



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199606
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 14 11 75
(21) (PV 6461-76)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 02 75
(P 25 05 681.9) a od 26 02 75
(P 25 08 251.3)
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)

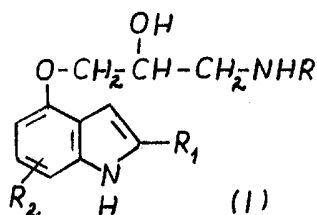
Majitel patentu

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 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo 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, 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 vo-

2

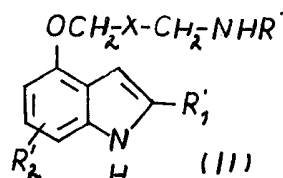
díku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a

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, pivaloyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nebo v případě, představuje-li R shora definovanou alkylmerkaptalkylovou skupinu nebo R₁ shora definovanou pivaloyloxyalkylovou skupinu, znamená R₂ rovněž atom vodíku,

s tím, že alespoň jeden ze symbolů R₁ a R₂ představuje shora definovanou pivaloyloxyalkylovou skupinu 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



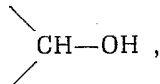
ve kterém

R' představuje merkaptoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo má stejný význam jako R,

X znamená skupinu



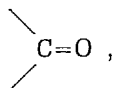
nebo



R' nebo/a R2' představuje hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž jeden z těchto zbytků R1' a R2' může mít rovněž význam jako R1, popřípadě R2,

nechá reagovat s kyselinou pivalovou nebo s jejím reaktivním derivátem,

v případě, že R' znamená merkaptoalkylovou skupinu, 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 R1 dodatečně převede zmýdlením, esterifikací, reesterifikací, acylací nebo alkylací na jiný substituent R1.

Alkylové a alkoxylové skupiny ve významu symbolů R, R1, R2, R3 a R4 obsahují s výhodou 1 až 5 atomů uhlíku a mohou být přímé nebo rozvětvené, přičemž alkylové skupiny ve významu symbolu R jsou s výhodou rozvětvené. Cykloalkylové skupiny ve významu symbolu R obsahují s výhodou 3 až 4 atomy uhlíku.

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.

Zavádění pivaloylového zbytku na hydroxyalkylovou skupinu nebo skupiny sloučenin shora uvedeného obecného vzorce II se provádí za obvyklých acylačních podmínek, například reakcí sloučenin obecného vzorce II s pivaloylchloridem za chlazení v přítomnosti báze, jako pyridinu.

Shora zmíněná alkylace na síře v případě, že R' znamená merkaptoalkylovou skupinu, 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 R1 na jiný zbytek R1 je možno uskutečnit běžným způsobem zmýdlením, esterifikací, reesterifikací, acylací nebo alkylací. Tak například je možno sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R1 znamená alkoxykarbonylovou skupinu, zmýdlením na odpovídající karboxylovou kyselinu obecného vzorce I, v němž R1 znamená karboxylovou skupinu. Toto zmýdlení 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 nebo pevně 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 pufrý. Takovými přísadami jsou např. vitanové a citrátové pufrý, ethanol, komplexotvorné látky (jako ethylendiamintetraoctová kyselina a její netoxické soli) a k regulaci viskozity vysokomolekulární polymery (jako kapalně 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, stearát 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-terc.butylaminopropoxy)-
-6-pivaloyloxymethylindol

K roztoku 1,0 g 4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)-6-hydroxymethylindolu ve 25 ml absolutního pyridinu se za míchání a chlazení na 0 až 5 °C přikape 0,86 ml pivaloylchloridu. Reakční směs se nechá přes noc stát při teplotě místnosti, pak se odpaří ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi 50 ml vodného roztoku kyselého uhličitanu sodného a ethylacetát. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se a odpaří se ve vakuu. Odparek se vyjme cca 20 ml ethylacetátu a k roztoku se přidá roztok 0,5 g kyseliny benzoové v 10 ml ethylacetátu. Odsátím a vysušením vyloučené sraženiny se získá 0,5 g (cca 30 % teorie) chromatograficky čistého 4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)-6-pivaloyloxymethylindolu ve formě benzoátu. Produkt taje při 193 až 195 °C.

Příklad 2

4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)-
-2-pivaloyloxymethylindol

Analogickým postupem jako v předchozím příkladu se z 1,0 g 4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)-2-hydroxymethylindolu a 0,86 ml pivaloylchloridu získá po vysrážení surové báze z etherického roztoku přidáním 0,5 g kyseliny benzoové 0,83 gramu (cca 50 % teorie) chromatograficky čistého 4-(2-hydroxy-3-terc.butylaminopropoxy)-2-pivaloyloxymethylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 149 až 151 °C.

Příklad 3

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

Analogickým způsobem jako v předchozích příkladech se z 1,5 g 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylami-

no)propoxy]-2-hydroxymethylindolu a 1,08 ml pivaloylchloridu získá po vysrážení surové báze z etherického roztoku přidáním 0,7 g kyseliny benzoové a po překrystalování vyloučené sraženiny z isopropanolu 1,0 gramu (cca 42 % teorie) chromatograficky čistého 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-pivaloyloxymethylindolu ve formě benzoátu o teplotě tání 118 až 120 °C.

Příklad 4

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

2,7 g 4-[2-hydroxy-3-(1-methylmerkapt-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-methylmerkapt-2-methylisopropylamino)propoxy]-2-karboxyindolhydrátu o teplotě tání 163 °C.

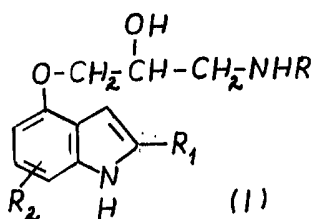
Příklad 5

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.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3

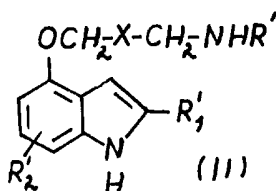
až 6 atomy uhlíku nebo alkylmerkaptalkylovou skupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 6 atomů uhlíku,

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, 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 vo-

díku 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, pivaloyloxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nebo v případě, představuje-li R shora definovanou alkylmerkaptalkylovou skupinu nebo R₁ shora definovanou pivaloyloxyalkylovou skupinu, znamená R₂ rovněž atom vodíku,

s tím, že alespoň jeden ze symbolů R₁ a R₂ představuje shora definovanou pivaloyloxyalkylovou skupinu a jejich farmakologicky snášitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



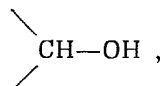
ve kterém

R' představuje merkaptalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo má stejný význam jako R,

X znamená skupinu



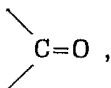
nebo



R₁ nebo/a R₂ představuje hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž jeden z těchto zbytků R₁ a R₂ může mít rovněž význam jako R₁, popřípadě R₂,

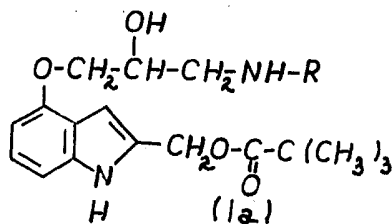
nechá reagovat s kyselinou pivalovou nebo s jejím reaktivním derivátem,

v případě, že R' znamená merkaptalkylovou skupinu, 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 R₁ dodatečně převede zmýdlením, esterifikací, reesterifikací, acylací nebo alkylací na jiný substituent R₁, načež se takto získané sloučeniny obecného vzorce I popřípadě převedou na své farmakologicky snášitelné soli.

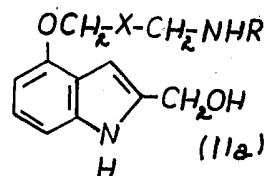
2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce Ia



ve kterém

R má v bodu 1 uvedený význam, s výjimkou alkylmerkaptalkylové skupiny,

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

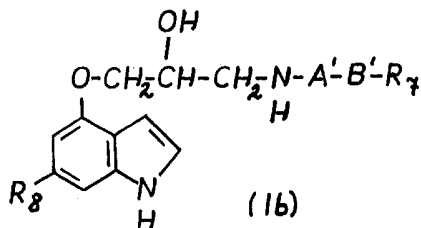


ve kterém

X má význam jako v bodu 1, a

R má v tomto bodu uvedený význam.

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



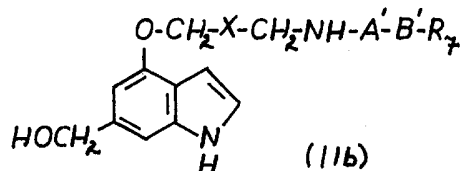
ve kterém

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

B' představuje atom síry nebo pokračování jednoduché vazby mezi symboly R₇ a A', R₇ znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R₈ představuje pivaloyloxymethylovou skupinu,

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



ve kterém

X má v bodu 1 uvedený význam, a

A', B' a R₇ mají v tomto bodu uvedený význam.