



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199605

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 14 11 75

(21) (PV 6460-76)

(32) (31) 33) Právo přednosti od 16 11 74

(P 24 54 406.7), od 26 02 75

(P 25 08 251.3) a od 27 06 75

(P 25 28 771.2)

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 31 10 79

(45) Vydáno 15 07 83

(51) Int. Cl.³

C 07 D 209/08

C 07 D 209/12

A 61 K 31/40

(72)

Autor vynálezu

KAMPE WOLFGANG dr., HEDDESHEIM, STACH KURT dr. ing.,
THIEL MAX dr., MANNHEIM, BARTSCH WOLFGANG dr., VIERNHEIM,
DIETMANN KARL dr., ROESCH EGON dr., MANNHEIM
a SCHAUMANN WOLFGANG prof. dr., HEIDELBERG (NSR)

(73)

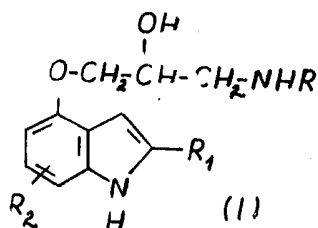
Majitel patentu

BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, MANNHEIM (NSR)

(54) Způsob výroby derivátů 4-(2-hydroxy-3-aminopropoxy)indolu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 4-(2-hydroxy-3-aminopropoxy)indolu, obecného vzorce I



ve kterém

R znamená alkylmerkaptalkylovou skupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 6 atomů uhlíku,

R₁ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, pivaloyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyalkylovou skupinu obsahující v alkoxylové i alkylové části vždy 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarboxylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu nebo zbytek

—CONR₃R₄,

kde každý ze symbolů R₃ a R₄, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a

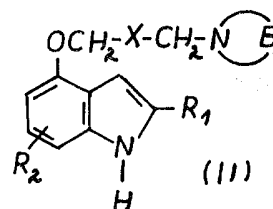
2

R₂ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu obsahující v alkoxylové i alkylové části vždy 1 až 6 atomů uhlíku, pivaloyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo, v případě, představuje-li R₁ shora definovanou pivaloyloxyalkylovou skupinu, znamená R₂ rovněž atom vodíku,

a jejich farmakologicky snášitelných solí.

Nové sloučeniny podle vynálezu a jejich farmakologicky snášitelné soli blokují adrenergní β-receptory a hodí se tudíž k léčbě nebo profylaxi chorob srdce a oběhového systému.

Nové sloučeniny se podle vynálezu připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce II



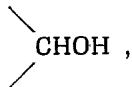
ve kterém

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam,

B představuje alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a
X znamená skupinu



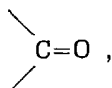
nebo



nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



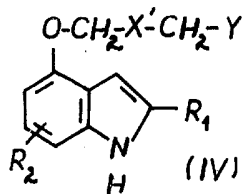
ve kterém R_5 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, v případě, že R_5 znamená atom vodíku, se získaná sloučenina dodatečně alkyluje na atomu síry, v případě, že X představuje skupinu



se získaná sloučenina dodatečně redukuje a v takto získaných sloučeninách obecného vzorce I se popřípadě určitý substituent R_1 v rámci shora uvedené definice významu symbolu R_1 dodatečně převede zmýdelněním, esterifikací, reesterifikací, acylací nebo alkylací na jiný substituent R_1 , načež se takto získané sloučeniny obecného vzorce I popřípadě převedou na své farmakologicky snášitelné soli.

Alkylové, alkylenové a alkoxylové skupiny ve význam symbolů R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a B obsahují s výhodou 1 až 5 atomů uhlíku a mohou být přímé nebo rozvětvené, přičemž alkylové a alkylenové zbytky ve významu symbolů R, R_5 a B jsou s výhodou rozvětvené.

Výchozí látky obecného vzorce II se získají například reakcí sloučenin obecného vzorce IV

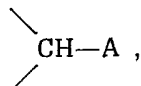


ve kterém

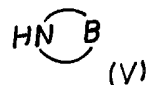
R_1 a R_2 mají shora uvedený význam,
 X' znamená skupinu



nebo



kde A znamená hydroxylovou skupinu nebo společně s Y představuje atom kyslíku, a
Y znamená reaktivní kyselinový zbytek, se sloučeninami obecného vzorce V



ve kterém

B má shora uvedený význam.

Reakce podle vynálezu se účelně provádí v organických rozpouštědlech inertních za reakčních podmínek, například v toluenu, dioxanu, ethylenglykoldimethyletheru, ethanolu, n-butanolu nebo dimethylformamidu, popřípadě v přítomnosti činidel vázajících kyselinu. Reakci lze však uskutečnit i tak, že se po smísení reakčních komponent nechá směs stát při teplotě místnosti nebo za záhřevu.

Shora zmíněná alkylace na síře v případě, že R_5 v obecném vzorci III představuje atom vodíku, se účelně provádí rovněž v rozpouštědlech shora uvedeného typu za vyloučení přístupu kyslíku, pomocí obvyklých S-alkylačních činidel.

Případná redukce seskupení



se provádí působením natriumborohydridu nebo katalytickou hydrogenací v přítomnosti katalyzátorů na bázi ušlechtilých kovů.

Případně prováděné dodatečné přeměny zbytku R_1 na jiný zbytek R_1 je možno uskutečnit běžným způsobem zmýdelněním, esterifikací, reesterifikací, acylací nebo alkylací. Tak například je možno sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená alkoxykarbonylovou skupinu, zmýdelnit na odpovídající karboxylovou kyselinu obecného vzorce I, v němž R_1 znamená karboxylovou skupinu. Toto zmýdelnění se provádí obvyklým způsobem, výhodně ve zředěném roztoku hydroxidu alkalického kovu.

Sloučeniny obecného vzorce I se na své farmakologicky nezávadné soli převádějí s výhodou v organickém rozpouštědle působením ekvivalentního množství anorganické nebo organické kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, fosforečné, sírové, octové, citrónové, maleinové nebo benzoové.

K přípravě léčiv se sloučeniny obecného vzorce I o sobě známým způsobem mísí s vhodnými farmaceutickými nosnými látkami, aromatickými přísadami, chuťovými přísadami a barvivy a zpracovávají se například na tablety nebo dražé, nebo se za přídatku odpovídajících pomocných látek suspendují nebo rozpouštějí ve vodě nebo v oleji, například v olivovém oleji.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli je možno aplikovat v kapalně ne-

bo pevné formě enterálně nebo parenterálně. Jako vhodné prostředí pro přípravu injekcí přichází s výhodou v úvahu voda, která obsahuje přísady obvykle přidávané k injekčním roztokům, jako stabilizační činidla, látky usnadňující rozpouštění nebo pufry. Takovými přísadami jsou například vinné a citrátové pufry, ethanol, komplexotvorné látky (jako ethylendiamintetraoctová kyselina a její netoxické soli) a k regulaci viskozity vysokomolekulární polymery (jako kapalný polyethylenoxid). Pevnými nosnými látkami jsou například škroby, laktóza, mannit, methylcelulóza, mastek, vysocedisperzní kyseliny křemičité, mastné kyseliny s vyšší molekulovou hmotností (jako kyselina stearová), želatina, agar-agar, fosforečnan vápenatý, stearat hořečnatý, zvířecí a rostlinné tuky a pevné vysokomolekulární polymery (jako polyethylenglykoly). Preparáty vhodné k orální aplikaci mohou obsahovat popřípadě chuťové přísady a sladidla.

Vynález blíže objasňují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]indol

Směs 1,9 g 4-(2,3-epoxypropoxy)indolu a 5 ml 2,2-dimethylaziridinu se míchá nejprve přes noc při teplotě místnosti a pak ještě 4 hodiny při teplotě 40 až 50 °C. Nadbytek 2,2-dimethylaziridinu se odpaří ve vakuu a zbytek se vyjme 15 ml isopropanolu. Tento roztok se za chlazení na 0 až 5 °C pozvolna přidá k cca 15 ml isopropanolu nasyceného při teplotě 0 °C methylmerkaptanem. Zhruba po dvacetihodinovém stání při teplotě místnosti se nadbytek methylmerkaptanu odstraní profoukáním směsi dusíkem, k isopropanolickému roztoku se přidá 1,3 g kyseliny benzoové a výsledný roztok se zředí 100 ml etheru. Po odsátí a vysušení vyloučené sraženiny se získá 2,9 g produktu o teplotě tání 155–157 °C. Částečným zahuštěním matečných louhů se získá 0,8 g druhého krystalizátu o teplotě tání 155 až 156 °C. Celkem se získá 3,7 g (86 % teorie) 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylaminopropoxy)indolu.

Příprava benzoátu

3,1 g (0,01 molu) 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]indolu se rozpustí v 50 ml ethylacetátu a k roztoku se přidá ekvivalentní množství kyseliny benzoové rozpuštěné v malém množství ethylacetátu. Pomalu se vylučující sraženina se po chvíli odsaje a vysuší. Získá se 4,0 g (93 % teorie) 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]indolbenzoátu o teplotě tání 155 °C.

Příklad 2

4-[2-hydroxy-3-(1-ethylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]indol

Směs 1,9 g 4-(2,3-epoxypropoxy)indolu a 3,5 ml 2,2-dimethylaziridinu se nechá 3 dny stát při teplotě místnosti, načež se nadbytečný 2,2-dimethylaziridin odpaří ve vakuu. Zbytek se vyjme 10 ml ethylmerkaptanu, roztok se nechá 2 dny stát při teplotě místnosti a pak se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v etheru a malém množství ethylacetátu a k roztoku se přidá 1,2 g kyseliny benzoové rozpuštěné ve 20 ml etheru. Vyloučí se sraženina, která se odsaje a překrystaluje se z isopropanolu. Získá se 2,4 g (54 % teorie) 4-[2-hydroxy-3-(1-ethylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]indolu ve formě benzoátu o teplotě tání 161 °C.

Příklad 3

4-[2-hydroxy-3-(1-isopropylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]indol

Směs 1,7 g 4-(2,3-epoxypropoxy)indolu a 3,5 ml 2,2-dimethylaziridinu se nechá 3 dny stát při teplotě místnosti, pak se nadbytečný 2,2-dimethylaziridin odpaří ve vakuu, zbytek se vyjme 20 ml isopropylmerkaptanu, roztok se 20 hodin zahřívá k varu, načež se odpaří ve vakuu a odparek se zpracuje analogicky jako v příkladu 2. Získá se 1,5 g (34 % teorie) 4-[2-hydroxy-3-(1-isopropylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]indolu ve formě benzoátu o teplotě tání 132 až 133 °C.

Příklad 4

4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-methylindol

Směs 5,1 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-2-methylindolu a 5 ml 2,2-dimethylaziridinu se nechá 3 dny stát při teplotě místnosti, načež se nadbytečný 2,2-dimethylaziridin odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve 20 ml nasyceného isopropanolického roztoku methylmerkaptanu, připraveného při teplotě 0 až 5 °C. Směs se 2 dny nechá reagovat při teplotě místnosti a pak se odpaří. Odparek se rozpustí ve 30 ml ethylacetátu a k roztoku se přidá 3,0 g kyseliny benzoové v 10 ml etheru. Vyloučená sraženina se odsaje a překrystaluje se z cca 30 ml isopropanolu. Po odsátí a vysušení se získá 2,0 g (18 % teorie) 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-methylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 151 až 152 °C.

Příklad 5

4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkpto-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-karboxyindol

2,7 g 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkpto-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-ethoxykarbonylindolu a 0,4 g hydroxidu draselného se rozpustí ve směsi 25 ml ethanolu a 5 ml vody. Roztok se nechá stát nejprve 24 hodiny při teplotě místnosti, pak další 3 hodiny při teplotě 50 °C, načež se okyslí 2N kyselinou chlorovodíkovou zhruba na pH 3,5. Vyloučí se olej, který po rozetření s ethylacetátem a n-butanolem zkrystaluje. Po odsátí a vysušení se získá 1,6 g (65 % teorie) 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkpto-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-karboxyindolhydrátu o teplotě tání 163 °C.

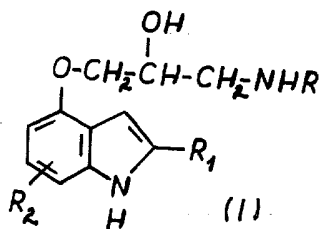
Příklad 6

4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkpto-2-methylisopropylamino)propoxy]-6-methylindol

Směs 2,8 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-6-methylindolu a 3,0 ml 2,2-dimethylaziridinu se 2 dny nechá reagovat při teplotě místnosti. Nadbytečný 2,2-dimethylaziridin se odpaří ve vakuu, odparek se rozpustí v malém množství isopropanolu a k roztoku se přidá 50 ml při 0 °C nasyceného roztoku methylmerkptanu v isopropanolu. Po 2 dnech se reakční směs odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí ve 35 ml ethylacetátu. Po přidání roztoku 1,7 g kyseliny benzoové v 10 ml etheru se vyloučí sraženina, která se odsaje a překrystaluje se z cca 50 ml isopropanolu. Získá se 3,0 g (50 % teorie) 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkpto-2-methylisopropylamino)propoxy]-6-methylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 174 až 175 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 4-(2-hydroxy-3-aminopropoxy)indolu, obecného vzorce I



ve kterém

R znamená alkymerkptoalkylovou skupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 6 atomů uhlíku,

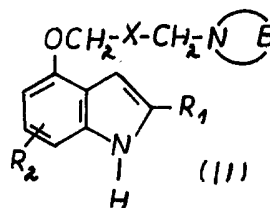
R₁ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, pivaloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyalkylovou skupinu obsahující v alkoxylové i alkylové části vždy 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu nebo zbytek

—CONR₃R₄,

kde každý ze symbolů R₃ a R₄, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a

R₂ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu obsahující v alkoxylové i alkylové části vždy 1 až 6 atomů uhlíku, pivaloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo, v případě, představuje-li R₁ shora definovanou pivaloxyalkylovou skupinu, znamená R₂ rovněž atom vodíku, a jejich farmakologicky snášitelných solí,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

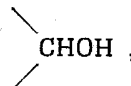
R₁ a R₂ mají shora uvedený význam,

B představuje alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a

X znamená skupinu



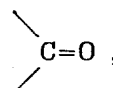
nebo



nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

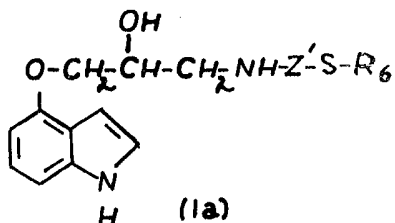


ve kterém R₅ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, v případě, že R₅ znamená atom vodíku, se získaná sloučenina dodatečně alkyluje na atomu síry, v případě, že X představuje skupinu



se získaná sloučenina dodatečně redukuje a v takto získaných sloučeninách obecného vzorce I se popřípadě určitý substituent R_1 v rámci shora uvedené definice významu symbolu R_1 dodatečně převede zmýdelněním, esterifikací, reesterifikací, acylací nebo alkylací na jiný substituent R_1 , načež se takto získané sloučeniny obecného vzorce I popřípadě převedou na své farmakologicky snášitelné soli.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce Ia

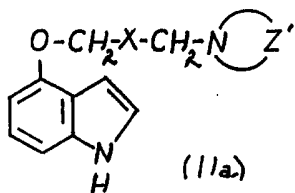


ve kterém

Z' znamená alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, a

R_6 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmakologicky snášitelných solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecného vzorce IIa



ve kterém

X má význam jako v bodu 1, a

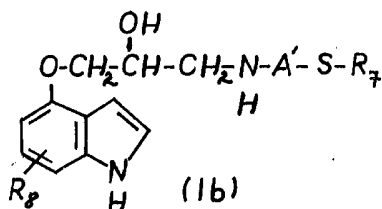
Z' má v tomto bodu uvedený význam, a sloučeniny obecného vzorce IIIa



ve kterém

R_6' znamená atom vodíku nebo má stejný význam jako R_6 .

3. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce Ib



ve kterém

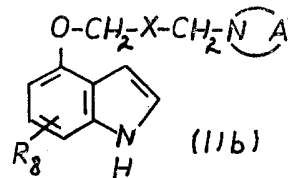
A' znamená alkylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku,

R_7 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R_8 představuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu

obsahující v alkylové i alkoxylové části vždy 1 až 3 atomy uhlíku nebo pivaloyloxymethylovou skupinu,

a jejich farmakologicky snášitelných solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecného vzorce IIb



ve kterém

X má význam jako v bodu 1, a

A' a R_8 mají v tomto bodu uvedený význam,

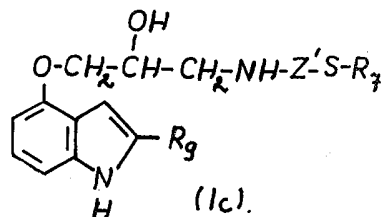
a sloučeniny obecného vzorce IIIb



ve kterém

R_7' znamená atom vodíku nebo má stejný význam jako R_7 .

4. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce Ic



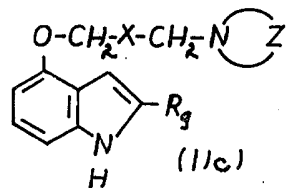
ve kterém

Z' má význam jako v bodu 2,

R_7 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R_9 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, pivaloyloxymethylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyalkylovou skupinu obsahující v alkoxylové i alkylové části vždy 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu nebo zbytek vzorce $-CO-NR_{10}R_{11}$, kde každý ze symbolů R_{10} a R_{11} , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmakologicky snášitelných solí, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecného vzorce IIc



ve kterém

X má význam jako v bodu 1, a

R₉ a Z' mají v tomto bodu uvedený význam, a sloučeniny obecného vzorce IIIc



ve kterém

R₇' znamená atom vodíku nebo má stejný význam jako R₇.