

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 763513 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 763513

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D209/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 07.12.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 07.12.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 10.06.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

09.12.1975 DK 5553/75

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • A/S Dumex (Dumex Limited), Prags Boulevard 37 2300 Kobenhavn S, Danmark, TANSKA, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Christensen, Sven Åge, Danmark, TANSKA, (DK)

2 • Jörgensen, Dan, Danmark, TANSKA, (DK)

3 • Dyrsting, Hjarne, Virum, TANSKA, (DK)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

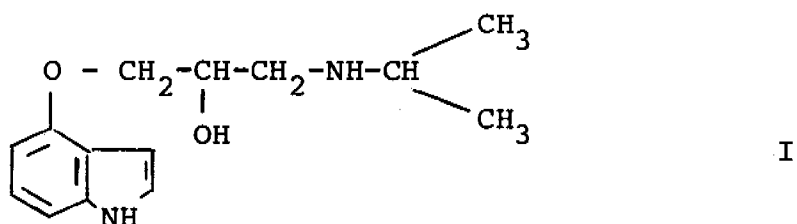
Menetelmä heterosyklisen yhdisteiden valmistamiseksi

Förfarande för framställning av heterocykliska föreningar

A/S DUMEX (DUMEX LTD.), Prags Boulevard 37, 2300 København S,
Tanska

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen 4-(2-hydroksi-3-isopropyliaminopropoksi)indolin valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiv 4-(2-hydroxi-3-isopropylaminoapproxi)indol

Viime vuosina ovat betareseptorien estovaikutuksen omaavat aineet saavuttaneet yhä laajemman käytön. Erikoisen edullinen Pindololi, joka on seuraavan kaavan (I):

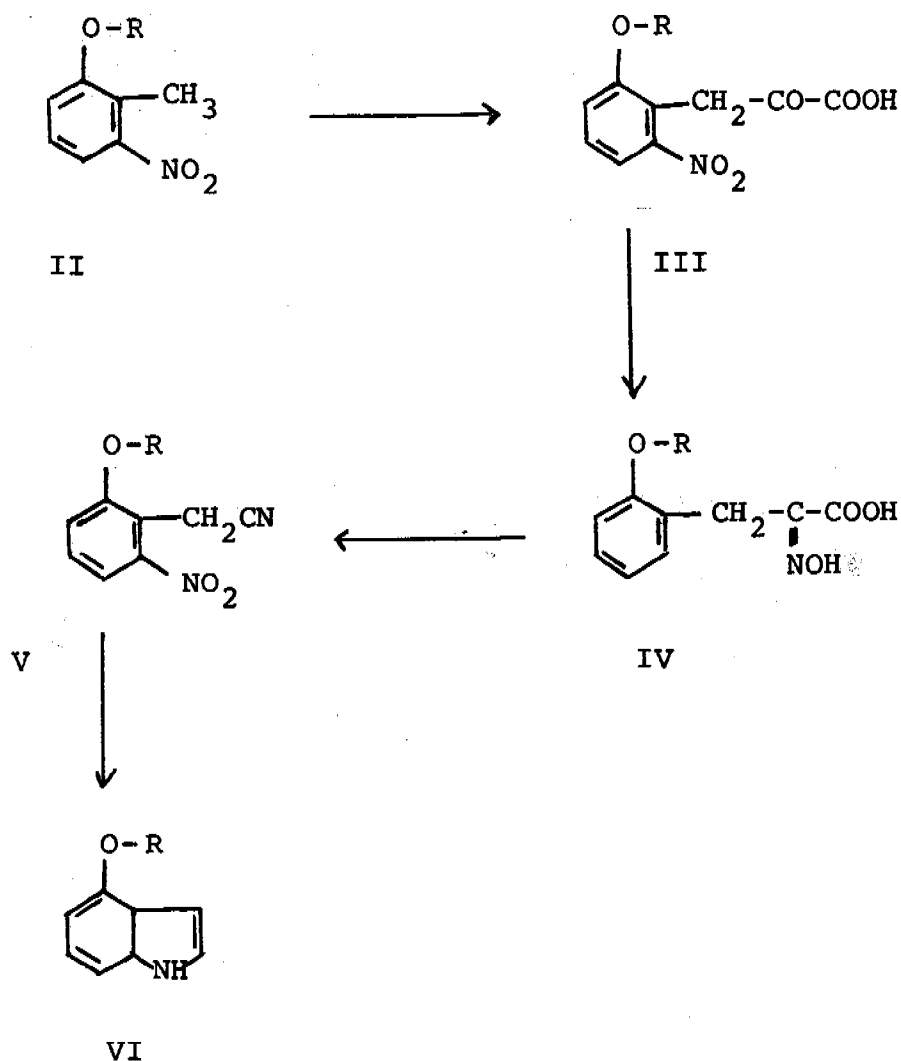


mukainen 4-(2-hydroksi-3-isopropyliaminopropoksi)-indoli.

Ainoa tunnettu menetelmä tämän yhdisteen valmistamiseksi on selostettu suomalaisessa patentissa n:o 46 160. Tässä patentissa esitetyllä menetelmällä on olennaista epäkohtia, koska on käytettävä vaikeasti saatavissa olevaa lähtöainetta 4-hydroksi-indolia, joka lisäksi on erittäin helposti hapettuva. Eräs menetelmistä 4-hydroksi-indolijohdannais-ten valmistamiseksi perustuu Reissert'in indolisynteisiin. Esimerkiksi voidaan 2-bentsyylioksi-6-nitrotolueenia käyttää lähtöaineena, kuten on selostettu kirjoituksessa A. Stoll et al., Helv. Chim. Acta VI, 1463-65 (1955). Tämän menetelmän mukaan valmistettu

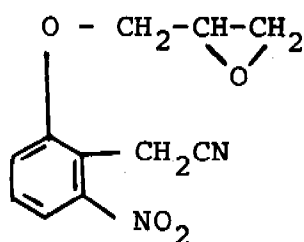
indolijohdannainen on kuitenkin 4-bentsyylioksi-indoli-2-karboksyylihappo joka voidaan dekarboksyloidä ainoastaan voimakkaasti vaikuttavissa olosuhteissa ja käyttämällä katalyyttejä, jotka aiheuttavat epäpuhtaan tuotteen muodostumisen pienin tuotoksin. Lisäksi on 4-asemassa oleva bentsyyli-ryhmä poistettava katalyyttisellä debentsyloinnilla vetyä käyttäen. Lähellä edellistä menetelmää on kokeilla analogista reaktiota, jossa 2-bentsyylioksi-6-nitro-tolueenissa oleva bentsyyli-ryhmä korvataan Pindololin tunnetulla sivuketjulla, 3-isopropyyli-amino-2-hydroksipropaanilla. Tätä menetelmää ei kuitenkaan voida toteuttaa, koska kokeet tämän nitrotolueenijohdannaisen kondensoimiseksi oksaaliesterin kanssa kaliumetanolaatin läsnäollessa ovat tuottaneet vain tervamaisia tuotteita. Vaikka tämä reaktio onnistuisikin, voidaan odottaa, että viimeisessä vaiheessa tarvittava indoli-2-karboksyylihappojohdannaisen dekarboksylointi tuottaa samanlaisia hajoamis tuotteita johtuen 4-asemassa olevasta labiilista sivuketjusta.

Tässä keksinnössä on mainitut ongelmat kuitenkin ratkaistu, koska on osoittautunut, että indoli-2-karboksyylihappojohdannaisen tuotosta vähentävä dekarboksylointi voidaan välttää siten, että primäärisenä esiintyvän palorypälähappojohdannaisen tavanimukaisen reduktiivisen indoli-2-karboksyylihapporenkaksi sulkemisen sijasta mainittu pyrodruehappojohdannainen (III) muutetaan vastaavaksi oksiimiksi (IV) lisäämällä hydroksyyliamiinia. Tämä oksiimi voidaan helposti dekarboksyloidä antamalla sen reagoida etikkahappoanhydridin kanssa, jolloin muodostuu asetonitriilijohdannainen (V), joka katalyyttisesti hydrattaessa helposti muodostaa indolijohdannaisen (VI) seuraavan reaktio-kaavan mukaisesti:



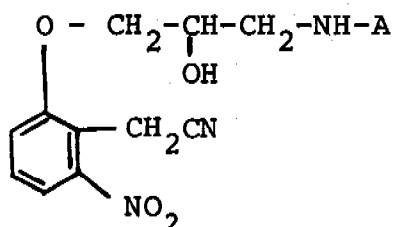
Nyt on varsin yllättävästi ilmennyt, että 2-allyylioksi-6-nitrotolueeni ($R =$ allyyli kaavassa II) täydellisesti kondensoituu oksaaliesterin kanssa kaliumetanolaatin läsnäollessa. Muodostunut palorypähappojohdannainen ($R =$ allyyli kaavassa III) muutetaan helposti hyvin tuotoksin 2-allyylioksi-6-nitrofenyyliasetonitriiliksi ($R =$ allyyli kaavassa IV) ylläolevan reaktiokaavan mukaisesti.

Sitä paitsi on yllättäen ilmennyt, että viimeksimainittu allyylijohdannainen on helposti muutettavissa vastaavaksi epoksiyhdisteeksi hapettamalla selektiivisesti metaklooriperbentsoehapolla erittäin laimeissa olosuhteissa. Epoksiyhdisteellä on seuraava kaava:



VII

Tämä epoksiyhdiste voidaan sen jälkeen muuttaa, saattamalla se reagoimaan halutun amiinin kanssa, sinänsä tunnetulla tavalla aminoalkoholiksi, jolla on seuraava rakennekaava:



VIII

Sopivia amiineja A-NH₂ voivat olla isopropyyliamiini, tertiäärinen butyyliamiini ja 3,4-dimetoksifenetyyliamiini.

Lopuksi on yllättäen ilmennyt, että nämä kaavan (VIII) mukaiset aminoalkoholit pelkistettäessä (nimittäin katalyyttisellä hydrauksella) helposti muodostavat suljetun renkaan muuttuen halutuiksi indolihdisteiksi, esim. kaavan (I) mukaiseksi Pindololiksi, ilman että reaktiivinen aminoalkoholi häiritsee reaktion välivaiheita.

Keksintöä voidaan selittää seuraavien esimerkkien avulla:

Esimerkki 1

2-allyylioksi-6-nitrofenyyliäloripalorypalehappo -oksiimin valmistus

Liuokseen, jossa on 31,2 g kaliumia, 140 ml kuivaa etanolia ja 640 ml kuivaa eetteriä, tiputetaan lämpötilassa n. 5° seos, joka käsittää 78 g 2-allyylioksi-6-nitrotolueenia (äskettäin tislattua), 120 ml äskettäin tislattua oksaaliesteriä ja 200 ml kuivaa tolueenia. Kun kaikki on lisätty, seosta hämmennetään 3 vuorokautta lämpötilassa n. 20°, jonka jälkeen se haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Jäännös liuotetaan sen jälkeen seokseen, jossa on 1 litra 1n natriumhydroksidiliuosta ja 300 ml metyleenikloridia. Liuosta käsitellään 20 g:lla aktiivista hiiltä yhden tunnin ajan, jonka jälkeen se imusuodatetaan seliitin läpi. Suodatuskakku pestään hyvin vedellä, johon on lisätty hiukan 1n natriumhydroksidiliuosta. Metyleenikloridifaasi erotetaan, ja vesifaasia (joka on emäksinen) ravistetaan edelleen kaksi kertaa 100 ml:lla metyleenikloridia. Koottua vesifaasia käsitellään mahdollisesti vielä kerran 10 g:lla aktiivista hiiltä, ja se suodatetaan. Suodokseen lisätään sen jälkeen liuos, jossa on 30 g hydroksyyliamiinihydrokloridia liuotettuna 100 ml:aan vettä. Liuosta hämmennetään 3 tuntia lämpötilassa 20°, ja siihen lisätään varovasti 1/2-väkevää

suolahappoa kunnes pH saa likimain arvon 1, samalla voimakkaasti hämmäntäen. Seosta hämmennetään 6 tuntia, jonka jälkeen se jäädytetään lämpötilaan n. 2-5° jatkuvasti hämmäntäen. Seos imusuodatetaan ja jäännös kuivataan lämpötilassa 50°.

Saanto: 87 g (77,5 %)

Sulamispiste: 157,3-159,4°.

Esimerkki 2

2-allyylioksi-6-nitrofenyyliasetonitriilin valmistus

25 g esimerkissä 1 valmistettua oksiimia liuotetaan seokseen, jossa on 60 ml kuivaa bentseeniä ja 30 ml etikkahappoanhydridiä. Lämpötila kohoaa nopeasti arvoon n. 50°, ja noin kahden tunnin kuluessa saadaan homogeeninen liuos, jota hämmennetään yön yli. Liuos haihdutetaan tyhjössä kuiviin kuumentaen enintään lämpötilaan 80°, ja jäännös liuotetaan pieneen määrään tolueenia. Lisättäessä petrolieetteriä nitriili kiteytyy.

Saanto: 19 g (97,5 %) öljyä, joka voimakkaasti käsiteltäessä sulaa lämpötilassa noin 38-39°.

Esimerkki 3

2-(2-hydroksi-3-isopropyyliaminopropoksi)-6-nitrofenyyliasetonitriili, metaklooribentsoehapposuolan valmistus

18 g esimerkissä 2 valmistettua raakanitriiliä liuotetaan 150 ml:aan kuivaa metyleenikloridia. Voimakkaasti hämmäntäen lisätään 18 g metaklooriperbentsoehappoa puolen tunnin aikana. Liuosta hämmennetään yön yli 16 tuntia ja kuumennetaan sen jälkeen palautusjäähdyttämällä 2 tunnin ajan. Sitten liuos jäädytetään lämpötilaan 5° kahden tunnin aikana ja imusuodatetaan. Suodatetut kiteet ovat puhdasta metaklooribentsoehappoa. Metyleenikloridiliuos haihdutetaan kuiviin tyhjössä, ja jäännöstä kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 100 ml:ssa kuivaa puhdasta isopropyyliamiinia 24 tunnin ajan, sitten seos haihdutetaan uudelleen kuiviin tyhjössä, ja jäännös sekoitetaan hämmäntäen 100 ml:aan kuivaa isopropanolia, jonka jälkeen seos imusuodatetaan, sakka pestään isopropanolilla ja kuivataan lämpötilassa 50°.

Saanto: 23,0 g puhdasta ainetta

Sulamispiste: 163-166°.

Esimerkki 44-(2-hydroksi-3-isopropyyliaminopropoksi)-indolin valmistus

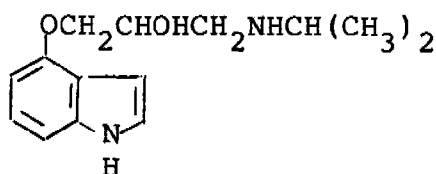
4,5 g esimerkissä 3 valmistettua yhdistettä liuotetaan 75 ml:aan kuivaa dioksaania ja liuokseen lisätään 2 g 5-prosenttista palladiumhiiltä. Seosta hydrataan 75 ilmakehän paineessa ja lämpötilassa 60° 24 tuntia, jonka jälkeen seos jäähdytetään lämpötilaan 20° ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan kuiviin tyhjöissä, ja jäännös liuotetaan metyleenikloridiin. Metyleenikloridiliuosta ravistetaan 0,2 n NaOH-liuoksen kanssa, jonka jälkeen liuos kuivataan magnesiumsulfaatin ^{yllä} ~~yllä~~, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä.

7 Saanto

~~tuotos~~ on melkein kvantitatiivinen. Etanolista uudelleenki-
teytetyn yhdisteen sulamispiste on 172° .

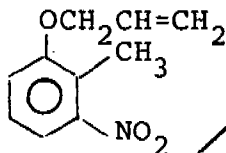
Patenttivaatimus

Menetelmä terapeutisesti aktiivisen 4-(2-hydroksi-3-isopropyyliamino-propoksi)indolin valmistamiseksi, jolla on kaava I



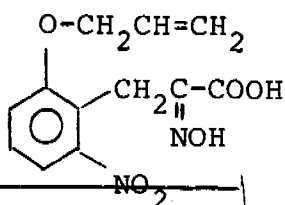
(I)

t u n n e t t u siitä, että 2-allyylioksi-6-nitrotolueenia, jolla on kaava II



(II)

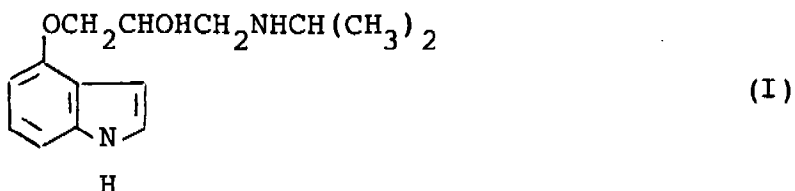
emäksisissä olosuhteissa kondensoidaan oksaalihappodietyyli-
esterin kanssa palorypähappojohdannaisen muodostamiseksi,
joka hydroksyyliamiinia lisättäessä ^{amalla muutetaan} ~~muuntuu~~ 2-allyylioksi-6-
nitrofenyyli-palorypähappo-oksiimiksi, jolla on kaava III



(III)

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti aktiivisen 4-(2-hydroksi-3-isopropyliamino-propoksi)indolin valmistamiseksi, jolla on kaava I



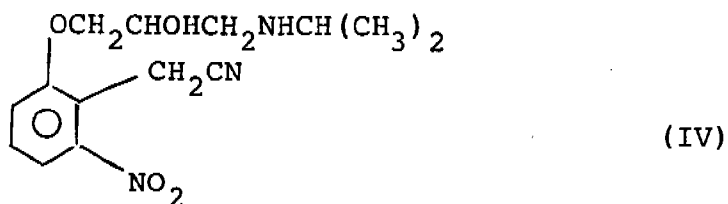
t u n n e t t u siitä, että 2-allyylioksi-6-nitrotolueenia, jolla on kaava II



emäksisissä olosuhteissa kondensoidaan oksaali happodietyyli-esterin kanssa palorypälähappojohdannaisen muodostamiseksi, joka hydroksyyliamiinia lisäämällä muutetaan 2-allyylioksi-6-nitrofenyyli palorypälähappo-oksiimiksi, jolla on kaava III



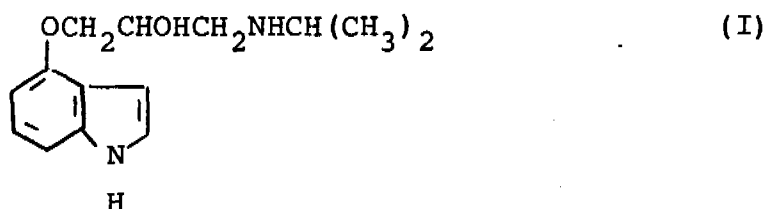
joka etikkahappoanhydridillä käsittelemällä muutetaan nitrili-yhdisteeksi, joka sen jälkeen epoksidoimalla ja sitä seuraavassa käsittelyssä isopropyliamiinilla muutetaan 2-(2-hydroksi-3-isopropyliaminopropoksi)-6-nitrofenyyliasetoninitriiliksi, jolla on kaava IV



ja joka lopuksi katalyyttisesti hydraamalla muunnetaan halutuksi kaavan I mukaiseksi indoliyhdisteeksi.

Patentkrav

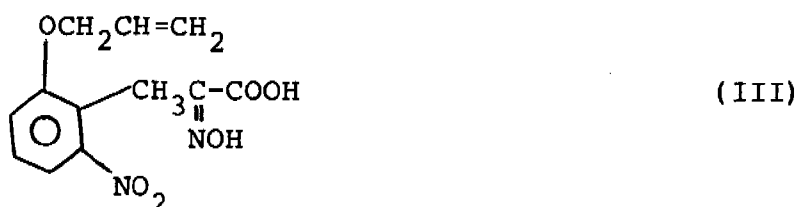
Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiv 4-(2-hydroxi-3-isopropylamino-propoksi)indol med formeln I



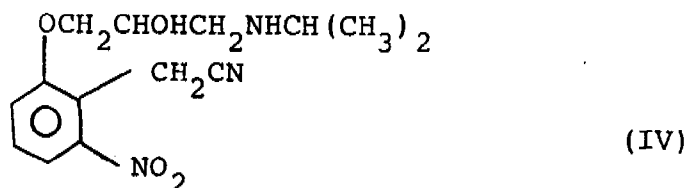
k ä n n e t e c k n a t av att 2-allyloxi-6-nitrotoluen, med formeln II



kondenseras under basiska förhållanden med oxalsyradietylester för bildande av ett druvsyra derivat, som genom tillförsel av hydroxylamin omvandlas till 2-allyloxi-6-nitrofenyldruvsyraoxim med formeln III



som medelst behandling med ättiksyraanhydrid omvandlas till en nitrilförening som därefter medelst epoxidering och därpå följande behandling med isopropylamin omvandlas till 2-(2-hydroxi-3-isopropylaminpropoksi)-6-nitrofenylasetonitril med formeln IV



och som slutligen medelst katalytiskt hydrering omvandlas till den önskade indolinförening enligt formeln I.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

9.8.83

Pija Nuotio

Allekirjoitus