een methyleen-
chlorideoplossing toegevoegd. Na deze toevoeging wordt het ijsbad ver-
wijderd en laat men het reactiemengsel gedurende 6-8 uur bij kamertem-
30 peratuur roeren. Opnieuw wordt het reactiemengsel met een ijsbad afge-
koeld en wordt overmaat reagens ontleed door overmaat H_2O druppels-
gewijze toe te voegen, waardoor een gomachtig materiaal neerslaat. De
bovenstaande vloeistof wordt gedecanteerd van het gomachtige materiaal
dat met 2 porties water wordt gespoeld. De gom wordt opgelost in heet
35 water, behandeld met geactiveerde kool (Darco) gefiltreerd, het filtraat
gekoeld en basisch gemaakt met ammoniumhydroxyde tot een pH van ongeveer
8. Het resulterende neerslag wordt gefiltreerd, gewassen met water, ge-

8305258

droogd en verder gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel waar-
 bij geëluëerd wordt met CHCl_3 (90 delen)-methanol (10 delen)- NH_4OH
 (1 deel). Concentratie van produkt bevattende fracties geeft een residu
 dat uit ethanol-water wordt herkristalliseerd waarbij zuiver hydroxypro-
 dukt wordt verkregen.

Uitgaande van het gepaste pyridine en indolylalkylamine,
 kunnen extra voorbeelden van produkt met formule 1 worden gesyntheti-
 seerd volgens in hoofdzaak dezelfde procedures als bovenstaand beschre-
 ven. Enkele extra produkten met formule 1 die gesynthetiseerd kunnen wor-
 den, worden in tabel B getoond. G in de formules staat voor de groep met
 formule 5, zoals bepaald wordt door het gekozen tussenprodukt met formu-
 le 3 (vergelijk de voorbeelden 1-12).

TABEL B

15	<u>Voorbeeld</u>	<u>formule</u>	<u>Voorbeeld</u>	<u>formule</u>
	XVIII	12	XXV	19
	IXX	13	XXVI	20
	XX	14	XXVII	21
	XXI	15	XXVIII	22
20	XXII	16	IXXX	23
	XXIII	17	XXX	24
	XXIV	18		

Biologische evaluatie.

Deze biologische tests werden gebruikt om het cardiovascu-
 laire profiel van een aantal verbindingen met formule 1 te peilen als
 vaatverwijdende middelen met een bereik van β -adrenergische blokkerende
 werkzaamheid.

Voorbeeld XXXI

De doeltreffendheid van antihypertensieve middelen, andere
 dan andrenergische β -receptor blokkerende middelen, wordt in het alge-
 meen getaxeerd in de spontane hypertensieve rat. Bloeddrukwaarden worden
 voor proefdieren voor en 24 uur na orale dosis van 50 mg/kg van de test-
 verbindingen vastgesteld; de waargenomen procentuele verandering van de
 hartsnelheid wordt eveneens genoteerd. Een daling van de bloeddruk in

25 26 27 28

het bereik van 19-24 mm Hg wordt 'twijfelachtig' geacht. Aanduidingen van 'actief' en 'inactief' duiden op grotere en kleinere afname dan genoemd bereik.

Voorbeeld XXXII

5 Het door angiotensine in stand gehouden ganglion-geblokkeerde ratmodel wordt gebruikt als onderzoeksproef om de activiteit van de vaatverwijzende component te taxeren. Procentuele veranderingen van de bloeddruk in geanesthetiseerde ratten 30 minuten na intraveneuze toediening worden vastgesteld. De intraveneuze toediening wordt uitgevoerd
10 met 3 mg testverbinding/kg. Activiteit op de grens wordt gedefinieerd als een 15-20% afname van de bloeddruk, gemeten 30 min. na de toediening. Aanduidingen van 'actief' en 'inactief' duiden op grotere en kleinere afnamen dan genoemd bereik.

Voorbeeld XXXIII.

15 Diastolische bloeddruk en een hartsnelheidsresponsies op een vaste beproevingsdosis van isoproterenol worden voor en 15 min. na intraveneuze toediening over een 3 min. interval aan geanesthetiseerde honden van getrapte dosis van de testverbinding verkregen. Een zijtak van een dijarterie en ader wordt met een cannule verbonden om de bloeddruk op te
20 tekenen en om de in zoutoplossing opgeloste geneesmiddelen toe te dienen. De vagie werden bilateraal in het midden-cervicale gebied van de nek doorgesneden en de honden werden mechanisch geventileerd (Harvard respirator) met kamerlucht met een snelheid van 20/min. en een slagvolume van 20 ml/kg. De hartsnelheid werd gevolgd met een cardi tachometer die
25 door de druppels in beweging wordt gebracht. Alle metingen worden opgenomen op een Beckmann R-612 recorder. Het geneesmiddeleffect wordt uitgedrukt in termen van een cumulatieve dosis (microgram/kg) die 50% inhibitie van de isoproterenolresponsie veroorzaakt.

De volgende hierin gebruikte afkortingen hebben de volgende betekenis:
30 Ph staat voor fenylgroep, Pr staat voor een propylgroep, Me staat voor een methylgroep, en Et staat voor een ethylgroep.

Verder is een aanvaardbare conventie in de moderne organische chemie door deze hele beschrijving gebruikt. Voor alkylstructuren komen in korte aanduidingswijze samengevoegde lijnstukken in de plaats van
35 een expliciete notatie van C en H groepen. Zo kan bijvoorbeeld formule 1 ook worden beschreven in de vorm van formule 1a.

0503038

C O N C L U S I E S .

1. Verbinding met formule 1 van het formuleblad, alsmede de zuuradditiezouten daarvan, waarin
X gekozen is uit de groep, bestaande uit -CHO, -CN, -CF₃, -CONR^aR^b,
of -CO₂R^c, waarin R^a en R^b onafhankelijk gekozen worden uit
5 waterstof of R^c, en waarin R^c een lagere alkyl (C₁-C₄), aryl,
of aryl-lagere alkyl kan zijn;
Y een tweede substituent aan de pyridineringsring voorstelt en staat
voor waterstof, halogeen, lagere (C₁-C₄)alkoxy, aryl-lagere
alkoxy, hydroxy, of -COOalkyl waarin alkyl C₁-C₆ alkyl is;
10 de indolylalkylaminopropoxy zijketen gekoppeld is aan de 2- of 4-positie
van de pyridinegroep;
R staat voor waterstof of C(O)L, waarin L gekozen is uit C₁-C₁₀
alkyl, fenyl, of fenalkyl;
R¹, R², A en B onafhankelijk gekozen worden uit waterstof of lage alkyl;
15 C een substituent in de benzoring van indool voorstelt, en gekozen
wordt uit waterstof, halogeen, lagere alkyl, lagere alkoxy, of
hydroxy; en
het indolylsysteem is aangesloten door middel van zijn 2- of 3-positie.
2. Verbinding volgens conclusie 1, waarin de indolylalkylaminopro-
20 poxyzijketen gekoppeld is aan de 2-positie van de pyridinegroep.
3. Verbinding volgens conclusie 1, waarin de indolylring is aangeslo-
ten bij zijn 3-positie.
4. Verbinding volgens conclusie 2 of 3, waarin X cyano of amido is;
Y waterstof is; R waterstof is; R¹ en R² lagere alkyl zijn; A en B
25 waterstof; en C staat voor halogeen, waterstof, hydroxy, alkyl, of
alkoxy.
5. Verbinding volgens conclusie 1, te weten 2-[2-hydroxy-3-[[2-(1H-
indol-3-yl)-1,1-dimethylethyl]amino]propoxy]-3-pyridinecarbonitrile
of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan.
- 30 6. Het cycloamzuur additiezout van de verbinding volgens conclusie 5.
7. Het HCl zuuradditiezout van de verbinding volgens conclusie 5.
8. Verbinding volgens conclusie 1, te weten 4-[2-hydroxy-3-[[2-(1H-
indol-3-yl)1,1-dimethylethyl]amino]propoxy]-3-pyridinecarbonitrile of
een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan.

27 5 3 3 3

9. Verbinding volgens conclusie 1, te weten 2-[2-hydroxy-3-[[2-
1H-indol-3-yl)1,1-dimethylethyl]]amino]propoxy]-3-pyridinecarboxamide
of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan.
10. Werkwijze voor het uitoefenen van een vaatverwijdend effect
5 in een zoogdier, waarbij aan een zoogdier met een toestand waarin thera-
peutisch profijt wordt getrokken uit vaatverwijding, een niet-toxische
werkzame vaatverwijdende dosis van een verbinding volgens conclusie 1
wordt toegediend.
11. Werkwijze voor het behandelen van hypertensie, waarbij aan een
10 zoogdier met hypertensie een niet-toxische anti-hypertensieve werkzame
dosis van een verbinding volgens conclusie 1 wordt toegediend.
12. Farmaceutisch preparaat in de vorm van een doseringseenheid,
geschikt voor systemische toediening aan een zoogdier, welk preparaat
een farmaceutische drager en een hoeveelheid van een verbinding met for-
15 mule 1 volgens conclusie 1 omvat waardoor een effectieve niet-toxische
dosis van 0,1 microgram tot 100 mg/kg lichaamsgewicht van de gastheer
wordt verkregen.
13. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 12, waarin de verbin-
ding met formule 1 de verbinding 2[2-hydroxy-3-[[2-(1H-indol-3-yl)-
20 1,1-dimethylethyl]amino]propoxy]-3-pyridinecarbonitrile of een farma-
ceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan is.
14. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 12, waarin de ver-
binding met formule 1 de verbinding 4-[2-hydroxy-3-[[2-(1H-indol-3-yl)-
1,1-dimethylethyl]amino]propoxy]-3-pyridinecarbonitrile of een farma-
25 ceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan is.
15. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 12, waarin de ver-
binding met formule 1 de verbinding 2-[2-hydroxy-3-[[2-(1H-indol-3-yl)-
1,1-dimethylethyl]amino]propoxy]-3-pyridinecarboxamide of een farma-
ceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan is.
16. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding met formule 1
30 alsmede de zuuradditiezouten daarvan waarin

X gekozen is uit de groep, bestaande uit -CHO, -CN, -CF₃,
-CONR^aR^b, of -CO₂R^c, waarin R^a en R^b onafhankelijk gekozen
worden uit waterstof of R^c, en waarin R^c lagere alkyl (C₁-C₄),
35 aryl of aryl-lagere alkyl kan zijn;

Y een tweede substituent aan de pyridinering voorstelt en staat

6501050

voor waterstof, halogeen, lagere (C_1-C_4)alkoxy, aryl-lagere alkoxy, hydroxy, of COOalkyl waarin alkyl C_1-C_6 alkyl is; de indolylalkylaminopropoxy zijketen gekoppeld is aan de pyridine 2- of 4-positie;

5 R staat voor waterstof of $C(O)L$, waarin L gekozen is uit C_1-C_{10} alkyl, fenyl, of fenalkyl;

R^1, R^2, A en B onafhankelijk gekozen worden uit waterstof of lage alkyl;

C staat voor een substituent in de benzoring van indool en gekozen wordt uit waterstof, halogeen, lagere alkyl, lagere alkoxy, of hydroxy; en

10 het indolylsysteem is aangesloten door middel van zijn 2- of 3-positie, waarbij

(a) een Z-gesubstitueerd pyridine met formule 4, waarin X en Y zoals bovenstaand gedefinieerd zijn en waarin Z hydroxyl of halogeen is, wordt gekoppeld met een W-gesubstitueerd propanol of beginnend propanoltussenprodukt met formule 2, gekozen uit de groep bestaande uit de formules 2a, 2b en 2c, waarin D waterstof of fenyl en bij voorkeur fenyl is; G de groep met de formule 5 voorstelt, waarin R^1, R^2, A, B en C zoals bovenstaand gedefinieerd zijn; waarin W halogeen is en bij voorkeur chloride is wanneer Z hydroxyl voorstelt en

20 waarin W hydroxyl is wanneer Z halogeen is; en
(b) i) wanneer een verbinding met formule 2a in reactie wordt gebracht met een verbinding met formule 4, het produkt daarvan daarna door hydrolyse onder zure omstandigheden wordt omgezet in een verbinding met formule 1;

30 ii) wanneer een verbinding met formule 2c in reactie wordt gebracht met een verbinding met formule 4, een epoxyether wordt gevormd en een verdere trap wordt opgenomen waarbij deze epoxyether hetzij als zodanig hetzij in tegenwoordigheid van een reactie inert organisch oplosmiddel wordt verwarmd met een amine met de formule H_2NG , waarin G zoals bovenstaand gedefinieerd is, teneinde de verbinding met formule 1 te vormen.

35 17. Werkwijze volgens conclusie 16, waarin de verbinding met formule 2b wordt gebruikt, waarin W hydroxyl is, waarin Z halogeen is, en de

0505053

koppeling in trap (a) een verwarming van een verbinding met formule 4 met de verbinding met formule 2b in tegenwoordigheid van een base omvat, alles in een inerte organische vloeistof onder milde omstandigheden.

18. Werkwijze volgens conclusie 16, waarbij de hydrolyse
5 onder zure omstandigheden gebruik maakt van verdund anorganisch zuur met een concentratie van 0,1-1N en temperaturen in het bereik van ongeveer 20-100°C, en waarbij tevens de trap wordt uitgevoerd waarin hetzija) het produkt met formule 1 als vrije base wordt gewonnen door neutralisatie van het hydrolyse mengsel en verzameling van het neerslag, hetzij (b)
10 de zuuradditiezouten daarvan worden gewonnen door het hydrolysemengsel te verdampen of door de vrije base met het zuur te laten reageren.

19. Werkwijze volgens conclusie 16, waarbij Y en/of C in de produkten met formule 1 hydroxy is of zijn, en waarbij de verbinding met formule 2b wordt gebruikt en tevens de trap wordt opgenomen waarin de
15 corresponderende methoxyvoorloper wordt gesplitst door de reactie die aangeduid als reactie 2 in het schema C is getoond.

20. Verbinding met formule 6c alsmede de zuuradditiezouten daarvan waarin:

20 X gekozen is uit de groep bestaande uit -CHO, -CN, -CF₃,
-CONR^aR^b, of -CO₂R^c, waarin R^a en R^b onafhankelijk gekozen worden uit waterstof of R^c en waarin R^c lagere alkyl (C₁-C₄), aryl, of aryl-lagere alkyl kan zijn;

Y een tweede substituent aan de pyridinering voorstelt en staat voor waterstof, halogeen, lagere (C₁-C₄)alkoxy,
25 aryl-lagere alkoxy, hydroxy of -COOalkyl waarin alkyl C₁-C₆ alkyl is en

de indolylalkylaminopropoxy zijketen gekoppeld is aan de pyridine 2- of 4-positie.

21. Verbinding met de formule 6a alsmede de zuuradditiezout
30 daarvan waarin

X gekozen is uit de groep bestaande uit -CHO, -CN, -CF₃,
-CONR^aR^b, of -CO₂R^c, waarin R^a en R^b onafhankelijk gekozen worden uit waterstof of R^c en waarin R^c lagere alkyl (C₁-C₄), aryl, of aryl-lagere alkyl kan zijn;

35 Y een tweede substituent aan de pyridinering voorstelt en staat voor waterstof, halogeen, lagere (C₁-C₄) alkoxy, aryl-lagere alkoxy, hydroxy of -COOalkyl waarin alkyl C₁-C₆ is;

de indolylalkylaminopropoxy zijketen gekoppeld aan de pyridine 2- of 4-positie,

D staat voor waterstof of fenyl en bij voorkeur fenyl is;

G de groep met formule 5 voorstelt waarin R^1, R^2 , A en B

5 onafhankelijk gekozen worden uit waterstof of lagere alkyl;

C staat voor een substituent in de benzoring van indool en gekozen wordt uit waterstof, halogeen, lagere alkyl, lagere alkoxy of hydroxy; en

het indolylsysteem is aangesloten door middel van zijn 2- of 3-positie.

10 22. Werkwijze voor het bereiden van de verbinding volgens conclusie 20, waarbij door een Z-gesubstitueerde pyridine met de formule 4 waarin X en Y zoals in conclusie 20 gedefinieerd zijn en waarin Z hydroxyl of halogeen is, gekoppeld wordt met een W-gesubstitueerd propanol of beginnend propanol tussenprodukt met formule 2a waarin D waterstof of fenyl is en

15 bij voorkeur fenyl is; waarin G de groep met formule 5 voorstelt; waarin R^1, R^2 , A en B onafhankelijk gekozen worden uit waterstof of lagere alkyl;

C staat voor een substituent in de benzoring van indool en gekozen wordt uit waterstof, halogeen, lagere alkyl, lagere alkoxy, of hydroxy; en waarin W halogeen is en

20 bij voorkeur chloride is wanneer Z hydroxyl voorstelt en waarin W hydroxyl is wanneer Z halogeen voorstelt.

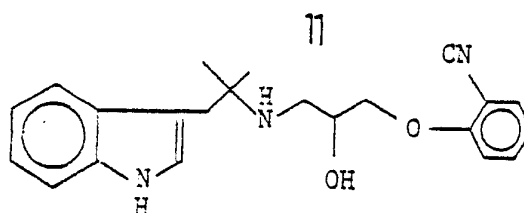
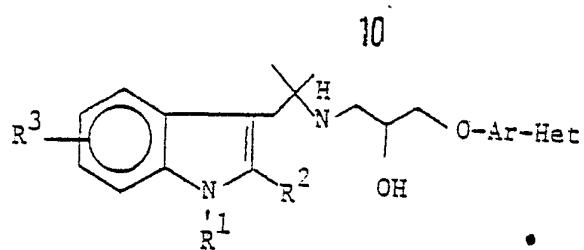
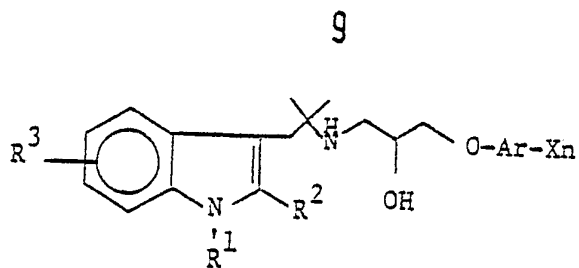
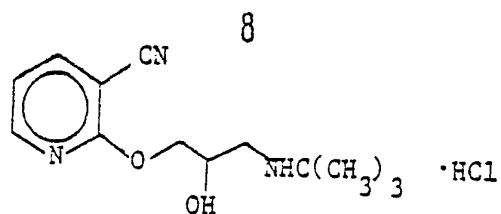
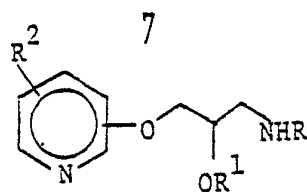
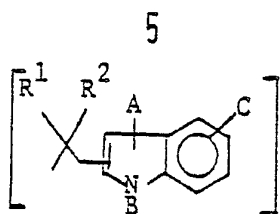
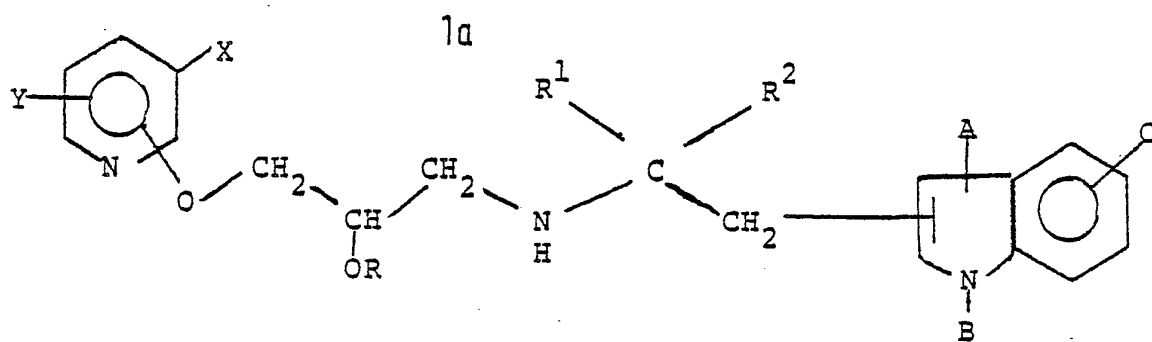
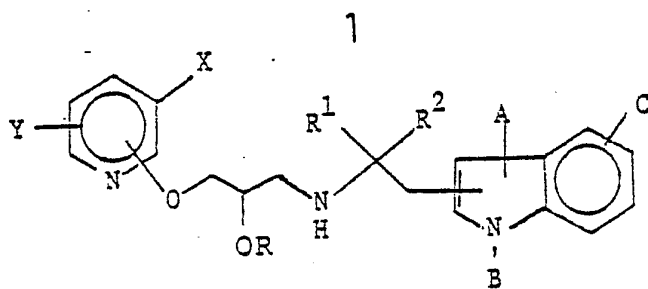
23. Werkwijze voor de bereiding van de verbinding volgens conclusie 21, waarbij een Z-gesubstitueerde pyridine met formule 4 waarin X en Y zijn zoals gedefinieerd in conclusie 21 en waarin Z hydroxyl of halogeen is, wordt gekoppeld met een W-gesubstitueerd propanol of beginnend propanol tussenprodukt met formule 2c waarin W halogeen is en bij voorkeur chloride is wanneer Z hydroxyl voorstelt en waarin W hydroxyl is wanneer Z halogeen is.

24. Verbinding met de formule 2b waarin W een halogeen of hydroxyl-groep is; R waterstof of $C(O)L$ is waarin L gekozen is uit C_1-C_{10} alkyl, fenyl, gesubstitueerd fenyl, of fenalkyl, en waarin G de groep met formule 5 voorstelt waarin R^1, R^2 , A en B onafhankelijk gekozen worden uit waterstof of lage alkyl en waarbij C een substituent in de benzoring van indool voorstelt en gekozen is uit waterstof, halogeen, lagere alkyl, lagere alkoxy, of hydroxy.

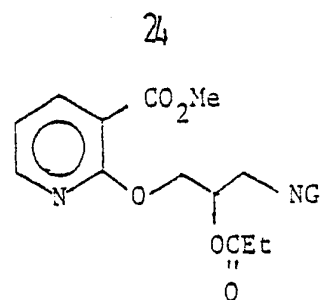
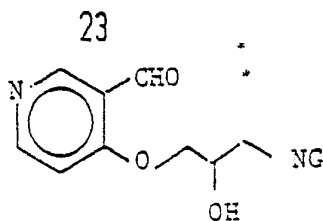
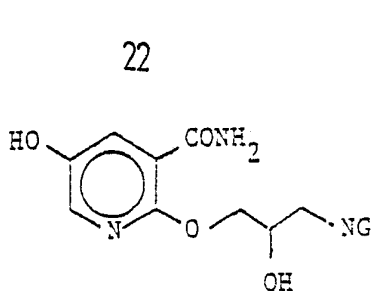
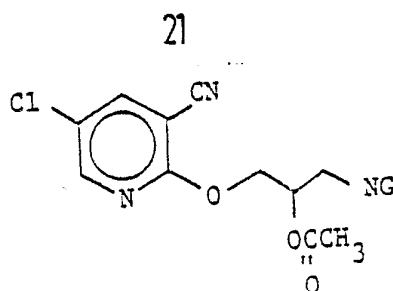
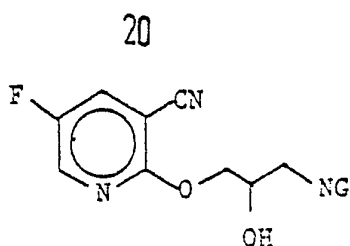
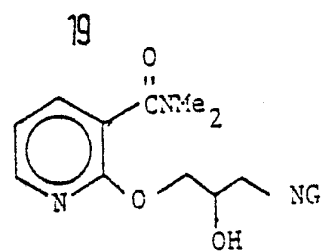
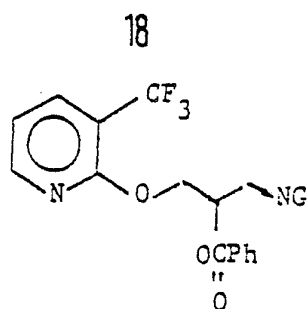
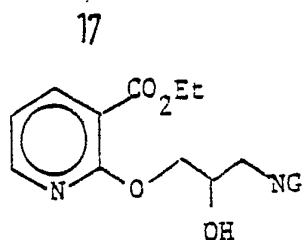
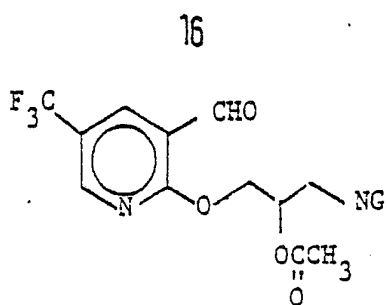
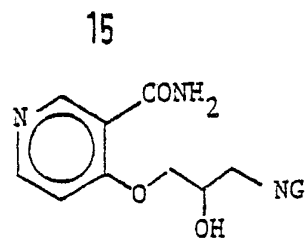
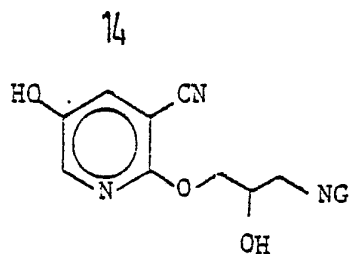
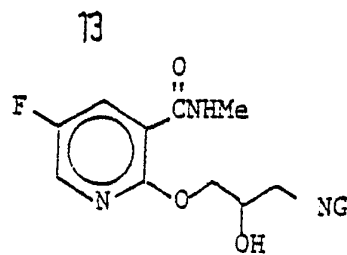
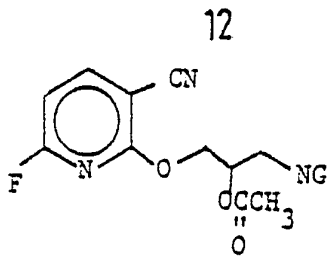
63 25 038

25. Werkwijze voor de bereiding van een verbinding met formule 2b
waarin W een halogeen of hydroxylgroep is; R waterstof of C(O)L voor-
stelt, waarin L gekozen is uit C₁-C₁₀ alkyl, fenyl, gesubstitueerd fenyl,
of fenalkyl; en waarin G de groep met formule 5 is waarin R¹, R², A en
5 B onafhankelijk gekozen worden uit waterstof of lagere alkyl en waarbij
C een substituent in de benzoring van indool voorstelt en gekozen is
uit waterstof, halogeen, lagere alkyl, lagere alkoxy of hydroxy, waarbij
een verbinding met formule 3 waarin A, B en R¹, R² en C zoals bovenstaand
gedefinieerd zijn, in reactie wordt gebracht met 3-chloro-1,2-propaan-
10 diol in onder terugvloeiokoeling kokende alcohol en een base die bij voor-
keur natriumcarbonaat is.

25 25 25 8



8503038



850058

