
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7905079**

Nederland

⑱ NL

- ⑤4 **3-aminopropoxyarylderivaten en werkwijzen voor het bereiden en toepassen van deze derivaten.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D209/04, C07D401/00, C07D403/12, A61K31/395.
- ⑦1 Aanvrager: Sandoz A.G. te Bazel, Zwitserland.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuyperstraat 6
25 14 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 7905079.
- ②2 Ingediend 29 juni 1979.
- ③2 Voorrang vanaf 3 juli 1978, 3 juli 1978, 18 januari 1979, 18 januari 1979.
- ③3 Land van voorrang: Zwitserland (CH).
- ③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 7235/78 , 7240/78 , 491/79 , 496/79 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 7 januari 1980.

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

SANDOZ AG, te Bazel, Zwitserland.

3-aminopropoxyarylderivaten en werkwijzen voor het bereiden en toepassen van deze derivaten.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe 3-aminopropoxyarylderivaten, alsmede op werkwijzen voor het bereiden en toepassen van deze derivaten.

De uitvinding heeft in het bijzonder betrekking op verbindingen met formule 1, waarin

5 R_1 een waterstofatoom of een methylgroep voorstelt,
 R_3 een waterstofatoom, een methyl-, hydroxymethyl-, carboxyl, alkoxy-carbonyl met in totaal 2-5 koolstofatomen, carbamoyl- of cyaangroep weergeeft en

10 R_2 een groep met formule (a), waarin n 0 of 1 is en R_a-R_d , onafhankelijk van elkaar, een waterstofatoom of een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen weergeven, een groep met formule (b), waarin R_e een waterstofatoom of een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen weergeeft, een groep met formule (c), een groep met formule (d), waarin

15 R_h een halogeenatoom met een volgnummer van 9-35 is, een groep met formule (e), (f), (g), (h), of (i), waarin R_i tezamen met R_n een desgewenst door alkyl met ten hoogste 4 koolstofatomen, alkoxy met ten hoogste 4 koolstofatomen en/of halogeen met een volgnummer van 9-35 gesubstitueerde o-fenyleengroep is en indien R_3 een cyaangroep weergeeft, R_i tezamen met R_n bovendien een lage alkyleengroep kan zijn

20 die door 2 of 3 koolstofatomen het stikstofatoom waaraan R_i is gebonden van het stikstofatoom waaraan R_n is gebonden scheidt en R_m een waterstofatoom of een alifatische, cycloalifatische, cycloalifatisch-alifatische, aralifatische of aromatische rest of een acylrest weergeeft,

25 voorstelt, waarbij

A) indien R_1 een waterstofatoom en R_2 een groep met formule (b) weergeven, R_3 methyl, hydroxymethyl, carbamoyl of cyaan voorstelt, en

7905079

B) indien R_2 een groep met formule (h) weergeeft, R_3 een waterstofatoom, een carbamoyl- of cyaangroep voorstelt, alsmede de hydrolyseerbare derivaten daarvan waarin de hydroxylgroep op de 2-plaats van de 3-amino-propoxy-zijketen in veresterde vorm aanwezig is en op werkwijzen voor het bereiden en toepassen van deze verbindingen.

Een groep van verbindingen met formule 1 bestaat uit verbindingen met formule 1pa, waarin R_1 een hiervoor aangegeven betekenis heeft en R_2^{pa} een groep met formule (a), (b), (c) of (d) weergeeft, waarbij deze groepen de in conclusie 1 vermelde betekenissen hebben, of een groep met formule 2pa voorstelt, waarin R_i^{pa} tezamen met R_n^{pa} een ongesubstitueerde o-fenyleengroep of een alkyleengroep met 2 of 3 koolstofatomen weergeeft en R_m^p een waterstofatoom, een alkylgroep met tenhoogste 4 koolstofatomen of een desgewenst door alkyl met tenhoogste 4 koolstofatomen, alkoxy met tenhoogste 4 koolstofatomen en/of halogeen met een volgnummer van 9-35 mono-, ^{of} al of niet gelijk, di- gesubstitueerde fenylgroep weergeeft.

In een ondergroep geeft R_2^{pa} een groep met formule 2pa weer.

Een andere groep van verbindingen met formule 1 bestaat uit verbindingen met formule 1pb, waarin R_1 een hiervoor aangegeven betekenis heeft en R_2^{pb} een groep met formule (a), (b), (c), (e), (f), (g) of (h) weergeeft, waarbij deze groepen de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, of een groep met formule 2pb is, waarin R_i^{pd} tezamen met R_n^{pb} een ongesubstitueerde o-fenyleen- of ethyleengroep weergeeft.

In een ondergroep stelt R_2^{pb} een groep met formule 2pb voor. In een andere ondergroep is R_2^{pb} een groep met formule 2pb, waarin R_i^{pb} tezamen met R_n^{pb} een ongesubstitueerde o-fenyleengroep vormen.

Weer een andere groep van verbindingen met formule 1 bestaat uit verbindingen met formule 1pc, waarin R_1 een hiervoor aangegeven betekenis heeft, R_3^p een waterstofatoom, een methyl-, hydroxymethyl-, carboxyl-, alkoxy-carbonyl- met in totaal 2 tot 5 koolstofatomen of carbamoylgroep weergeeft en R_2^{pc} een groep met formule (a), (b), (c), (d) voorstelt, waarbij deze groepen de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, of een groep

met formule 2pc weergeeft, waarin R_1^{pc} tezamen met R_n^{pc} een ongesubstitueerde o-fenyleengroep vormen en R_m^p een hiervoor aangegeven betekenis heeft, waarbij indien R_1 een waterstofatoom voorstelt en R_2^{pc} een groep met formule (b) weergeeft, R_3^p een methyl-, hydroxymethyl- of carbamoylgroep voorstelt.

In een ondergroep geeft R_2^{pc} een groep met formule 2pc weer. In een andere ondergroep heeft R_2^{pc} een hiervoor aangegeven betekenis, waarbij indien R_1 een waterstofatoom en R_2^{pc} een groep met formule 2pc weergeven, R_3^p geen methylgroep is.

Nog een andere groep verbindingen met formule 1 bestaat uit verbindingen met formule 1pd, waarin R , R_2^{pb} en R_3^p de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, waarbij

A') indien R_1 een waterstofatoom en R_2^{pb} een groep met formule (b) weergeven, R_3^p een methyl-, hydroxymethyl- of carbamoylgroep voorstelt,

B') indien R_2^{pb} een groep met formule (h) weergeeft, R_3^p een waterstofatoom of een carbamoylgroep voorstelt en

C') indien R_2^{pb} een groep met formule pb weergeeft, R_1^{pb} tezamen met R_n^{pb} een ongesubstitueerde o-fenyleengroep voorstellen.

In een ondergroep geven R_1 een waterstofatoom en R_3^p een waterstofatoom, een methyl-, carbamoyl-, ethoxycarbonyl- of isopropoxycarbonylgroep weer. In een andere ondergroep geeft R_2^{pb} een groep met formule 2pb weer. In weer een andere ondergroep heeft R_2^{pb} een hiervoor voor R_2^{pb} in formule 1pd aangegeven betekenis, inclusief de voorwaarden, met de bijkomende voorwaarde, dat indien R_1 een waterstofatoom en R_2^{pb} een groep met formule 2pb weergeeft, R_3^p geen methylgroep voorstelt.

Een groep van verbindingen met formule 1 bestaat eveneens uit verbindingen met formule 1a, waarin R_1 en R_3 de hiervoor aangegeven betekenissen hebben en R_2^a een groep met formule (a), (b), (c), (d), (e), (g) of (h) weergeeft, waarbij deze groepen de hiervoor bij de definitie van R_2 aangegeven betekenissen hebben, inclusief de voorwaarden A) en B), alsmede de, bij voorkeur fysiologisch verdraagbare, hydrolyseerbare derivaten daarvan waarin de hydroxylgroep op de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen in veresterde vorm aanwezig is.

Nog een andere groep verbindingen met formule 1 bestaat uit verbindingen met formule 1b, waarin R_1 en R_3 de

hiervoor aangegeven betekenissen hebben en R_2^b een groep met formule (f) of (i) voorstelt, waarbij deze groepen de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, alsmede de, bij voorkeur de fysiologisch^{ver}draagbare, hydrolyseerbare derivaten daarvan waarin de hydroxylgroep op de 2-plaats van de 3-aminopropoxyzijketen in veresterde vorm aanwezig is.

In een ondergroep stelt R_2^b een groep met formule (i) voor. In een andere ondergroep is R_m aromatisch. In weer een andere ondergroep is R_m niet aromatisch. In nog een andere ondergroep is R_m geen waterstof of alkylgroep.

Een groep voorkeursverbindingen met formule 1b bestaat uit verbindingen met formule 1ba, waarin R_1 en R_3 de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, R_i^b tezamen met R_n^b een desgewenst door alkyl met tenhoogste 4 koolstofatomen, alkoxy met tenhoogste 4 koolstofatomen en/of halogeen met een volgnummer van 9-35 mono- of, al of niet gelijk, digesubstitueerde o-fenyleengroep voorstelt en, indien R_3 een cyaangroep is, R_i^b tezamen met R_n^b bovendien een alkyleengroep met 2 of 3 koolstofatomen, die door 2 of 3 koolstofatomen het stikstofatoom waaraan R_i^b is gebonden van het stikstofatoom waaraan R_n^b is gebonden scheidt, kan zijn en R_m^b een waterstofatoom, een alkylgroep met tenhoogste 4 koolstofatomen of een desgewenst door alkyl met tenhoogste 4 koolstofatomen, alkoxy met tenhoogste 4 koolstofatomen en/of halogeen met een volgnummer van 9-35 mono- of, al of niet gelijk, digesubstitueerde fenylgroep voorstelt, alsmede de, bij voorkeur fysiologisch^{ver}draagbare, hydrolyseerbare derivaten daarvan, waarin de hydroxylgroep op de 2-plaats van de 3-aminopropoxyzijketen in veresterde vorm aanwezig is.

In een ondergroep geeft R_3 geen methylgroep weer indien R_1 een waterstofatoom voorstelt.

Fysiologisch hydrolyseerbare derivaten zijn die derivaten die onder fysiologische omstandigheden tot overeenkomstige verbindingen met een hydroxylgroep op de 2-plaats van de 3-aminopropoxyzijketen worden verzeept.

Een groep veresterde derivaten bestaat bijvoorbeeld uit verbindingen met formule 5, waarin R_1 en R_3 de hiervoor aangegeven betekenissen hebben, inclusief de voorwaarden A) en B) en R_4 een alkylgroep met tenhoogste 12 koolstofatomen, een cycloalkylgroep

met 3-7 koolstofatomen, een fenylgroep, een fenylalkylgroep met 7-12 koolstofatomen, een in de fenylring door een alkylgroep met tenhoogste 4 koolstofatomen monogesubstitueerde fenyl- of fenylalkylgroep met 7-12 koolstofatomen, een in de fenylring door halogeen met een volgnummer van 9-35 mono-, of al of niet gelijk, digesubstitueerde fenyl- of fenylalkyl-
 5 groep met 7-12 koolstofatomen of een in de fenylring door alkoxy met tenhoogste 4 koolstofatomen mono-, of al of niet gelijk, di- of al of niet gelijk trigesubstitueerde fenylgroep of fenylalkylgroep met 7-12 koolstofatomen voorstelt.

10 Groepen van fysiologisch hydrolyseerbare derivaten van verbindingen met formule 1a, 1b en 1ba vormen de overeenkomstige derivaten, waarin R_4 een hiervoor aangegeven betekenis heeft.

De voorkeur verdienen de verbindingen waarin de hydroxylgroep op de 2-plaats van de 3-aminopropoxyzijketen in vrije vorm
 15 aanwezig is.

R_1 stelt bij voorkeur een waterstofatoom voor. R_3 is bij voorkeur een carboxyl- of cyaan- in bijzonder de cyaangroep. R_2 geeft bij voorkeur een groep met formule (a), (b), (d) of (i), in het bijzonder (b), (d) of (i), vooral (i), weer. R_a , R_b , R_c en R_d zijn
 20 bij voorkeur een alkylgroep en het verdient aanbeveling dat zij gelijk zijn. Zijn ze niet gelijk, dan is een van de R_a en R_b substituenten en een van de R_c en R_d -substituenten bij voorkeur een waterstofatoom. Het verdient aanbeveling dat R_e een alkylgroep is. R_e is bij voorkeur aanwezig op de ortho of para-plaats, in het bijzonder de ortho-plaats. R_h is bij-
 25 voorkeur para-standig. R_i tezamen met R_h geven bij voorkeur een hiervoor gedefinieerde o-fenyleengroep weer. Is deze ortho-fenyleengroep gesubstitueerd, dan is deze bijvoorkeur mono- of di-, in het bijzonder mono-gesubstitueerd. Is deze groep mono-gesubstitueerd, dan is de substituent bij voorkeur para ten opzichte van een van beide stikstofatomen aanwezig.
 30 Is deze groep digesubstitueerd, dan bevinden deze substituenten zich bij voorkeur para ten opzichte van beide stikstofatomen. Indien deze groep gesubstitueerd is, is zij bij voorkeur door halogeen gesubstitueerd. In het geval van polysubstitutie, zijn de substituenten bij voorkeur gelijk. R_m is bij voorkeur een waterstofatoom of een alifatische, ar-
 35 alifatische of aromatische rest, in het bijzonder een waterstofatoom of een

7905079

alifatische of aromatische rest, bijvoorbeeld een hiervoor gedefinieerde R_m^p -groep, in het bijzonder een waterstofatoom. Indien R_m een alifatische rest voorstelt of deze bevat, is ze bijvoorbeeld een alkylgroep met ten hoogste 10 koolstofatomen. Deze alkylgroep kan gesubstitueerd zijn door
 5 bijvoorbeeld hydroxyl, alkoxy, alkanoyloxy, alkylthio, mercapto of halogeen, zoals bijvoorbeeld in hydroxyethyl. Geeft R_m een aralifatische rest weer, dan is deze bijvoorbeeld een desgewenst gesubstitueerde benzyl- of fenethylgroep. Een cycloalkyl- of cycloalifatisch- alifatische rest bevat bijvoorbeeld 3-8 koolstofatomen in de koolwaterstofring. Een acylgroep is
 10 bijvoorbeeld een alkanoyl- of alkoxycarbonylgroep. Een aromatische rest stelt bijvoorbeeld een desgewenst gesubstitueerde fenylgroep voor. Geeft R_m een desgewenst gesubstitueerde fenylgroep weer, dan is deze bij voorkeur ongesubstitueerd of een mono- of digesubstitueerde fenylgroep. Is deze groep mono-gesubstitueerd, dan is de substituent bij voorkeur op de para-
 15 plaats aanwezig. Is deze groep digesubstitueerd, dan bevinden de substituenten zich bij voorkeur op de ortho- en paraplaats. Bij polysubstitutie zijn de substituenten bij voorkeur gelijk. De eventueel aanwezige substituenten zijn bij voorkeur halogeen en/of alkoxy, in het bijzonder halogeen. Het verdient aanbeveling dat R_4 een alkyl- of fenylgroep respectievelijk cyclo-
 20 alkylgroep, gesubstitueerde fenylgroep of een al of niet gesubstitueerde fenylalkylgroep voorstelt.

Alkyl (behalve zoals hieronder voor R_4 is aangegeven) alkylthio en/of alkoxy bevatten bij voorkeur 1 of 2, in het bijzonder 1, koolstofatomen. De alkoxycarbonyl- of alkanoylgroep bevatten bij
 25 voorkeur 2 of 3, in het bijzonder 2, koolstofatomen. Zijn meer dan 3 koolstofatomen aanwezig, dan is ze bij voorkeur α ten opzichte van de carbonylgroep vertakt, zoals bijvoorbeeld in isopropoxycarbonyl. Het verdient aanbeveling dat n het getal 0 is. Halogeen is bij voorkeur chloor of broom, in het bijzonder chloor. Een lage alkyleengroep bevat bij voorkeur 2-7,
 30 in het bijzonder 2 of 3, vooral 2, koolstofatomen. Bevat deze groep 3 koolstofatomen, dan is ze bij voorkeur de trimethyleengroep.

Indien R_4 een waterstofatoom weergeeft, bevat deze bij voorkeur 3-5 koolstofatomen en is in het bijzonder vertakt, vooral α ten opzichte van de carbonylgroep waaraan R_4 is gebonden, zoals
 35 bijvoorbeeld in isopropyl, tert.butyl en 3-pentyl, in het bijzonder

7905079

is ze de tert.butylgroep. Cycloalkyl bevat bij voorkeur 5 of 6 koolstof-
 atomen. Geeft R_4 een monogesubstitueerde fenyl- of fenylalkylgroep weer,
 dan is de substituent bij voorkeur para geplaatst. Geeft R_4 een di- of
 trigesubstitueerde fenylgroep of fenylalkylgroep weer, dan zijn de sub-
 5 stituenten bij voorkeur meta- en para aanwezig. Is R_4 di- of trigesub-
 stitueerd, dan zijn de substituenten bij voorkeur gelijk.

Men kan de verbindingen volgens de uitvinding
 en de zouten daarvan bereiden door een overeenkomstige verbinding met
 formule 2, waarin R_1 en R_3 de hiervoor aangegeven betekenissen hebben
 10 en R_x een groep weergeeft die bij reactie met een primair of secundair
 amine een 2-amino-1-hydroxy-ethylgroep geeft, te laten reageren met een
 geschikt amine met formule 3, waarin R_2 een hiervoor aangegeven betekenis
 heeft en desgewenst een aldus verkregen verbinding met formule 1 op de
 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen te veresteren.

De aminering volgens de uitvinding kan onder
 15 toepassing van voor het bereiden van bekende 3-amino-2-hydroxypropoxyaryl-
 verbindingen bekende omstandigheden geschieden. Als R_x -groep gebruikt men
 bijvoorbeeld -CH-CH_2 of een derivaat van deze groep, bijvoorbeeld een
 -CH-CH_2
 20 groep met formule 3a, waarin Y een chloor- of broomatoom of een $R_y\text{-SO}_2\text{-O}$,
 groep voorstelt, waarin R_y een fenyl-, tolyl- of lage alkylgroep voorstelt.
 Y is in het bijzonder een chlooratoom. Men voert de reactie bij voorkeur
 in isopropanol of in een geschikte ether, zoals dioxan, uit. Desgewenst
 werkt men in een overmaat van het amine als oplosmiddel.

25 Geschikt voert men de reactie in de smelt
 uit. Geschikte temperaturen liggen tussen ongeveer 20 tot ongeveer 200 °C
 en bij voorkeur werkt men bij de terugvloei temperatuur indien een oplos-
 middel aanwezig is.

De eventuele substitutie van de hydroxylgroep
 30 op de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen kan analoog aan voor de
 bereiding van overeenkomstige derivaten van de 3-amino-2-hydroxypropoxy-
 aryl-verbindingen bekende methoden worden uitgevoerd. Zo werkt men bij-
 voorbeeld onder de omstandigheden van een verestering, indien nodig onder
 selectieve omstandigheden indien andere reactieve groepen aanwezig zijn.
 35 Geeft R_3 een hydroxymethyl- of carbamoylgroep weer, of stelt R_2 een groep

7905079

met formule (d) of (f) weer, dan wordt de verestering selectief op de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen uitgevoerd, desgewenst onder tijdelijke bescherming van de andere, reactieve groep of groepen, bijvoorbeeld in de vorm van benzyloxygroep voor hydroxyl, en daarop volgende selectieve splitsing van dergelijk beschermende groepen, bijvoorbeeld door hydrogenolyse.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen zowel in vrije vorm als in zoutvorm aanwezig zijn. Uit de verbindingen in vrije vorm kunnen op een bekende wijze zouten, bijvoorbeeld zuuradditie-zouten met bijvoorbeeld maleinezuur, malonzuur, of fumaarzuur, worden verkregen en omgekeerd. Van de verbindingen die een hydroxylgroep op de 2-plaats van het indoolskelet bezitten, kunnen met sterke basen, zoals bijvoorbeeld natriumhydroxyde, zouten worden verkregen en omgekeerd.

In de verbindingen volgens de uitvinding is het koolstofatoom op bijvoorbeeld de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen asymmetrisch; hierdoor kunnen ze in de vorm van racematen of overeenkomstige enantiomeren voorkomen. De voorkeur verdienen de enantiomeren waarin de S-configuratie bij het asymmetrisch gesubstitueerde koolstofatoom van de 3-aminopropoxy-zijketen aanwezig is.

De enantiomeren van de verbindingen volgens de uitvinding kunnen op een gebruikelijke wijze worden verkregen, bijvoorbeeld door toepassing van de overeenkomstige enantiomeren van de uitgangsmaterialen of door gefractioneerde kristallisatie of toepassing van optisch actieve zuren.

De uitgangsmaterialen kunnen eveneens analoog aan bekende methoden worden bereid. Zo verkrijgt men een verbinding met formule 2 door invoering van een $-OCH_2-R_x$ door Galkylering van een verbinding met formule 4, waarin R_1 en R_3 de hiervoor aangegeven betekenissen hebben. Verbindingen met formule IV worden bij voorkeur in anionogene vorm toegepast.

4-Hydroxy-1H-indool-2-carbonitril en 4-hydroxy-3-methyl-1H-indool-2-carbonitril verkrijgt men bijvoorbeeld door afsplitsing van water van de overeenkomstige 2-carboxamide-derivaten, bijvoorbeeld met titaniumtetrachloride.

4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indool-2-carbonitril

7905079

en 4-(2,3-epoxypropoxy)-3-methyl-1H-indool-2-nitril verkrijgt men bijvoorbeeld eveneens uit de overeenkomstige 2-carboxamide-derivaten, bijvoorbeeld met trifluorazijnzuuranhydride.

Voor zover het bereiden van de benodigde
 5 uitgangsmaterialen niet is beschreven, zijn deze materialen bekend of kunnen volgens opzichzelf bekende methoden respectievelijk analoog aan de hier beschreven of analoog, ^{aan} opzichzelf bekende werkwijzen worden bereid.

In de volgende voorbeelden zijn alle in °C
 opgegeven temperaturen ongecorrigeerd.

10

Voorbeeld I

4-{3- / 4-(1,2-dihydro-2-oxobenzimidazool-1-yl)piperidine-1-yl / 7-2-hydroxy-
 propoxy}-1H-indool-2-carbonitril.

15

Men kookte een mengsel van 10 g 4-(2,3-epoxy-
 propoxy)-1H-indool-2-carbonitril en 10,18 g 1-(4-piperidinyl)-benzimidazool-2(3H)-on in 150 ml dioxan 20 uur. onder terugvloei-
 koeling. Na af-
 koelen voegde men aan het reactiemengsel actieve kool toe en filtreerde
 het. Daarna concentreerde men het filtraat, waarbij na toevoegen van
 20 ethanol kristallisatie optrad (smeltpunt van de in de titel genoemde
 verbinding was na herkristalliseren uit een mengsel van tetrahydrofuran
 en methyleenchloride: 228-230°C; het smeltpunt van het waterstofmalonaat
 van de in de titel genoemde verbinding bedroeg 199 °C (ontleding)).

25

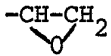
Het uitgangsmateriaal werd als volgt
 verkregen:

30

Men koelde een mengsel van 7 g 4-(2,3-epoxy-
 propoxy)-1H-indool-2-carboxamide, 90 ml dioxan en 7,2 g pyridine onder
 roeren af tot 10 °C. Daarna liet men bij dit mengsel bij een temperatuur
 tussen 10 en 12°C 10,45 g trifluorazijnzuuranhydride in 45 ml dioxan
 30 langzaam toedruppelen. Na 2 uren roeren bij kamertemperatuur voegde men
 nog 500 ml methyleenchloride toe, schudde twee maal met telkens 300 ml
 water en droogde de organische fase boven natriumsulfaat. De verkregen
 violette oplossing werd door talk gefiltreerd en ingedampt. Het verkregen,
 dik vloeibare residu werd door 200 g kiezelgel (Merck Art 7733) gechromato-
 35 grafeerd en met een mengsel van methyleenchloride en 1% methanol geelueerd.

7905079

De verkregen zuivere fracties werden in een mengsel van methyleen-
 chloride en methanol opgelost, deze oplossing werd geconcentreerd en
 hieraan voegde men diethylether toe. De verkregen kristallen werden
 afgefiltreerd, uitgewassen met diethylether en onder verminderde druk
 5 bij 60 °C gedroogd. [smeltpunt van het 4-(2,3-epoxypropoxy)-1H-indool-
 2-carbonitril: 149-151 °C].

Overeenkomstig voorbeeld I heeft men,
 uitgaande van de overeenkomstige verbindingen met formule 2, waarin R_x
 de  groep voorstelt, door reactie met de overeenkomstige ver-
 10 bindingen met formule 3, de volgende verbindingen met formule 1 bereid:

7905079

	Voor- beeld nr.	R ₁	R ₃	R ₂	smeltpunt
	<u>groep a)</u>				
5	II	H	CN	de groep met formule 6	180-182°
	III	H	COOEt	de groep met formule 6	145-146°
	IV	H	Me	de groep met formule 6	107-109°
	V	H	H	de groep met formule 7	fu 231-233°
10	VI	H	CONH ₂	de groep met formule 6	ch 170-172°
	VII	H	Me	de groep met formule 7	fu 204-206°
	<u>groep b)</u>				
	VIII	H	CN	de groep met formule 8	178-180°
15	IX	H	CONH ₂	de groep met formule 8	201-203°
	<u>groep c)</u>				
	X	H	CN	de groep met formule 9	ch 218 (ontl.)
	XI	H	Me	de groep met formule 9	hfu 108-110°
20	XII	H	H	de groep met formule 9	154-156°
	<u>groep d)</u>				
	XIII	H	CN	de groep met formule 10	hfu 189° (ontl.)
	<u>groep e)</u>				
25	XIV	H	H	de groep met formule 11	170-171°
	<u>groep f)</u>				
	XV	H	CONH ₂	-NH-C(CH ₂ OH) ₃	190-193°
30	XVI	H	H	-NH-C(CH ₂ OH) ₃	144-145°
	XVII	H	COOiPr	-NH-C(CH ₂ OH) ₃	171-173°
	XVIII	H	Me	-NH-C(CH ₂ OH) ₃	142-144°
	XIX	H	CN	-NH-C-(CH ₂ OH) ₃	
35	XX	Me	CN	-NH-C(CH ₂ OH) ₃	

7905079

Voor- beeld Nr.	R ₁	R ₃	R ₂	smelt- punt
<u>groep g)</u>				
XXI	H	H	-NH-C(NH)NH ₂	nd 230 (ontl)
<u>groep h)</u>				
XXII	H	H	1-adamantylamino	99-101°
<u>groep i)</u>				
XXIII	H	H	de groep met formule 12	210-212°
XXIV	H	Me	de groep met formule 12	167°
XXV	Me	CN	de groep met formule 12	ch 261° (ontl)
XXVI	H	CN	de groep met formule 13	
XXVII	H	CN	de groep met formule 18	212-214°
XXVIII	H	CN	de groep met formule 14	
XXIX	H	CN	de groep met formule 15	
XXX	H	CN	de groep met formule 16	
XXXI	H	CN	de groep met formule 17	
XXXII	Me	CN	de groep met formule 18	
XXXIII	H	CH ₂ OH	de groep met formule 12	
XXXIV	H	CONH ₂	de groep met formule 13	

ch= hydroxychloride

fu= bis/¯base/fumaraat

hfu= waterstof-fumaraat

nd= Bis/¯base/naftaleen-1,5-disulfonaat

Me= methyl

Et= ethyl

iPr= isopropyl

7905079

De verbindingen volgens de uitvinding onderscheiden zich door interessante farmakodynamische eigenschappen, waardoor ze als geneesmiddel kunnen worden toegepast. Ze vertonen een antiarhythmische werking, waardoor ze als anti-arhythmica, bijvoorbeeld voor het
 5 behandelen van storingen van het hart-ritme, zoals hart-fibrillaties, kunnen worden toegepast. Bij voorkeur past men tegen deze indicatie verbindingen toe waarin R_2 een groep met formule (a) - (e), (g) of (h), in het bijzonder een groep met formule (a), (b), (d) of (e) voorstelt.

Boven-dien blokkeren ze α -adrenoceptoren, hier-
 10 door kunnen deze verbindingen als α -adrenoceptoren blokkerende middelen, bijvoorbeeld ter voorkoming en behandeling van aandoeningen die met een verlamming van de darmmotiliteit gepaard gaan, bijvoorbeeld van paralytische ileus, worden aangewend. Bij voorkeur past men bij deze indicatie die verbindingen toe waarin R_2 een groep met formule (i) voorstelt, in
 15 het bijzonder de verbindingen van de voorbeelden I, XXIII en XXIV, in het bijzonder van Voorbeeld I.

De verbindingen vertonen bovendien een anti-hypertensieve werking, waardoor ze als antihypertensiva kunnen worden toegepast. Het verdient aanbeveling bij deze indicatie verbindingen toe
 20 te passen waarin R_3 met uitzondering van methyl de hiervoor aangegeven betekenissen heeft en R_2 een groep met formule (a), (f) of (i) weergeeft, in het bijzonder een groep met formule (i), in het bijzonder de verbindingen van de voorbeelden I en XXIII, vooral Voorbeeld I.

Verbindingen die op de 2-plaats van de indool-
 25 ring een cyaan- of carbamoylgroep bevatten, in het bijzonder een cyaan-groep, vertonen bovendien een blokkade van β -adrenoceptoren, waardoor ze als β -adrenoceptoren blokkerende middelen, onder andere ter voorkoming en behandeling van coronaire aandoeningen, zoals angina pectoris, van aandoeningen die met een sympatische overstimulatie gepaard gaan, zoals
 30 bijvoorbeeld nerveuse hartaandoeningen, van myokardinfarkt, voor de interval-behandeling van migraine en ter behandeling van glaukoma en thyreotoxicose, worden toegepast. Bij voorkeur past men bij deze indicatie verbindingen van de voorbeelden I, XXIV en XXV, vooral Voorbeeld I toe.

De verbindingen met formule 1b bezitten een
 35 gunstiger werking dan voor verbindingen van dit type te verwachten was,

7905079

zoals bijvoorbeeld β -blokkade^k in het geval van 2-cyaan- of 2-carbamoyl-verbindingen, waarin R_2^b een groep met formule (i) voorstelt, in het bijzonder in geval van 2-cyaanverbindingen, afwezigheid van ongewenste nevenwerkingen, lange werkingsduur enz.

5 Voor de hiervoor vermelde toepassingen variëren de toe te passen doses afhankelijk van de aard van de toe te passen verbinding, de wijze van toediening en de te behandelen aandoening. In het algemeen verkrijgt men echter bevredigende resultaten met een
10 dagelijkse dosis van ongeveer 0,1 mg tot ongeveer 1000 mg, welke dosis indien nodig 2 tot 4 malen en eveneens in retardvorm kan worden toegediend. Voor orale toepassingen bevatten de partiële doses ongeveer 0,25 mg tot ongeveer 500 mg van de actieve verbindingen, behalve eventueel aanwezige vaste of vloeibare dragers.

15 Van de verbindingen in optisch actieve vorm zijn de verbindingen waarin het koolstofatoom op de 2-plaats van de zijketen de (S)-configuratie bezit β -blokkerend actiever dan de overeenkomstige (R)-enantiomeren.

20 De verbindingen volgens de uitvinding in vrije vorm en/of in de vorm van een fysiologisch verdraagbare zouten kunnen zowel alleen als in een geschikte doseringsvorm worden toegediend. De toe te dienen geneesmiddelen, bijvoorbeeld een oplossing of tablet, kunnen analoog aan de bekende methoden worden bereid of vervaardigd.

C O N C L U S I E S

25 1. Verbindingen met formule 1, waarin R_1 een waterstofatoom of de methylgroep voorstelt, R_3 een waterstofatoom, de methyl-, hydroxymethyl-, carboxyl-, alkoxy-carbonyl- met in totaal 2-5 koolstofatomen, carbamoyl- of cyaangroep weergeeft en R_2 een groep met formule (a), waarin n het getal 0 of 1 is en $R_a \sim R_d$, onafhankelijk
30 van elkaar, een waterstofatoom of een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen weergeven, (b), waarin R_e een waterstofatoom of een alkylgroep met ten hoogste 4 koolstofatomen weergeeft, (c), (d), waarin R_h een halogeenatoom met een volgnummer van 9-35 is, (e), (f), (g), (h), of (i), waarin R_i tezamen met R_n een desgewenst door alkyl met ten hoogste 4 koolstofatomen,
35 alkoxy met ten hoogste 4 koolstofatomen en/of halogeen met een volgnummer

7905079

van 9-35 gesubstitueerde ortho-fenyleengroep weergeeft en, indien R_3 een cyaangroep is, R_1 tezamen met R_n bovendien ook een lage alkyleengroep kan zijn die door twee of drie koolstofatomen met stikstofatoom waaraan R_1 is gebonden van het stikstofatoom waaraan R_n is gebonden scheidt en R_m een waterstofatoom of een alifatische, cycloalifatische, cycloalifatisch-alifatische, ar-alifatische, of aromatische rest of een acylgroep weergeeft, voorstelt, waarbij indien

A) R_1 een waterstofatoom en R_2 een groep met formule (b) zijn, R_3 methyl, hydroxymethyl, carbamoyl of cyaan weergeeft, en

B) R_2 een groep met formule (h) is, R_3 een waterstofatoom, carbamoyl- of cyaangroep voorstelt alsmede de hydrolyseerbare derivaten daarvan, waarin de hydroxylgroep op de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen in veresterde vorm aanwezig is en de zouten daarvan.

2. Verbinding met formule 1pa volgens

conclusie 1, waarin R_1 een in conclusie 1 aangegeven betekenis heeft en R_2^{pa} een groep met formule (a), (b), (c) of (d) voorstelt, waarbij deze groepen de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, of een groep met formule 2pa weergeeft, waarin R_i^{pa} tezamen met R_n^{pa} een ongesubstitueerde o-fenyleen- of alkyleengroep met 2 of 3 koolstofatomen voorstelt en R_m^p een waterstofatoom, een alkylgroep met tenhoogste 4 koolstofatomen of een desgewenst door alkyl met tenhoogste 4 koolstofatomen, alkoxy met tenhoogste 4 koolstofatomen en/of halogeen met een volgnummer van 9-35 mono- of, al of niet gelijk, digesubstitueerde fenylgroep weergeeft, of een zout daarvan.

3. Verbinding met formule 1pb volgens

conclusie 1, waarin R_1 een in conclusie 1 aangegeven betekenis heeft en R_2^{pb} een groep met formule (a), (b), (c), (e), (f), (g) of (h) voorstelt, welke groepen de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, of een groep met formule 2pb is, waarin R_i^{pb} tezamen met R_n^{pb} een ongesubstitueerde o-fenyleen- of ethyleengroep weergeeft, of een zout hiervan.

4. Verbindingen met formule 1pc volgens

conclusie 1, waarin R_1 een in conclusie 1 aangegeven betekenis heeft, R_3^p een waterstofatoom, een methyl-, hydroxymethyl-, carboxyl-, alkoxy-carbonyl met in totaal 2-5 koolstofatomen of een carbamoylgroep voorstelt

en R_2^{pc} een groep met formule (a), (b), (c) of (d) weergeeft, welke groepen de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, of een groep met formule 2pc voorstelt, waarin R_1^{pc} tezamen met R_n^{pc} een ongesubstitueerde o-fenyleengroep vormt en R_m^p een in conclusie 2 aangegeven betekenis heeft, waarbij indien R_1 een waterstofatoom is en R_2^{pc} een groep met formule (b) weergeeft, R_3^p een methyl-, hydroxymethyl-, of carbamoylgroep voorstelt, of een zout hiervan.

5
10 5. Verbindingen met formule 1pc volgens conclusie 4, waarbij indien R_1 een waterstofatoom weergeeft, R_3^p geen methylgroep is, alsmede de zouten daarvan.

6. Verbindingen met formule 1pd volgens een der voorgaande conclusies, waarin R_1 een in conclusie 1 aangegeven betekenis heeft, R_2^{pb} een in conclusie 3 aangegeven betekenis heeft en R_3^p een in conclusie 4 aangegeven betekenis heeft, waarbij
15 A') indien R_1 een waterstofatoom en R_2^{pb} een groep met formule (b) weergeeft, R_3^p een methyl-, hydroxymethyl- of carbamoylgroep voorstelt,
B') indien R_2^{pb} een groep met formule (h) weergeeft, R_3^p een waterstofatoom of een carbamoylgroep voorstelt en
C') indien R_2^{pb} een groep met formule 2pb weergeeft, R_1^{pb} tezamen met
20 R_n^{pb} een ongesubstitueerde o-fenyleengroep voorstelt, alsmede een zout hiervan.

7. Verbindingen met formule 1a, volgens een der voorgaande conclusies, waarin R_1 en R_2 een in conclusie 1 aangegeven betekenis hebben en R_2^a een groep met formule (a), (b), (c), (d), (e), (g)
25 of (h) voorstelt, welke groepen de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, inclusief de in conclusie 1 voor R_2 gedefinieerde voorwaarden A) en B), alsmede de fysiologisch verdraagbare, hydrolyseerbare derivaten daarvan waarin de hydroxylgroep op de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen in veresterde vorm aanwezig is, alsmede de zouten daarvan.

30 8. Verbindingen met formule 1b volgens een der voorgaande conclusies, waarin R_1 en R_3 de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben en R_2^b een groep met formule (f), of (i) voorstelt, welke groepen de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, alsmede de fysiologisch verdraagbare, hydrolyseerbare derivaten daarvan, waarin
35 de hydroxylgroep op de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen in verester-

de vorm aanwezig is, alsmede de zouten daarvan.

9. Verbinding met formule 1b volgens conclusie 8, waarin, indien R_1 een waterstofatoom voorstelt, R_3 geen methylgroep is, alsmede de fysiologische verdraagbare, hydrolyseerbare derivaten daarvan waarin de hydroxylgroep op de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen in veresterde vorm aanwezig is, alsmede de zouten daarvan.

10. 4-{3-[4-(1,2-dihydroxy-2-oxobenzimidazol-1-yl)piperidine-1-yl]-2-hydroxypropoxy}-1H-indool-2-carbonitril, alsmede de fysiologisch verdraagbare, hydrolyseerbare derivaten daarvan, waarin de hydroxylgroep op de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen in veresterde vorm aanwezig is, alsmede de zouten daarvan, volgens een der voorgaande conclusies.

11. Werkwijze voor het bereiden van een geneesmiddel, met het kenmerk, dat men één of een aantal verbindingen met formule 1, waarin de substituenten en symbolen de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, en/of een fysiologisch verdraagbaar, hydrolyseerbaar derivaat daarvan, waarin de hydroxylgroep op de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen in veresterde vorm aanwezig is, en/of een fysiologisch verdraagbaar zout daarvan, in een voor een dergelijke toepassing geschikte toedieningsvorm brengt.

12. Werkwijze volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat men één of een aantal verbindingen volgens conclusie 2-10 toepast.

13. Werkwijze voor het bereiden van een heterocyclische verbinding, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1, waarin de substituenten en symbolen de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, of een hydrolyseerbaar derivaat daarvan, waarin de hydroxylgroep op de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen in veresterde vorm aanwezig is, of een zout daarvan, bereidt door een overeenkomstige verbinding met formule 2, waarin R_1 en R_3 de hiervoor aangegeven betekenissen hebben en R_x een groep voorstelt die bij reactie met een primair of secundair amine een 2-amino-1-hydroxyethylgroep geeft, te laten reageren met een geschikt amine met formule 3, waarin R_2 een hiervoor aangegeven betekenis heeft en indien nodig de aldus verkregen verbindingen met formule 1 op de 2-plaats van

de 3-aminopropoxy-zijketen te veresteren en de aldus verkregen verbindingen in vrije vorm als base of in zoutvorm te winnen.

1
14. Werkwijze volgens conclusie 13,
met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1pa, waarin de
5 substituenten en symbolen de in conclusie 2 aangegeven betekenissen
hebben, of zouten daarvan, bereidt door een overeenkomstige verbinding
met formule 2, waarin R_1 en R_x de in conclusie 1 aangegeven betekenissen
hebben en R_3 een cyaangroep voorstelt, met een geschikt amine met formule
3, waarin R_2 een hiervoor voor R_2^{pa} aangegeven betekenis heeft, te laten
10 reageren en de aldus verkregen verbindingen met formule 1pa in vrije vorm
als base of als zoutvorm te winnen.

15. Werkwijze volgens conclusie 13,
met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1pb, waarin de
substituenten en symbolen de in conclusie 3 aangegeven betekenissen hebben,
15 of een zout hiervan, bereidt door een overeenkomstige verbinding met
formule 2, waarin R_1 en R_x de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben
en R_3 een cyaangroep voorstelt, met een geschikt amine met formule 3,
waarin R_2 de in deze conclusie voor R_2^{pb} aangegeven betekenissen heeft,
te laten reageren en de aldus verkregen verbindingen met formule 1pb in
20 vrije vorm als base of in zoutvorm te winnen.

16. Werkwijze volgens conclusie 13,
met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1pc bereidt, waarin
de substituenten en symbolen de in conclusie 4 aangegeven betekenissen
hebben, of een zout daarvan, door een overeenkomstige verbinding met formule
25 2, waarin R_1 en R_x de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben en
 R_3 de in deze conclusie voor R_3^D aangegeven betekenissen heeft, met een
geschikt amine met formule 3, waarin R_2 de in deze conclusie voor R_2^{pc}
aangegeven betekenissen heeft, te laten reageren en de aldus verkregen
verbindingen met formule 1pc in vrije vorm als base of in zoutvorm te
30 winnen.

17. Werkwijze volgens conclusie 16,
met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1pc bereidt, waarin,
indien R_1 een waterstofatoom voorstelt, R_3^D geen methylgroep is.

18. Werkwijze volgens conclusie 13,
35 met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1pd, waarin de substituen-

7905079

ten en symbolen de in conclusie 6 aangegeven betekenissen hebben, of een zout hiervan, bereidt, door een overeenkomstige verbinding met formule 2, waarin R_1 en R_x de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben en R_3 de in deze conclusie voor R_3^D aangegeven betekenis heeft, met een geschikt amine met formule 3, waarin R_2 de in deze conclusie voor R_2^{pb} aangegeven betekenis heeft, te laten reageren en de aldus verkregen verbindingen met formule 1pd in vrije vorm of in zoutvorm te winnen.

19. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1a, waarin de substituenten en symbolen de in conclusie 7 aangegeven betekenissen hebben, of een fysiologisch verdraagbaar, hydrolyseerbaar derivaat daarvan waarin de hydroxylgroep op de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen in veresterde vorm aanwezig is, of een zout daarvan, bereidt door een overeenkomstige verbinding met formule 2, waarin R_1 , R_3 en R_x de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, te laten reageren met een geschikt amine met formule 3, waarin R_2 de in deze conclusie voor R_2^a aangegeven betekenis heeft en desgewenst de aldus verkregen verbindingen met formule 1a op de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen te veresteren en de aldus verkregen verbindingen in vrije vorm als base of in zoutvorm te winnen.

20. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1b, waarin de substituenten en symbolen de in conclusie 8 aangegeven betekenissen hebben, of een fysiologisch verdraagbaar, hydrolyseerbaar derivaat daarvan, waarin de hydroxylgroep op de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen in veresterde vorm aanwezig is, of een zout hiervan, bereidt door een overeenkomstige verbinding met formule 2, waarin R_1 , R_3 en R_x de in conclusie 1 aangegeven betekenissen hebben, te laten reageren met een geschikte verbinding met formule 3, waarin R_2 een in deze conclusie voor R_2^b aangegeven betekenis heeft, en de aldus verkregen verbinding met formule 1b desgewenst op de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen te veresteren en de aldus verkregen verbinding in vrije vorm als base of in zoutvorm te winnen.

21. Werkwijze volgens conclusie 20, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1b bereidt waarin, indien R_1 een waterstofatoom voorstelt, R_3 geen methylgroep is.

22. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk,

dat men 4-{3-[4-(1,2-dihydro-2-oxo-benzimidazool-1-yl)-piperidine-1-yl]-2-hydroxypropoxy}-1H-indool-2-carbonitril of een fysiologisch verdraagbaar, hydrolyseerbaar derivaat daarvan, waarin de hydroxylgroep op de 2-plaats van 3-aminopropoxy-zijketen in veresterde vorm aanwezig is, of een zout daarvan, bereidt door een overeenkomstige verbinding met formule 2, waarin R_1 een waterstofatoom, R_3 een cyaangroep en R_x een in conclusie 1 aangegeven betekenis heeft, te laten reageren met 1-(4-piperidiny1)-benzimidazool-2(3H)-on en desgewenst de aldus verkregen verbinding op de 2-plaats van de 3-aminopropoxy-zijketen te veresteren en de aldus verkregen verbinding in vrije vorm of in zoutvorm te winnen.

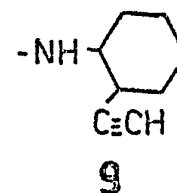
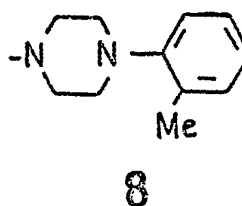
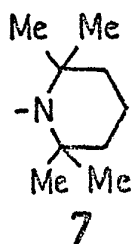
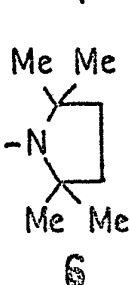
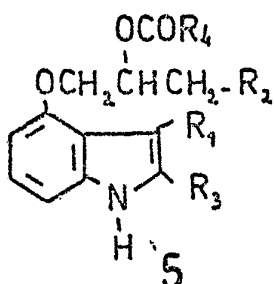
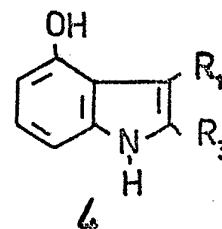
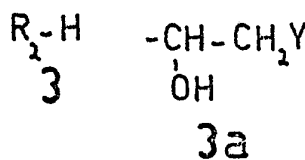
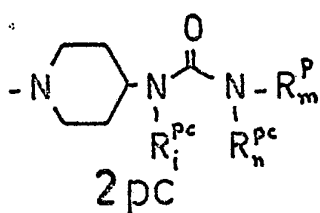
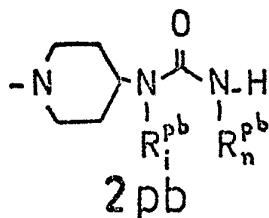
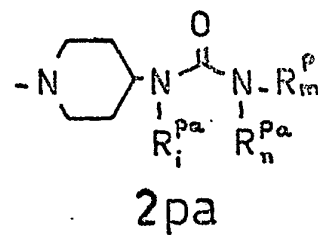
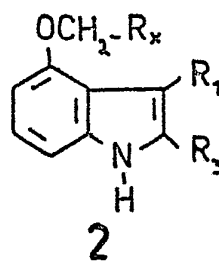
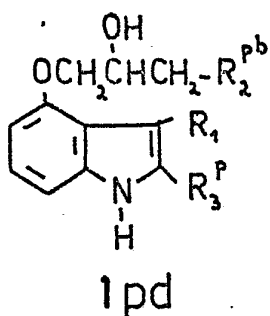
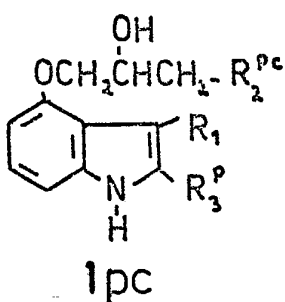
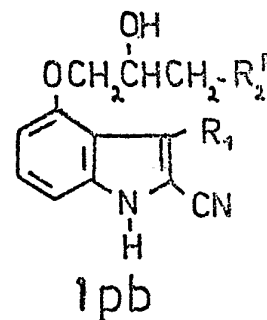
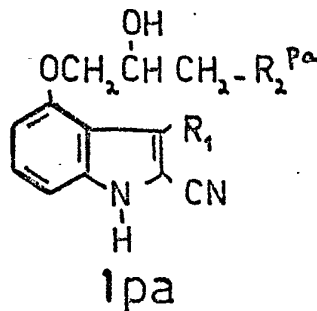
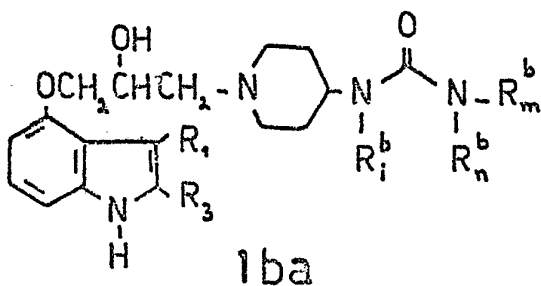
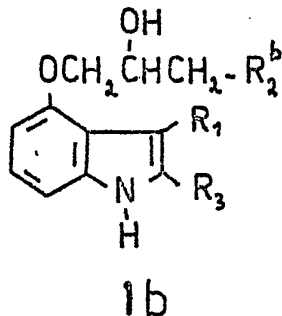
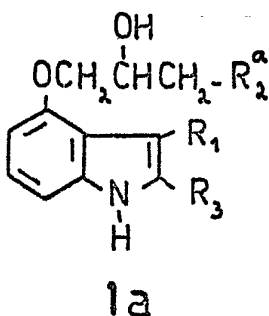
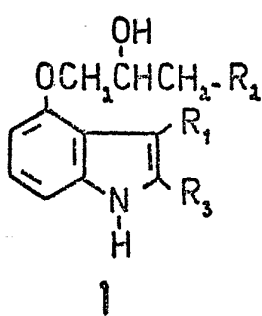
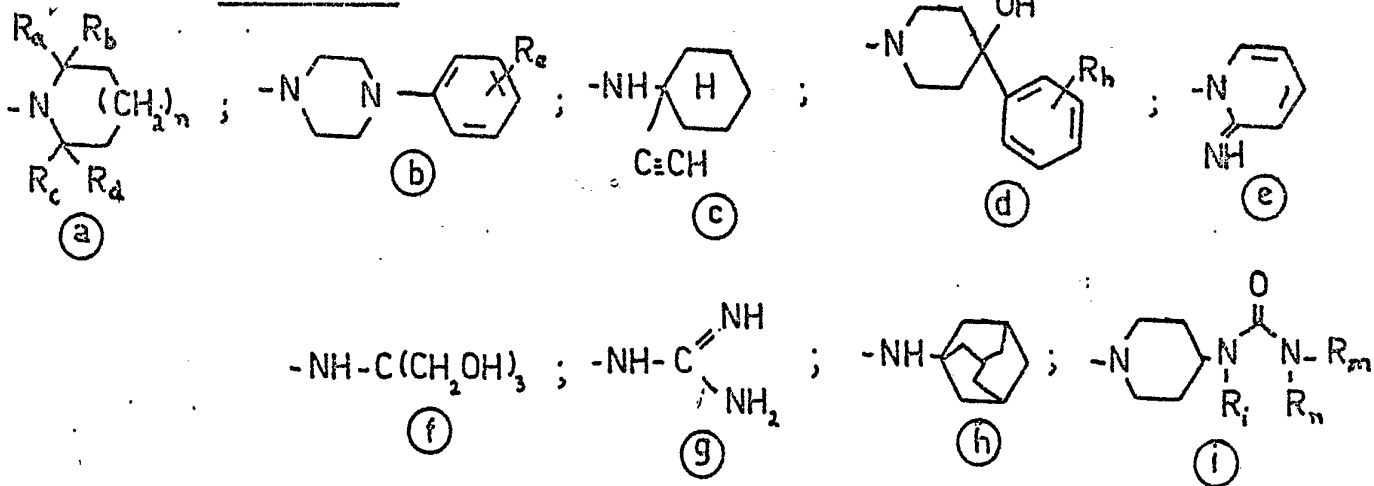
23. Werkwijze als beschreven in de beschrijving en/of de Voorbeelden.

24. Gevormde geneesmiddelen, verkregen onder toepassing van de werkwijze volgens conclusie 11 en 23.

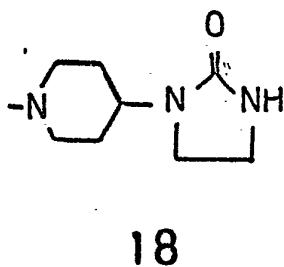
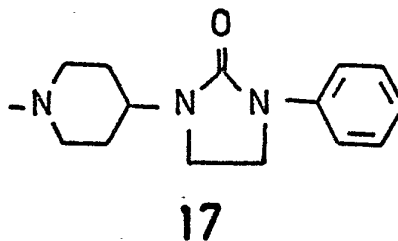
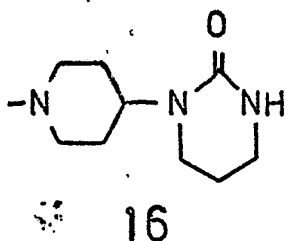
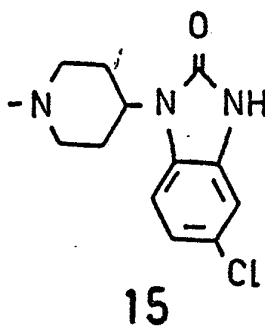
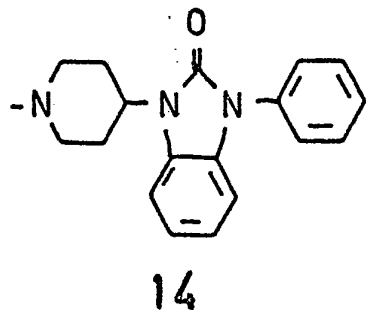
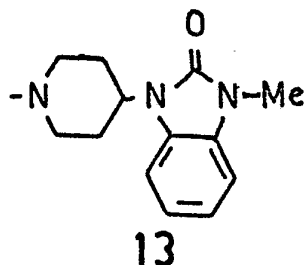
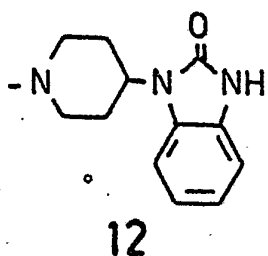
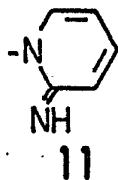
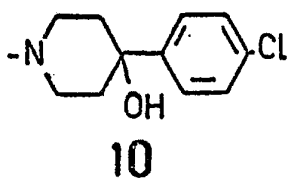
15

7905079

GROEPEN



7905079



7905079