



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 146237

(51) Int. Cl.³ C 07 D 209/08

(21) Patentsøknad nr. 764097

(22) Inngitt 30.11.76

(24) Løpedag 30.11.76

(41) Alment tilgjengelig fra 10.06.77

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 18.05.82

(30) Prioritet begjært 09.12.75, Danmark, nr. 5553/75

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte til fremstilling av den terapeutisk aktive 4-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-indol.

(71)(73) Søker/Patenthaver A/S DUMEX (DUMEX LTD.),
Prags Boulevard 37,
DK-2300 København S.,
Danmark.

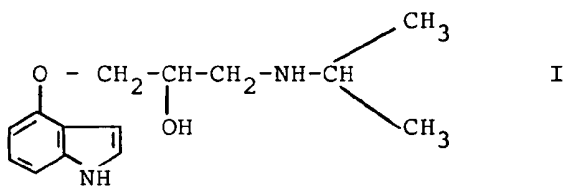
(72) Oppfinner SVEND ÅGE CHRISTENSEN, Helsingør,
DAN JØRGENSEN, Virum,
HJARNE DYRSTING, Virum,
Danmark.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner R.J. Sundberg: "The Chemistry of Indoles", Academic Press 1970, p. 176-177

I de senere år har stoffer med betareseptorblokkerende virkning fått økende klinisk anvendelse. Spesielt interessant er pindolol, som er 4-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-indol med formel I

5



10

Den eneste kjente fremgangsmåte til fremstilling av denne forbindelse er omtalt i dansk patent nr. 117.705. Den i dette patent angitte fremgangsmåte har vesentlige ulemper, idet man nødvendigvis må anvende det vanskelig tilgjengelige utgangsmaterial: 4-hydroksy-indol, som i tillegg også er meget følsomt overfor oksydasjon. En av metodene til fremstilling av derivater av 4-hydroksy-indol er basert på Reisserts indol-syntese. Eksempelvis kan 2-benzyloksy-6-nitro-toluen anvendes som utgangsstoff som omtalt av A. Stoll et al., Helv. Chim.

20

Acta 38, 1463-65 (1955). Det etter denne metode fremstilte indolderivat er imidlertid 4-benzyloksy-indol-2-karboksylysyre, som bare kan dekarboksyleres under drastiske omstendigheter og under anvendelse av katalysator som gir anledning til dannelselse av urent produkt i lavt utbytte. Videre skal benzylgruppen i 4-stilling fjernes ved en katalytisk debenzylering under anvendelse av hydrogen. Det vil nå være

25

nærliggende å forsøke den analoge reaksjonsfølge, hvor benzylgruppen i 2-benzyloksy-6-nitro-toluen er erstattet med den kjente sidekjede i pindolol: 3-isopropylamino-2-hydroksypropan. Dette kan imidlertid ikke realiseres, idet forsøk på å kondensere dette nitro-toluenderivat med oksalester i nærvær av kaliumetanolat bare gir tjæreaktige produkter.

30

Selv om denne reaksjon vil lykkes kunne det antas at den i siste trinn nødvendige dekarboksylering av indol-2-karboksylysyrederivatet ville gi lignende destruksjonsprodukter på grunn av den labile sidekjede i 4-stillingen.

35

Den reduktive cyclisering av 2-nitro-benzylketoner og cyanider er omtalt i "The Chemistry of Indoles" av Richard J. Sundberg, Academic Press 1970, New York og London, s. 176 og 177.

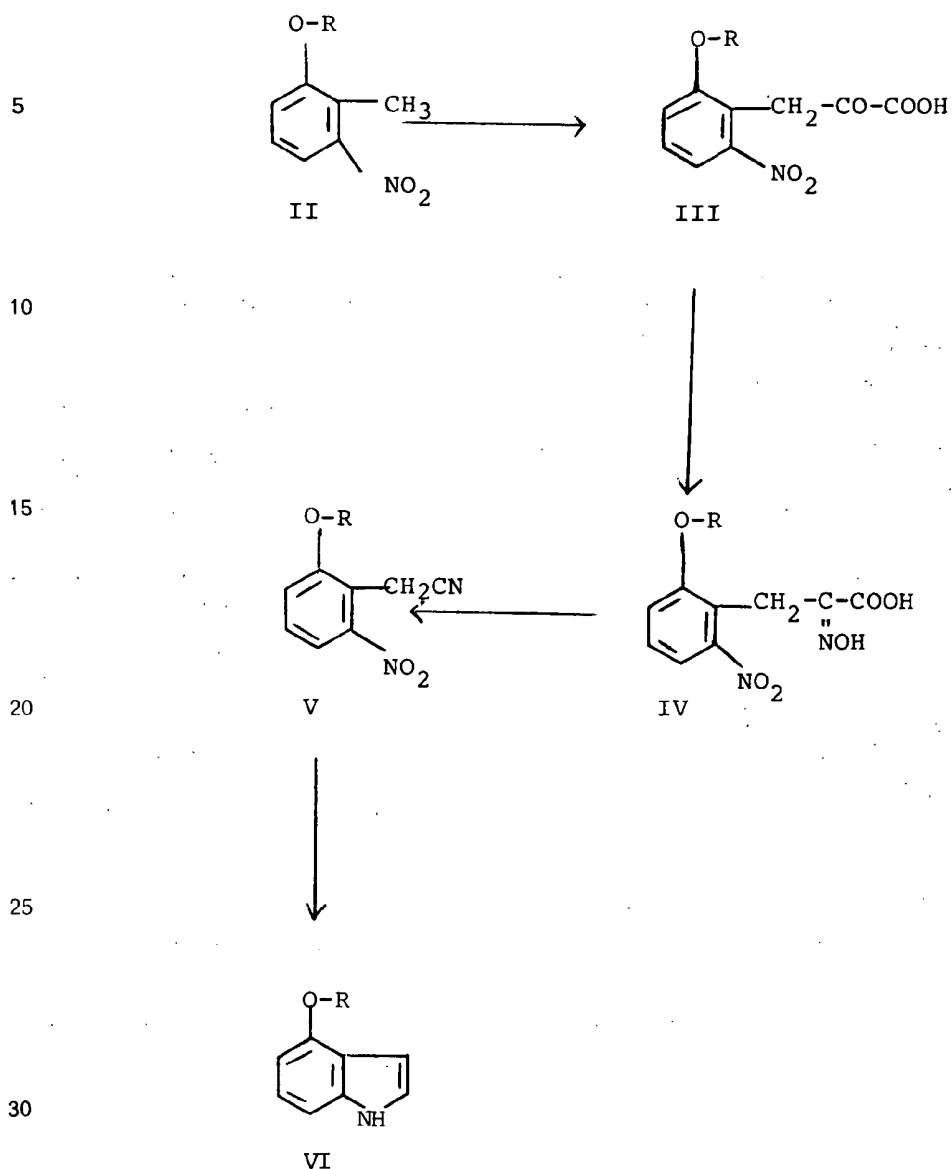
- 5 Den kjemiske eller katalytiske reduksjon av et o-nitro-benzylketon fører til et o-aminobenzylketon som deretter kan cycliseres og aromatiseres ved dehydratasjon til et indol.

10 Dette mønster benyttes i et antall indolsynteser. Det mest anvendte er Reissert-prosedyren som omfatter basekatalysert kondensasjon av et o-nitrotoluen-derivat med en oksalatester etterfulgt av reduktiv cyclisering til et indol-2-karboksylsyrederivat.

- 15 Imidlertid er det ikke tidligere omtalt noen syntesemetode som gir en praktisk syntese av pindolol som er egnet til utførelse i teknisk målestokk. Oppgaven ifølge oppfinnelsen var å finne en ny syntesemetode som helt unngikk anvendelsen av 4-hydroksyindol og denne løsning består i en kombinasjons-
20 oppfinnelse.

Det har ifølge oppfinnelsen vist seg at man kan unngå den utbytteødeleggende dekarboksylering av indol-2-karboksylsyrederivatet ved, istedenfor den vanlige reduktive ringslutning
25 av det primært fremkomne pyrodruesyrederivat til indol-2-karboksylsyre, å omdanne dette pyrodruesyrederivat (III) til det tilsvarende oksim (IV) ved tilsetning av hydroksylamin. Dette oksim kan lett dekarboksyleres ved reaksjon med eddiksyreanhydrid, hvorved det dannes et acetonitrilderivat (V),
30 som ved katalytisk hydrogenering lett danner et indolderivat (VI) etter følgende skjema:

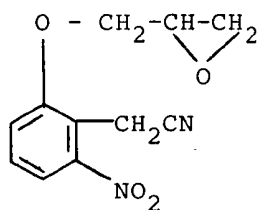
146237



Det har nå overraskende vist seg at 2-allyloksy-6-nitrotoluen
 (R = allyl i formel II) lett kondenseres med oksalestere under
 35 nærvær av kaliumetanolat. Det dannede pyrodruesyrederivat
 (R = allyl i formel III) omdannes lett i gode utbytter til 2-
 allyloksy-6-nitro-fenylacetonitril (R = allyl i formel IV)
 etter ovenstående reaksjonsskjema.

Det har videre overraskende vist seg at sistnevnte allylderivat lett lar seg omdanne til den tilsvarende epoksyforbindelse ved selektiv oksydasjon med metaklor-perbenzoesyre under spesielt milde betingelser. Epoksyforbindelsen har følgende formel:

5

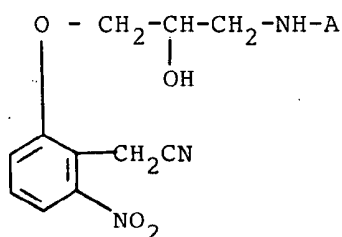


VII

10

Denne epoksyforbindelse kan derpå reagere med et økende amin på i og for seg kjent måte til en aminoalkohol med følgende sammensetning:

15



VIII

20

Foretrukne aminer A-NH₂ kan være isopropylamin, tert. butylamin og 3,4-dimetoksyfenetylamin.

25

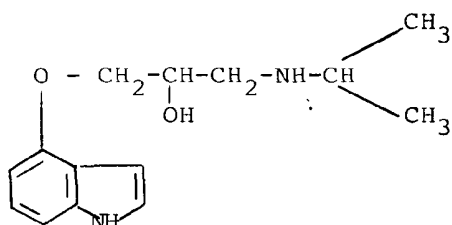
Det har nå endelig overraskende vist seg at disse aminoalkoholer med formel VIII ved reduksjon (spesielt katalytisk hydrogenering) lett ringsluttet til de ønskede indolforbindelser, f.eks. pindolol med formel I, uten at den reaktive aminoalkohol interfererer med reaksjonens mellomtrinn.

30

Oppfinnelsen vedrører altså en fremgangsmåte til fremstilling av den terapeutisk aktive 4-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-indol med formel I

35

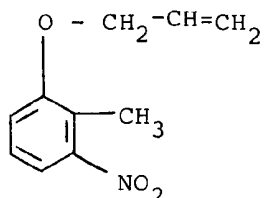
5



I

idet fremgangsmåten er karakterisert ved at
2-allyloksy-6-nitrotoluen med formel II

10

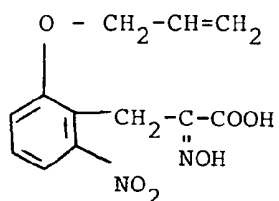


II

15

kondenseres med oksalester for dannelselse av et pyrodruesyre-
derivat som ved tilsetning av hydroksylamin omdannes til et
oksim med formel IV

20

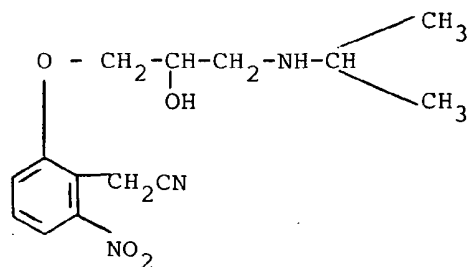


IV

25

som ved behandling med eddiksyreanhydrid omdannes til en
nitrilforbindelse som deretter ved en epoksyderingsreaksjon
og etterfølgende behandling med isopropylamin omdannes til
et acetonitrilderivat med formel V

30



35

146257

6

som ved katalytisk hydrogenering overføres til indolforbindelsen med formel I.

Oppfinnelsen skal forklares nærmere ved hjelp av følgende
5 eksempel:

Eksempel

Fremstilling av 2-allyloksy-6-nitro-fenyl-pyrodruesyreoksim

10 Til en oppløsning av 31,2 g kalium i 140 ml tørr etanol og 640 ml tørr eter tildryppes ved en temperatur på ca. 5°C en blanding av 78 g 2-allyloksy-6-nitro-toluen (nydestillert), 120 ml destillert oksalester og 200 ml tørr toluen. Når alt er tilsatt, omrøres blandingen i 3 døgn ved ca. 20°C og inn-
15 dampes derpå til tørrhet i vakuum. Residuet oppløses derpå i 1 liter 1 N natriumhydroksyd og 300 ml metylenklorid. Blandingen behandles med 20 g aktivt kull i 1 time og frasuges på "Celite". Filterkaken utvaskes godt med vann tilsatt litt 1 N natriumhydroksyd. Metylenkloridfasen fraskilles, og vann-
20 fasen (som er basisk) utrustes ytterligere to ganger med 100 ml metylenklorid. Den samlede vannfase behandles eventuelt en gang til med 10 g aktivt kull og filtreres. Til filtratet tilsettes derpå en oppløsning av 30 g hydroksylaminhydroklorid oppløst i 100 ml vann. Oppløsningen omrøres i 3 timer ved
25 20°C og tilsettes derpå forsiktig $\frac{1}{2}$ -konsentrert saltsyre under god omrøring til pH ca. 1. Blandingen omrøres i 6 timer, avkjøles derpå til ca. 2-5°C under omrøring. Frasuges og tørkes ved 50°C.

Utbytte: 87 g (77,5%)
30 Smeltepunkt: 157,3 å 159,4°C.

Fremstilling av 2-allyloksy-6-nitro-fenyl-acetonitril

25 g oksim fremstilt som ovenfor oppløses i en blanding av 60 ml tørr benzen og 30 ml eddiksyreanhydrid. Meget hurtig
35 vil temperaturen øke til ca. 50°C, og etter ca. to timer fås en homogen oppløsning som omrøres natten over. Oppløsningen inndampes til tørrhet i vakuum ved maksimalt 80°C og oppløses

i litt toluen. Ved tilsetning av petroleter utkrystalliseres nitrilet.

Utbytte: 19 g (97,5%) olje, som ved energisk behandling smelter ved ca. 38-39°C.

5

Fremstilling av 2-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-6-nitro-fenylacetonitril, meta-klor-benzosyresalt-----

18 g rånitrid fremstilt som ovenfor oppløses i 150 ml tørr metylenklorid. Under god omrøring tilsettes 18 g metaklor-penbenzozyre i løpet av en halv time. Oppløsningen omrøres natten over i 16 timer og tilbakeløpskokes derpå i to timer, nedkjøles til 5°C i 2 timer og frasuges. De frasugede krystaller er ren metaklor-benzosyre. Metylenkloridoppløsningen inndampes til tørrhet i vakuum og residuet tilbakeløpskokes med 100 ml tørr, ren isopropylamin i 24 timer, inndampes til tørrhet i vakuum igjen og residuet opprøres derpå med 100 ml tørr isopropanol, frasuges, vaskes med isopropanol og tørkes ved 50°C.

Utbytte: 23,0 g rent stoff

Smeltepunkt: 163-166°C

20

Fremstilling av 4-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-indol

4,5 g fremstilt som ovenfor oppløses i 75 ml tørr dioksan og tilsettes 2 g 5% palladium/kull. Blandingen hydrogeneres ved 75 atmosfærers trykk og 60°C i 24 timer, nedkjøles til 20°C og filtreres. Filtratet inndampes derpå til tørrhet i vakuum, og residuet oppløses i metylenklorid. Metylenkloridoppløsningen utrustes derpå med 0,2 N NaOH, tørkes over MgSO₄, filtreres og inndampes til tørrhet i vakuum.

30

Utbyttet er nesten kvantitativt. En omkrystallisering fra etanol gir et smeltepunkt på 172°C.

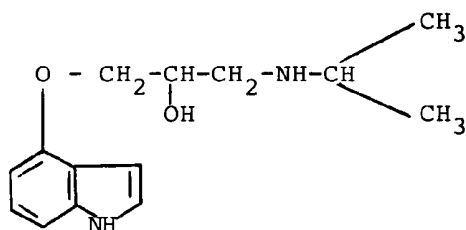
35

146237

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte til fremstilling av den terapeutisk aktive
4-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)-indol med formel I

5

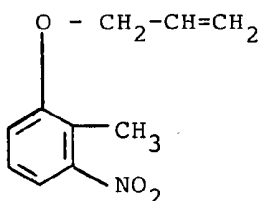


I

10

karakterisert ved at
2-allyloksy-6-nitrotoluen med formel II

15

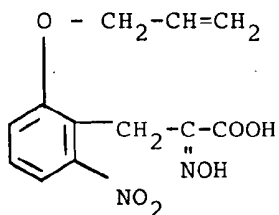


II

20

kondenseres med oksalester for dannelselse av et pyrodruesyre-
derivat som ved tilsetning av hydroksylamin omdannes til et
oksim med formel IV

25



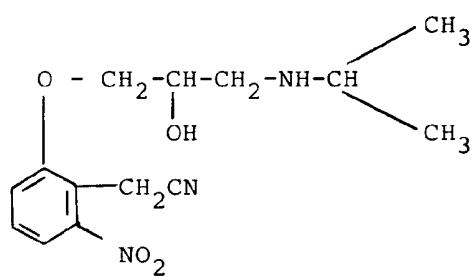
IV

30

som ved behandling med eddiksyreanhydrid omdannes til en
nitrilforbindelse som deretter ved en epoksyderingsreaksjon
og etterfølgende behandling med isopropylamin omdannes til
et acetonitrilderivat med formel V

35

5



10

som ved katalytisk hydrogenering overføres til indolforbindelsen med formel I.

15

20

25

30

35