



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 164899

(51) Int. Cl.⁸ C 07 D 403/04

(83)

(21) Patentsøknad nr. 860429
(22) Inngivelsesdag 07.02.86
(24) Løpedag 07.02.86
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver SYNTHELABO,
58 Rue de la Glacière,
F-75621 Paris Cedex 13,
FR.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreforingsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 11.08.86
(44) Utlegningsdag 20.08.90

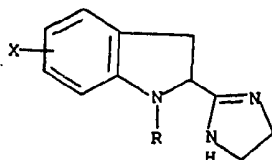
(72) Oppfinner DENIS BIGG, Jouy-en-Joses,
CHRISTIAN MALOIZEL, Meudon,
JACQUES MENIN, Vitry s/Seine,
JEAN MERLY, Fontenay-aux-Roses,
FR.

(74) Fullmektig Siv.ing. Audun Kristensen,
J.K. Thorsens Patentbureau A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 08.02.85, FR, nr. 8501774,
08.02.85, FR, nr. 8501775.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
AKTIVE IMIDAZOLYLINDOLFØRBINDELSER.

(57) Sammendrag Imidazolyl-indolderivater med formel (I)



hvor X står for et hydrogenatom eller halogenatom, alkoksy, alkyl eller allyloksy og R står for rettkjedet eller forgrenet alkyl, cykloalkylalkyl, alkenyl, arylalkyl som kan bære en eller flere substituenten valgt blant halogenatomer og metyl, metoksy og metylendioksy, eller står for et eventuelt substituert fenylradikal,

samt farmasøytisk tålbare syre addisjonssalter derav.

Forbindelsene har terapeutisk virkning, særlig som α_2 -antagonister.

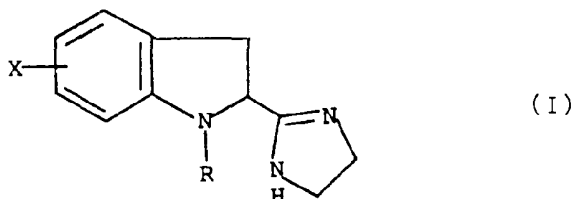
Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

164899

1

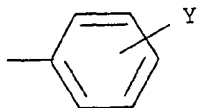
Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formel I, med den generelle formel



eventuelt i form av deres farmasøytisk tålbare salter, hvori

X er i 4-, 5-, 6- eller 7-stillingen og står for et hydrogenatom eller halogenatom, (C₁₋₄)alkoksy, (C₁₋₄)-alkyl eller allyloksy, og

R står for rettkjedet eller forgrenet (C₁₋₆)-alkyl, (C₃₋₆)-cykloalkyl-(C₁₋₄)alkyl, (C₃₋₆)alkenyl, feny(C₁₋₄)alkyl som kan bære en substituent valgt blant halogenatomer, metyl og metoksy eller et eventuelt substituert fenylradikal med formel



hvori Y står for et hydrogenatom, rettkjedet eller forgrenet (C₁₋₆)alkyl eller rettkjedet eller forgrenet (C₁₋₆)alkoksy, og det karakteristiske ved analogifremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er som angitt i patentkravet.

En første rekke av foretrukne forbindelser er forbindelser med formel I hvori X er et kloratom eller fluoratom eller metyl, metoksy eller allyloksy (mer spesielt i 4-, 6 eller 7-stillingen) og R er alkyl, benzyl, allyl eller syklopropylmetyl.

En annen rekke av foretrukne forbindelser med formel I er dem hvori X er et hydrogenatom eller metyl (mer spesielt i 4-stillingen) og R er et fenylradikal som eventuelt er substituert med metyl, etyl, propyl, metoksy, etoksy eller propoksy (mer spesielt i 3- eller 4-stillingen).

164899

2

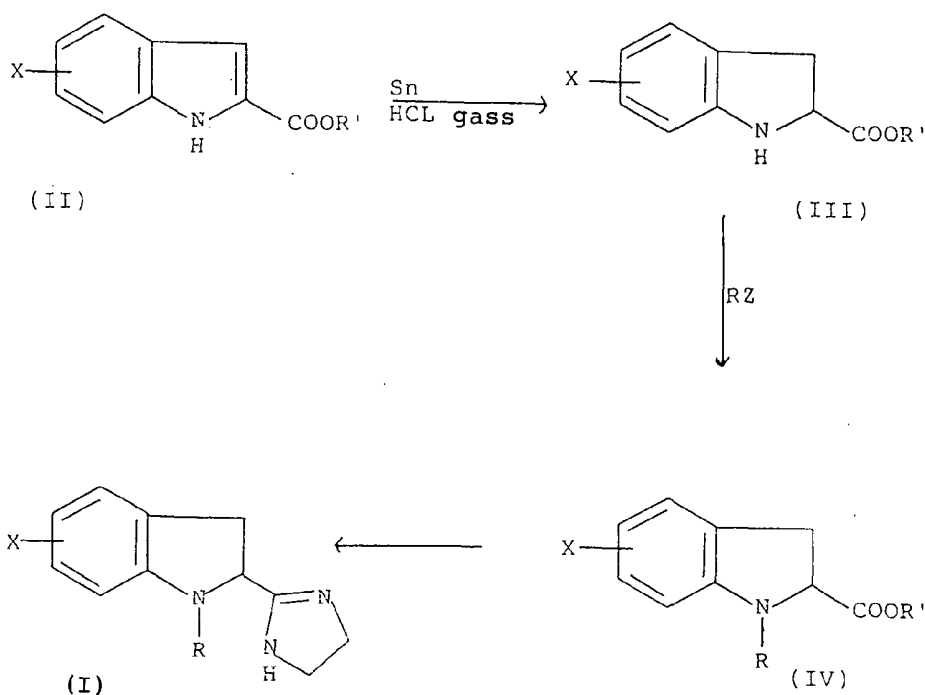
De forbindelser med formel I hvori R står for alkyl, cykloalkylalkyl, alkenyl eller fenylalkyl kan fremstilles i henhold til reaksjonsskjema 1.

Utgangsesterne med formel II er beskrevet i litteraturen. Man hydrogenerer utgangsesteren II hvori R' er (C₁₋₄)alkyl ved hjelp av saltsyregass og tinn.

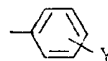
Man omsetter deretter esteren III med en forbindelse RZ (Z er en labil gruppe, spesielt et jodatom eller bromatom) i et løsningsmiddel som aceton, metyletylketon eller dimetylformamid ved vanlig temperatur eller forhøyet temperatur, i nærvær av en base som f.eks. kaliumkarbonat. Reaksjonen kan katalyseres f.eks. ved tilsetning av natriumjodid.

Dannelsen av imidazolinet fra esteren IV gjennomføres ved hjelp av etylendiamin i nærvær av trimetylaluminium.

Reaksjonsskjema 1



Fremstilling av forbindelser I hvor R ikke står for



Forbindelser med formel I hvori R står for et fenylradikal som eventuelt bærer en substituent Y kan fremstilles ved hjelp av reaksjonsskjema 2.

Utgangssyrene V er beskrevet i litteraturen. De omsettes med ammoniakk i nærvær av karbonyldiimidazol for oppnåelse av et amid VI som kan reduseres ved hjelp av flytende ammoniakk og natrium og deretter omdannes det reduserte amid VII til nitrilet VIII ved hjelp av p-toluensulfonylchlorid i nærvær av pyridin, og til slutt omsettes nitrilet VIII med etylendiamin for oppnåelse av forbindelsen I.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen. IR- og NMR-spektra og analyser bekrefter strukturen av forbindelsene.

Eksempel 1

2-(4,5-dihydro-1H-2-imidazolyl)-1-benzyl-4-klor-2,3-dihydro-1H-indol og dens fumarat.

1.1. 4-klor-2,3-dihydro-1H-indol-2-etylkarboksylat.

I en 2 l trehalskolbe som holdes ved -50°C i en blanding av kullsyreis og isopropanol innføres 350 ml etanol og saltsyregass gjennombobles.

Man innfører så 33,0 g (0,148 mol) 4-klor-1H-indol-2-etylkarboksylat hvorefter man tilsetter 105,4 g (0,888 g-atom) tinn på en gang. Reaksjonsblandingen omrøres og man lar den langsomt vende tilbake til vanlig temperatur. Oppløsningen omrøres i 40 timer og behandles med en ammoniakkstrøm. Det dannede bunnfall frafiltreres og renses med alkohol. Alkoholfasen konsentreres og opptas i diklormetan. Etter vasking med vann, tørking og konsentrering oppnås en oransjefarget olje som opptas i cykloheksan. Man oppnår et faststoff med $\text{smp} = 48,5 - 50,5^{\circ}\text{C}$.

1.2. 1-benzyl-4-klor-2,3-dihydro-1H-indol-2-etylkarboksylat.

I en 500 ml kolbe innføres under argon 7,9 g (0,035 mol) av esteren oppnådd under 1.1, videre 7,7 g (0,056 mol) K_2CO_3 og 100 ml dimetylformamid og deretter 7,2 g (0,042 mol)

164899

4

benzylbromid. Reaksjonsblandingen omrøres ved vanlig temperatur i 24 timer. Den helles ut i en blanding av vann og is, ekstraheres med eter, vaskes med vann, tørkes og konsentreres. Man oppnår en olje som renses ved kromatografering på silika ved hjelp av eluerings- blandingen cykloheksan/etylacetat (99/1) og som anvendes som den er i det følgende trinn.

1.3. 2-(4,5-dihydro-1H-2-imidazolyl)-1-benzyl-4-klor-2,3-dihydro-1H-indol og dens fumarat.

Til en oppløsning av 2,9 g (0,0403 mol) trimetylaluminium (16,5 ml av en 25% oppløsning i heksan) i 30 ml toluen, avkjølt til 0°C, tilsettes dråpevis under argon i løpet av 30 min. en oppløsning av 2,46 g (0,0410 mol) etylendiamin i 15 ml toluen.

Reaksjonsblandingen bringes til 50°C og man tilsetter så 5,3 g (0,0168 mol) av esteren oppnådd under 1.2 i oppløsning i 30 ml toluen. Blandingen oppvarmes til 90°C og man avdestillerer heksanet ved å holde blandingen ved tilbakeløpstemperaturen i fire timer. Man hydrolyserer ved tilsetning av vann og avkjøler. Oppløsningen filtreres, renses med CH₂Cl₂, ekstraheres med CH₂Cl₂, vaskes med vann, tørkes og konsentreres. Man oppnår et hvitt faststoff. Den oppnådde forbindelse omdannes til fumarat ved omsetning av 4,6 g (0,0148 mol) av basen i oppløsning i 50 ml etanol og 1,63 g (0,0140 mol) fumarsyre i oppløsning i 100 ml etanol.

Det dannes et hvitt faststoff som etter filtrering og omkrystallisering fra metanol smelter ved 229 - 231°C.

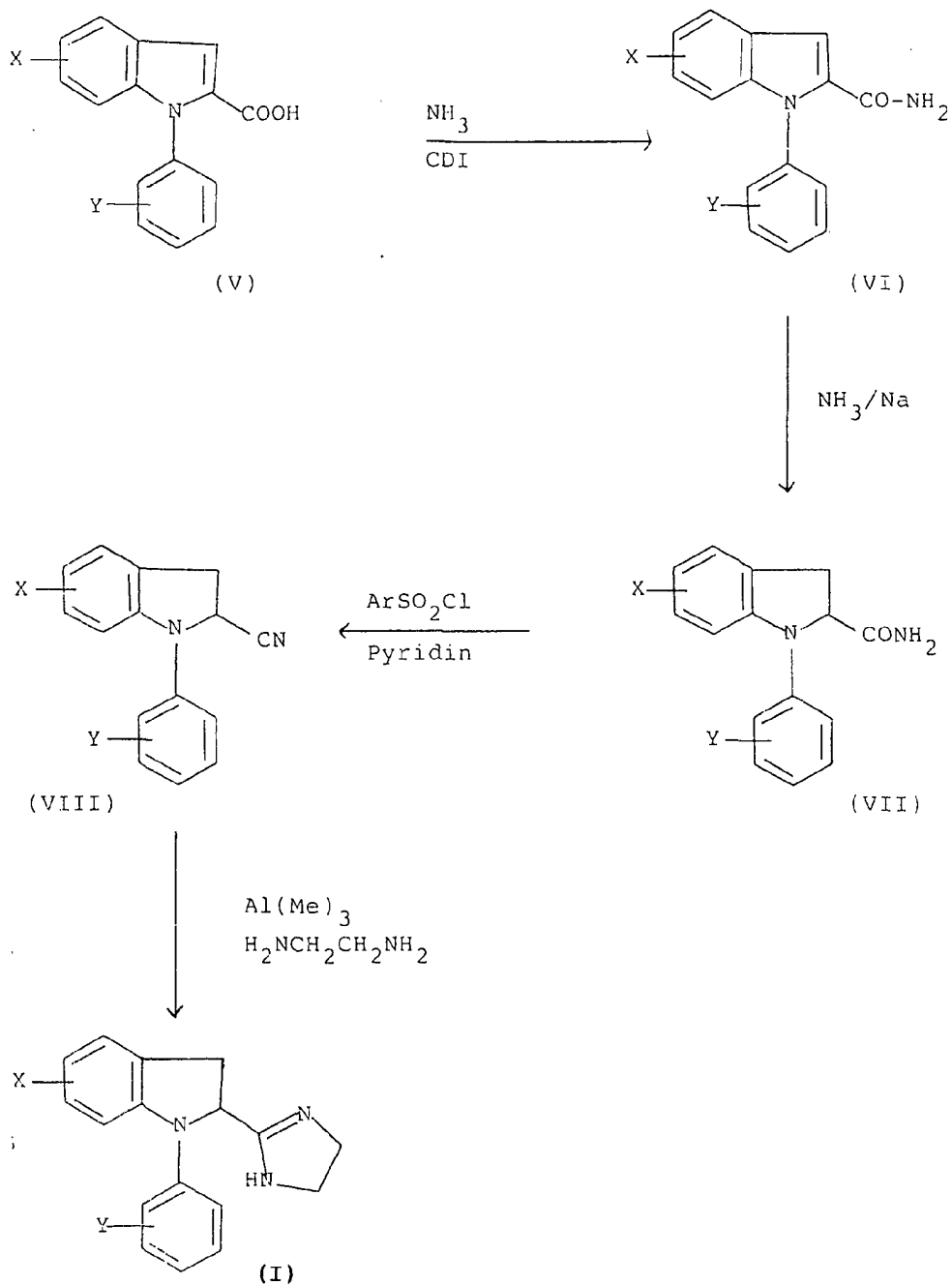
Eksempel 2

2-(4,5-dihydro-1H-2-imidazolyl)-4-metyl-1-fenyl-2,3-dihydro-1H-indol og dens fumarat.

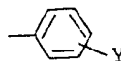
2.1. 4-metyl-1-fenyl-1H-indol-2-karboksamid.

Til en oppløsning av 10,9 g (0,0434 mol) av 4-metyl-1-fenylindol-2-karboksylsyre i 500 ml CH₂Cl₂ tilsettes i porsjoner 10,95 g (0,0675 mol) karbonyldiimidazol.

Reaksjonsskjema 2



Fremstilling av forbindelser I hvor R kan stå for



164899

6

Reaksjonsblandingen omrøres i tre timer ved vanlig temperatur. Den avkjøles deretter i en blanding av vann og is og behandles med en ammoniakkstrøm. Etter gjennombobling med ammoniakk i en time omrøres reaksjonsblandingen ved vanlig temperatur i 22 timer. Blandingen opptas i vann og bunnfallet fjernes. Den organiske fase vaskes, tørkes og konsentreres. Man oppnår et faststoff som omkrystalliseres fra en blanding toluen/etylacetat (1/1). Smp. = 187 - 189°C.

2.2. 4-metyl-1-fenyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-karboksamid.

I en blanding av 100 ml tetrahydrofuran og 200 ml flytende ammoniakk tilsettes 8,6 g (0,0344 mol) av amidet oppnådd under 1 hvoretter man innfører 1,74 g (0,0757 g-atom) natrium i løpet av 15 min. Reaksjonsblandingen omrøres i 30 min. Den hydrolyseres med 100 ml av en oppløsning av NH_4Cl , dekanteres og ekstraheres med etylacetat, vaskes med vann, tørkes og konsentreres.

Etter omkrystallisering fra en blanding toluen/etylacetat (1/2) oppnås et hvitt faststoff. Smp. = 187 - 189°C.

2.3. 4-metyl-1-fenyl-2,3-dihydro-1H-indol-2-karbonitril.

I en 250 ml trehalskolbe innføres 7,0 g (0,0277 mol) av amidet oppnådd under 2 og 9,9 g (0,125 mol) pyridin. Man tilsetter sakte 10,6 g (0,0555 mol) p-toluensulfonylchlorid. Reaksjonsblandingen omrøres i 23 timer ved vanlig temperatur. Den helles ut i en blanding av vann og is, ekstraheres med etere, vaskes med 15% vandig syre og deretter med vann, tørkes og konsentreres i kulden. Den oppnådde olje opptas i cykloheksan. Et hvitt faststoff krystalliserer. Smp. = 98,5 - 100,5°C.

2.4. 2-(4,5-dihydro-1H-2-imidazolyl)-4-metyl-1-fenyl-2,3-dihydro-1H-indol og dets fumarat.

Til en oppløsning av 4,06 g (0,0563 mol) trimetylaluminium (23,0 ml av en 25% oppløsning i heksan) i 50 ml toluen tilsettes dråpevis under argon ved 0 - 5°C i løpet av 30 min. en oppløsning av 3,4 g (0,0569 mol) etylendiamin i 20 ml toluen.

Reaksjonsblandingen bringes til 50°C og man tilsetter 5,5 g

(0,0235 mol) av nitrilet oppnådd under 3 i oppløsning i 50 ml toluen.

Ved avsluttet tilsetning oppvarmes blandingen til 90°C, heksanet avdestilleres og tilbakeløpstemperaturen holdes i ti timer. Blandingen hydrolyseres under avkjøling med 60 ml vann. Den oppnådde oppløsning filtreres og renses med CH₂Cl₂. Den organiske fase dekanteres, vaskes med vann, tørkes og konsentreres.

Man oppnår et hvitt faststoff.

Fumaratet fremstilles ved omsetning mellom 3,55 g (0,0128 mol) base i oppløsning i 100 ml etanol og 1,4 g (0,0122 mol) fumarsyre i oppløsning i 100 ml etanol.

Man oppnår en olje som tritureres med aceton. Faststoffet omkrystalliseres fra isopropylalkohol. Smp. = 199 - 200,5°C.

2-(4,5-dihydro-1H-2-imidazolyl)-1-fenyl-2,3-dihydro-1H-indol med smp. 212,5 - 215°C er også fremstilt ifølge reaksjonsskjema 2.

Den etterfølgende tabell illustrerer strukturer og fysikalske egenskaper av noen av de ved oppfinnelsen fremstillbare forbindelser.

De ved oppfinnelsen fremstillbare forbindelser ble underkastet farmakologiske forsøk som viser deres interessante egenskaper som α_2 -antagonister.

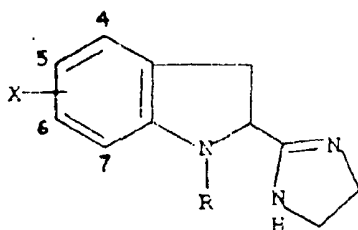
For dette ble forbindelsene undersøkt med testen for potensialitet og selektivitet av antagonistene overfor α_2 -reseptorer in vitro.

Bestemmelsen av verdien pA₂ med hensyn til inhiberende virkninger overfor klonidin, en velkjent α_2 -agonist, ble foretatt på vas deferens fra rotter stimulert med en frekvens på 0,1 Hz i nærvær av 300 nM prazosin og 1 μ m kokain, i henhold til

164899

8

TABELL



Forb.	X	R	Salt eller base (*)	Smp. (°C)
1	4-Cl	benzyl	08	229-231
2	4-Cl	allyl-	08	200-201,5
3	4-Cl	n-propyl	08	179,5-181
4	4-Cl	cyklopro- pymetyl	08	202-203,5
5	4-MeO	benzyl	08	198-199
6	6-F	benzyl	08	174-176
7	6-Me	benzyl	08	159-161
8	6-Me	allyl	08	184-185
9	6-Me	cyklopro- pymetyl	08	178-180
10	4-allyloksy	benzyl	00	154-155
11	4-allyloksy	n-butyl	08	115-117
12	4-allyloksy	n-pentyl	00	102-103
13	5-MeO	benzyl	08	152-154,5
14	5-MeO	etyl	00	130-132
15	5-MeO	isobutyl	00	153-154,5
16	6-allyloksy	benzyl	10	149-152
17	6-n-propyloksy	benzyl	10	161-164
18	4-Me	benzyl	10	201-204
19	4-Me	allyl	10	187-189
20	7-Cl	allyl	10	219-221
21	7-Cl	benzyl	10	209-211
22	7-F	allyl	10	175-177
23	7-F	benzyl	10	104-108

164899

9

TABELL (forts.)

Forb.	X	R	Salt eller base (*)	Smp. (°C)
24	7-F	cyklopropylmetyl	10	212-214
25	4-F	allyl	10	189-192
26	4-F	benzyl	10	187-189
27	4-F	cyklopropylmetyl	10	169-171
28	4-F	n-propyl	10	170-172
29	4-F	n-pentyl	10	173-175
30	4-F	n-heksyl	10	164-166
31	4-Cl	2-Cl-benzyl	10	184
32	4-Cl	2-MeO-benzyl	10	204-206
33	4-Cl	2-F-benzyl	10	192-193
34	4-Cl	4-Me-benzyl	10	258-262
35	4-Cl	2-Me-benzyl	10	214-218
36	H	fenyl	08	212,5-215
37	H	4-Me- fenyl	08	199-201
38	H	3-MeO- fenyl	08	157-160
39	H	4-MeO- fenyl	08	89-93(**)
40	H	3-Me- fenyl	08	174-175
41	4-Me	fenyl	08	199-200,5
42	4-Me	4-MeO- fenyl	00	169,5-171,5
43	H	4-Et- fenyl	08	127-130
44	H	4-EtO- fenyl	08	124-127
45	H	3-EtO- fenyl	08	151-153
46	H	3-PrO- fenyl	08	157-159
47	H	3-Et- fenyl	08	158-161,5
48	H	3-Pr- fenyl	08	135-137
49	5-MeO	fenyl	08	194-196

(*) 00: base

08: fumarat

10: hydroklorid

(**) hemihydrat

164899

10

metoden beskrevet av G.M. Drew (European Journal of Pharmacology, 42, (1977) 123-130).

pA₂ av de ved oppfinnelsen fremstillbare forbindelser er mellom 6 og 11.

De ved oppfinnelsen fremstillbare forbindelser er kraftige α_2 -antagonister som kan anvendes for behandling av depresjon (enten alene eller i forbindelse med et produkt som inhiberer mekanismene med nevronal kaptasjon), behandling av hypotensjon, behandling av postoperativ paralytisk ileum, behandling av astma og fedme, behandling av diabetes og behandling av impotens.

Visse av de ved oppfinnelsen fremstillbare forbindelser er likeledes α_1 -agonister som er interessante som nasale vasokonstrikerende forbindelser.

Enkelte av forbindelsene er substanser som in vitro bevirker kraftig sammentrekning av pulmonararterien fra kanin (et preparat inneholdende bare synaptiske α_1 -reseptorer) i henhold til Starke et al, 1975, Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 291, 55-78.

Nødvendig konsentrasjon av forbindelser (I) for oppnåelse av 50% maksimum kontraksjon (EC 50) er fra 10 μ m til 0,1 μ m.

Forbindelsene er α_1 -reseptoragonister da de kontraksjoner som de induserer i pulmonararteriepreparatet fra kanin antagoniseres av prazosin som er antagonist overfor α_1 -reseptorer.

De kan anvendes innenfor terapien f.eks. som nasale vasokonstriktorer.

De farmasøytiske preparater med α_2 -antagonistvirkning kan anvendes i passende form for oral, rektal eller parenteral tilførsel, f.eks. i form av kapsler, tabletter, granuler,

164899

11

geler eller drikkbare flytende oppløsning, sirupspreparater eller suspensjoner og kan inneholde passende hjelpestoffer.

De farmasøytiske preparater med α_1 -agonistvirkninger kan anvendes for behandling av neseblødninger, og kan være i en hvilken som helst passende form for ekstern eller lokal tilførsel, f.eks. i form av aerosoler eller pulveriserbare oppløsninger og kan inneholde passende hjelpestoffer.

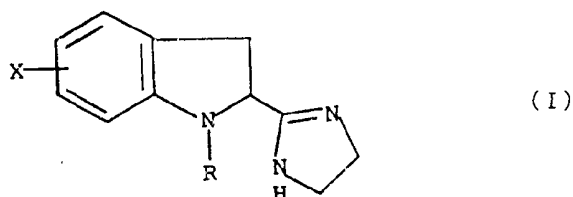
Daglig dose kan være fra 0,1 til 10 mg/kg p.o.

164899

12

PATENTKRAV:

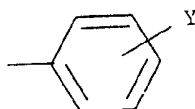
Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formel (I), med den generelle formel



eventuelt i form av deres farmasøytisk tålbare salter, hvori

X er i 4-, 5-, 6- eller 7-stillingen og står for et hydrogenatom eller halogenatom, (C_{1-4}) alkoksy, (C_{1-4}) -alkyl eller allyloksy, og

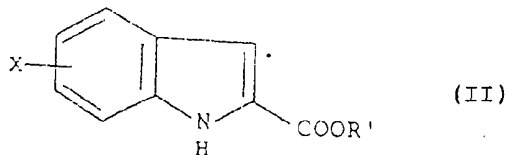
R står for rettkjedet eller forgrenet (C_{1-6}) -alkyl, (C_{3-6}) -cykloalkyl- (C_{1-4}) alkyl, (C_{3-6}) alkenyl, fenyl (C_{1-4}) alkyl som kan bære en substituent valgt blant halogenatomer, metyl og metoksy eller et eventuelt substituert fenylradikal med formel



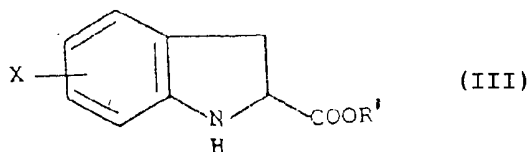
hvori Y står for et hydrogenatom, rettkjedet eller forgrenet (C_{1-6}) alkyl eller rettkjedet eller forgrenet (C_{1-6}) alkoksy.

karakterisert ved at

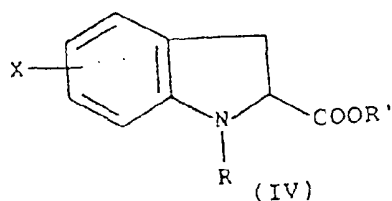
a) en ester med formel (II)



hydrogeneres til esteren med formel (III)

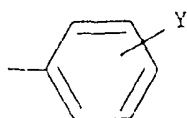


som omsettes med en forbindelse RZ hvori R har den ovennevnte betydning, med unntagelse av at R står for et eventuelt substituert fenylradikal, og Z er en labil gruppe, spesielt et jodatom eller et bromatom, for oppnåelse av forbindelsen (IV)

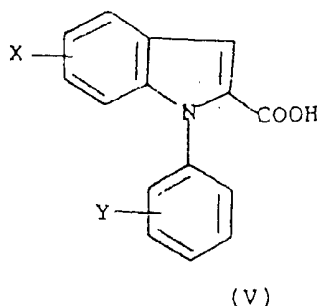


hvori X og R har den ovennevnte betydning og R' er (C₁-4)-alkyl, som omsettes med etylendiamin i nærvær av trimetylaluminium, eller

b) for fremstilling av forbindelser med formel (I),
hvori
X har den ovennevnte betydning, og
R står for et eventuelt substituert fenylradikal med formel



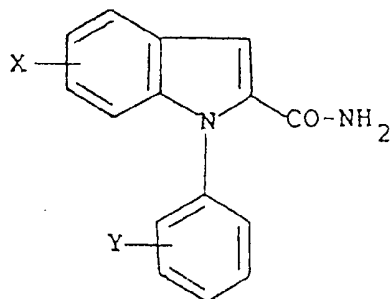
hvori Y har den ovennevnte betydning, omsettes en syre (V)



hvori X og Y har den ovennevnte betydning, med ammoniakk i nærvær av karbonyldiimidazol for oppnåelse av amidet (VI)

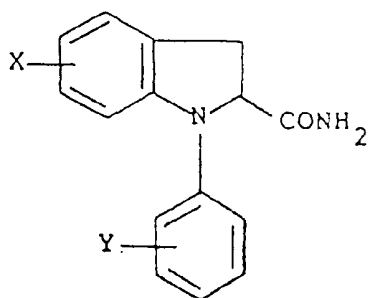
164899

14



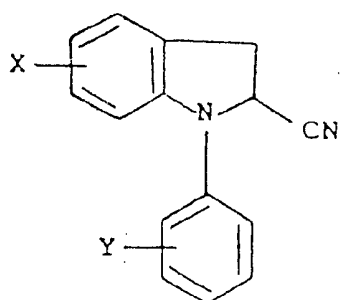
(VI)

hvor X og Y har den ovennevnte betydning, som reduseres ved hjelp av flytende ammoniakk og natrium, hvorefter det oppnådde amid (VII)



(VII)

hvor X og Y har den ovennevnte betydning, omdannes til nitrilet (VIII)



(VIII)

hvor X og Y har den ovennevnte betydning, ved hjelp av p-toluensulfonylchlorid i nærvær av pyridin, og til slutt omsettes det oppnådde nitril (VIII) med etylendiamin for oppnåelse av forbindelsen med formel (I), og om ønsket omsettes en erholdt base (I) med farmasøytisk tålbare syrer for oppnåelse av farmasøytisk tålbare salter.