

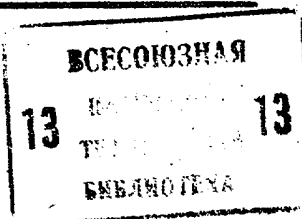


СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1194272 A

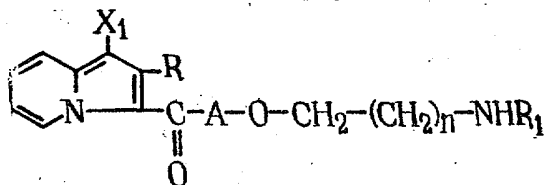
(51)4С 07 D 209/44

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ



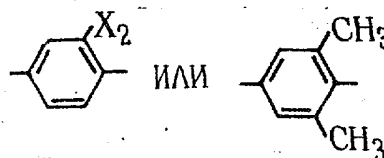
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

- (21) 3606051/23-04
- (22) 16.06.83
- (31) 8210598
- (32) 17.06.82
- (33) FR
- (46) 23.11.85. Бюл. № 43
- (71) Санофи (FR)
- (72) Жильбер Россель и Петер Польстер (LU)
- (53) 547.759.4.07(088.8)
- (56) Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. - М.: Мир, 1973, ч. 1, с. 504.
- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛИЗИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ С ОРГАНИЧЕСКОЙ ИЛИ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ КИСЛОТОЙ.
- (57) Способ получения производных индолизина общей формулы



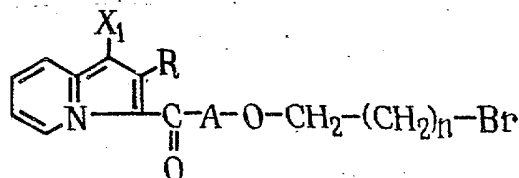
- где $n = 1$ или 2 ;
- R - неразветвленный или разветвленный C_1-C_4 -алкил или фенил;
- R_1 - неразветвленный или разветвленный C_1-C_5 -алкил;

X_1 - водород, хлор или бром;
A - радикал формулы



где X_2 - водород, хлор, бром или метокси.

или их солей с органической или неорганической кислотой, отличающийся тем, что, бромалкоксибензоил общей формулы

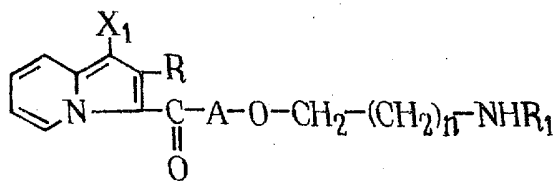


где R, X_1 , A и n - имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с первичным амином общей формулы H_2N-R_1

где R_1 - имеет указанные значения, при $50-75^\circ C$ с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли с органической или неорганической кислотой.

09) SU (11) 1194272 A

Изобретение относится к получению новых производных индолизина общей формулы



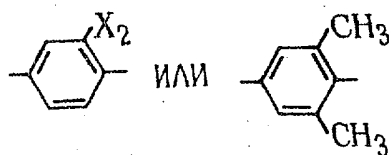
где $n = 1$ или 2 ;

R — неразветвленный или разветвленный C_1 - C_4 -алкил или фенил;

R_1 — неразветвленный или разветвленный C_1 - C_5 -алкил;

X_1 — водород, хлор или бром;

A — радикал формулы



где X_2 — водород, хлор, бром или метокси,

проявляющие свойства антагонистов кальция, которые могут быть использованы в терапии стенокардии.

Цель изобретения — разработка, на основе известного метода, способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Пример 1. Получение кислото оксалата 2-этил-3-[4-(3-трет-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизина.

В колбе нагревают в течение 50 ч при 50°C раствор, состоящий из 4,2 г (0,011 моль) 2-этил-3-[4-(3-бромпропил)оксибензоил]индолизина и 2,4 г (0,033 моль) трет-бутиламина в 40 мл толуола. По окончании реакции реакционную смесь оставляют охлаждаться, затем ее выливают в 40 мл воды и подщелачивают 10%-ным водным раствором едкого натра. Отделяют органическую фазу, экстрагируют водный раствор толуолом, соединяют органические фазы и промывают водой до нейтральной реакции. Выпаривают до суха и очищают маслянистый остаток методом хроматографии на оксиде алюминия с применением в качестве элюента 1,2-дихлорэтана. Очищенный маслянистый продукт растворяют в диэтиловом эфире, к которому добавляют эфирный раствор безводной ша-

велевой кислоты, и полученное твердое вещество кристаллизуют из метанола.

Получают 3,9 г (выход 75%) кислото оксалата 2-этил-3-[4-(3-трет-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 207 - 208°C .

Аналогично получают следующие соединения.

10 Кислый оксалат 2-этил-3-[4-(3-этиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 184°C (этанол).

15 Кислый оксалат 2-этил-3-[4-(3-н-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 155°C (этилацетат/метанол).

20 Кислый оксалат 2-н-бутил-3-[4-(3-трет-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 110 и 143 - 145°C (метанол/диэтиловый эфир).

Кислый оксалат 2-этил-3-[4-(3-н-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 172 - 173°C (изопропанол).

25 Кислый оксалат 2-изопропил-3-[4-(3-н-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 168 - 170°C (этанол).

30 Кислый оксалат 2-изопропил-3-[4-(3-трет-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 195 - 197°C (этилацетат/метанол).

35 Хлоргидрат 2-изопропил-3-[4-(3-трет-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 238°C (этилацетат/метанол).

40 Кислый оксалат 2-фенил-3-[4-(3-н-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 210 - 211°C (диметилформамид).

Кислый оксалат 2-фенил-3-[4-(3-трет-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 205°C (метанол/диэтиловый эфир).

45 Кислый оксалат 2-н-бутил-3-[4-(3-метиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 132°C (метилатилкетон/метанол).

50 Кислый оксалат 2-н-бутил-3-[4-(2-трет-бутиламиноэтил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 205 - 208°C (метанол/диэтиловый эфир).

55 Кислый оксалат 2-этил-3-[4-(3-неопентиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 210°C (диметилформамид).

Кислый оксалат 2-н-бутил-3-[4-(3-н-пропиламинопропил)оксибензо-

ил]индолизина, т.пл. 155-157°C (изо-пропанол).

Кислый оксалат 2-н-бутил-3-[4-(3-этиламинопропил)оксибензоил]-индолизина, т.пл. 171-172°C (метанол).

Кислый оксалат 2-н-бутил-3-[4-(3-изопропиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 159-160°C (изо-пропанол).

Кислый оксалат 2-н-бутил-3-[4-(3-неопентиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 190-191°C (метанол).

Кислый оксалат 2-н-бутил-3-[4-(2-неопентиламиноэтил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 197-198°C (метанол).

Бромгидрат 2-изопропил-3-[4-(2-трет-бутиламиноэтил)оксибензоил]-индолизина, т.пл. 222°C (этанол/диэтиловый эфир 2/1).

Кислый оксалат 2-изопропил-3-[4-(2-неопентиламиноэтил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 205-207°C (метанол).

Кислый оксалат 2-изопропил-3-[4-(3-неопентиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 206-207°C (метанол).

Кислый оксалат 2-метил-3-[4-(3-трет-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 215°C (метанол).

Кислый оксалат 2-н-пропил-3-[4-(3-неопентиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 190-192°C (метанол).

Кислый оксалат 1-хлор-2-н-бутил-3-[4-(3-трет-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 168°C (этанол).

Кислый оксалат 1-хлор-2-н-бутил-3-[4-(3-н-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 164°C (этанол).

Кислый оксалат 2-н-пропил-3-[4-(3-трет-бутиламинопропил)оксибензоил]-индолизина, т.пл. 182-184°C (метанол).

Кислый оксалат 1-бром-2-н-бутил-3-[4-(2-неопентиламиноэтил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 195-197°C (метанол).

Кислый оксалат 1-бром-2-н-бутил-3-[4-(2-трет-бутиламиноэтил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 220-222°C (метанол).

Кислый оксалат 1-бром-2-н-бутил-3-[4-(3-трет-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 168-170°C (метанол).

5 Бромгидрат 1-бром-2-н-бутил-3-[4-(3-неопентиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 184-186°C (метилэтилкетон/метанол).

10 Кислый оксалат 1-бром-2-фенил-3-[4-(3-н-бутиламинопропил)окси-3-хлорбензоил]индолизина, т.пл. 176-178°C (метанол).

15 Хлоргидрат 1-бром-2-изопропил-3-[4-(3-трет-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизина, т.пл. 207-209°C (диэтиловый эфир/метанол 9/1).

Кислый оксалат 2-н-бутил-3-[4-(3-трет-бутиламинопропил)окси-3-метоксибензоил]индолизина, т.пл. 168°C (этанол).

Кислый оксалат 2-изопропил-3-[4-(3-трет-бутиламинопропил)окси-3,5-диметилбензоил]индолизина, т.пл. 244°C (метанол).

25 Хлоргидрат 2-изопропил-3-[4-(3-трет-бутиламинопропил)окси-3-бромбензоил]индолизина, т.пл. 238°C (метанол/диэтиловый эфир).

30 **Пример 2.** Получение 1-бром-2-н-бутил-3-[4-(2-трет-бутиламиноэтил)оксибензоил]индолизина.

Нагревают в колбе в течение 30 ч при 75°C раствор, состоящий из 7,4 г (0,015 моль) 1-бром-2-н-бутил-3-[4-(3-бромпропил)оксибензоил]индолизина и 3,3 г (0,045 моль) трет-бутиламина в 50 мл толуола. По окончании реакции реакцию смесь охлаждают выливают ее в 50 мл воды и подщелачивают 10%-ным водным раствором гидроксида натрия. Отделяют органическую фазу, экстрагируют водный раствор толуолом, объединяют органические фазы и промывают водой до нейтральной реакции. Выпаривают досуха и очищают маслянистый остаток хроматографией элюированием с окиси алюминия, используя 1,2-дихлорэтан в качестве элюента.

50 Получают 1-бром-2-н-бутил-3-[4-(2-трет-бутиламиноэтил)оксибензоил]индолизин с выходом 65%.

Пример 3. Получение кислото оксалата 2-этил-3-[4-(3-этиламино-1-пропил)оксибензоил]индолизина.

55 К 22,7 г (0,06 моль) 2-этил-3-[4-(3-бромпропил)оксибензоил]индолизина в 300 мл этанола прибавляют

48 мл раствора этиламина в этаноле 31%-ной концентрации, нагревают в течение 10 ч при 95°C в запаянной ампуле. Отгоняют спирт при пониженном давлении и растворяют в дихлорэтаноле густой маслянистый остаток. Промывают 30%-ным водным раствором гидроксида натрия потом два раза водой. Сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и отгоняют дихлорэтан.

Растворяют 20,3 г маслянистого остатка в сухом этиловом эфире, обрабатывают активированным углем, фильтруют и получают оксалат при добавлении щавелевой кислоты в этиловом эфире.

Таким образом, получают 18 г кислого оксалата 2-этил-3-[4-(3-этиламино-1-пропил)оксибензоил]индолизина после перекристаллизации из этанола, т.пл. 184°C.

Найдено, что производные индолизина проявляют замечательные фармакологические свойства, а именно способность подавлять транслокацию кальция на уровне клеточной оболочки. Эти свойства обуславливают большую ценность этих соединений для лечения некоторых патологических синдромов сердца, в частности для лечения стенокардии, гипертонии, аритмии, недостаточности кровообращения сосудов мозга.

Известно производное индолизина, а именно бутопрозин или 2-этил-3-[4-(ди-3-н-бутиламинопропил)оксибензоил]индолизин, обладающее одновременно анти- α - и β -адренергическими свойствами (патент Франции № 2341578), т.е. способностью частично подавлять α - и β -адренергические реакции, и способностью подавлять кальций (Biochemical Pharmacology, Vol. 30, № 8, p. 897-901, 1981).

Однако найдено, что соединения предлагаемой формулы, а также их нетоксичные аддитивные соли обладают способностью подавлять кальций и в то же время не проявляют существенно антиадренергического свойства в таких дозах, в которых бутопрозин уже проявляет эти свойства.

Результаты фармакологических испытаний, проведенных с целью определения сердечно-сосудистых свойств

соединений согласно предлагаемому изобретению, следующие.

Способность подавлять кальций.

Способность подавлять продвижение кальция на уровне клеточной оболочки, проявляемая предлагаемыми соединениями показана измерением их антагонистического действия по отношению к контрактильной реакции на деполяризацию, спровоцированную действием калия на изолированную аорту крысы. Установлено, что деполяризация оболочки гладкой мышцы калием делает последнюю проницаемой для внеклеточного кальция и вызывает сокращение мышцы. Поэтому путем измерения подавления контрактильной реакции на деполяризацию калием или путем измерения ослабления сокращения тонуса в ответ на деполяризацию калием можно оценивать активность соединения как ингибитора проницаемости оболочки для ионов Ca^{++} .

У крыс самцов Wistar весом приблизительно 300 г берут аорту и разрезают ее на полоски длиной приблизительно 40 мм и шириной приблизительно 3 мм. Эти полоски помещают в ванну емкостью 25 мл для изолированного органа с модифицированным раствором бикарбоната Кребса, ммоль: NaCl 112; KCl 5; NaHCO₃ 25; KH₂PO₄ 1; MgSO₄ 1,2; CaCl₂ 2,5; глюкоза 11,5; дистиллированная вода до 1000 мл, через которую протекает карбоген, при 37°C. Препарат соединяют с микродатчиком силы и регистрируют контрактильную реакцию (после ее усиления) при помощи записывающего устройства.

К препарату прилагают напряжение 2 В. Выдерживают препарат в течение 60 мин в модифицированном растворе бикарбоната Кребса, затем провоцируют сокращения, заменяя раствор бикарбоната Кребса калиевым раствором Кребса, ммоль: NaCl 17; KCl 100; NaHCO₃ 25; KH₂PO₄ 1; MgSO₄ 1,2; CaCl₂ 2,5; глюкоза 11,5; дистиллированная вода до 1000 мл. После того как контрактильная реакция препарата стала воспроизводимой, в ванну вводят определенное количество предлагаемого соединения. Через 60 мин провоцируют новый спазм путем деполяризации калием.

Результаты, полученные для каждой испытанной аорты (выражают в % от

максимального контрактурного действия до инкубации испытуемого соединения), даны в табл. 1 и 2.

Гемодинамические свойства.

Соединения согласно предлагаемому изобретению вызывают у собак при дозах 5-10 мг/кг при внутривенном введении 15-40%-ное понижение частоты сокращений сердца, а также медленное и постепенное понижение артериального давления.

Кроме того, опыты, проведенные также на собаках при дозе 5 мг/кг при внутривенном введении по известной методике (Патент Франции № 2341578), показывают, что соединения согласно предлагаемому изобретению проявляют в целом анти- α -адренергические свойства слабой

интенсивности, т.е. в общем ниже 50%, и анти- β -адренергические свойства нулевой или практически нулевой интенсивности.

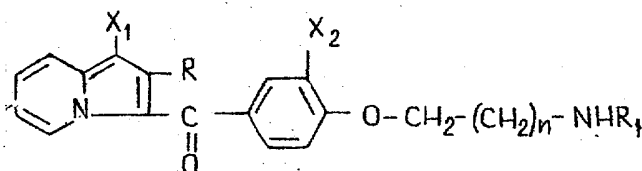
5

Между тем бутопрозин при таких же условиях уже проявляет анти- α -адренергические свойства гораздо выше 50% и анти- β -адренергические свойства порядка 50%.

10

Следовательно, соединения согласно предлагаемому изобретению, обладают, по сравнению с бутопрозином, нулевой антиадренергической активностью или гораздо более узким диапазоном антиадренергической активности, и проявляют антикальциевые свойства.


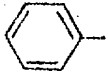
Т а б л и ц а 1



R	R ₁	X ₁	X ₂	n	Максимальное контрактурное действие, %
1	2	3	4	5	6

При дозе 10^{-6} моль

CH ₃	C-(CH ₃) ₃	H	H	2	59
CH ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	2	66,2
C ₂ H ₅	C-(CH ₃) ₃	H	H	2	4,4
C ₂ H ₅	CH ₂ -C-(CH ₃) ₃	H	H	2	8,6
n-C ₃ H ₇	C-(CH ₃) ₃	H	H	2	0
n-C ₃ H ₇	CH ₂ -C-(CH ₃) ₃	H	H	2	6,2
изо-C ₃ H ₇	H-C ₄ H ₉	H	H	2	25
изо-C ₃ H ₇	C-(CH ₃) ₃	H	H	2	4,2
изо-C ₃ H ₇	C-(CH ₃) ₃	Bz	H	2	28,6
изо-C ₃ H ₇	C-(CH ₃) ₃	H	Bz	2	11,4

1	2	3	4	5	6
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{C}-(\text{CH}_3)_3$	H	H	1	65,3
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{CH}_2\text{-C}-(\text{CH}_3)_3$	H	H	1	40,9
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	CH_3	H	H	2	69,8
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	C_2H_5	H	H	2	51,6
$n\text{-C}_7\text{H}_{15}$	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	H	H	2	29,1
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	изо- C_3H_7	H	H	2	29,4
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	H	H	2	33
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{C}-(\text{CH}_3)_3$	H	H	2	7,6
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{CH}_2\text{-C}-(\text{CH}_3)_3$	H	H	2	16,4
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	Cl	H	2	54,5
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{C}-(\text{CH}_3)_3$	Cl	H	2	44,7
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{C}-(\text{CH}_3)_3$	Br	H	1	61,4
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{CH}_2\text{-C}-(\text{CH}_3)_3$	Br	H	1	66,2
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{C}-(\text{CH}_3)_3$	Br	H	2	45
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{CH}_2\text{-C}-(\text{CH}_3)_3$	Br	H	2	59,8
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{C}-(\text{CH}_3)_3$	H	OCH_3	2	3,6
	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	H	H	2	57,4
	$\text{C}-(\text{CH}_3)_3$	H	H	2	29,8
Бутопрозин		-	-	-	6,1
При дозе 10^{-7} моль					
C_2H_5	$\text{C}-(\text{CH}_3)_3$	H	H	2	71
C_2H_5	$\text{CH}_2\text{-C}-(\text{CH}_3)_3$	H	H	2	61,6
изо- C_3H_7	$\text{C}-(\text{CH}_3)_3$	H	H	1	89
изо- C_3H_7	$\text{CH}_2\text{-C}-(\text{CH}_3)_3$	H	H	1	68
изо- C_3H_7	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	H	H	2	84,5
изо- C_3H_7	$\text{C}-(\text{CH}_3)_3$	H	H	2	43,3

Продолжение табл. 1

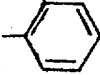
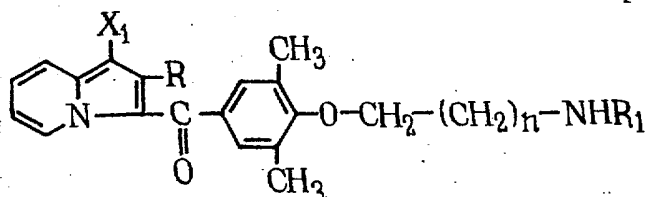
1	2	3	4	5	6
изо-C ₃ H ₇	CH ₂ -C-(CH ₃) ₃	H	H	2	39
H-C ₄ H ₉	CH ₂ -C-(CH ₃) ₃	H	H	1	87
H-C ₄ H ₉	H-C ₃ H ₇	H	H	2	83,4
H-C ₄ H ₉	изо-C ₃ H ₇	H	H	2	78
H-C ₄ H ₉	H-C ₄ H ₉	H	H	2	76,4
H-C ₄ H ₉	C-(CH ₃) ₃	H	H	2	70
H-C ₄ H ₉	CH ₂ -C-(CH ₃) ₃	H	H	2	71,4
H-C ₄ H ₉	C-(CH ₃) ₃	H	OCH ₃	2	85,2
	C-(CH ₃) ₃	H	H	2	80,4
Бутопрозин		-	-	-	70,4

Таблица 2



R	R ₁	X ₁	n	Доза, м	Максимальное контррактурное действие, %
изо-C ₃ H ₇	изо-C ₃ H ₇	H	2	10 ⁻⁶	26,5
				10 ⁻⁷	68,7

Составитель И. Бочарова

Редактор Н. Гунько Техред О. Ващицина Корректор И. Эрдейн

Заказ 7330/62

Тираж 383

Подписное

ВНИИИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4