



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2841/84

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 209/14

(22) Indleveringsdag: 08 jun 1984

(41) Alm. tilgængelig: 11 dec 1984

(44) Fremlagt: 16 sep 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 10 jun 1983 US 502901

(71) Ansøger: *Bristol-Myers Squibb Company; 345 Park Avenue; New York; N.Y. 10154, US

(72) Opfinder: William E. *Kreighbaum; US

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

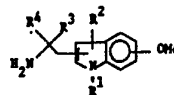
(54) 1-Phenoxy-3-hydroxyindolyalkylamino-2-propanoler og farmaceutiske præparater indeholdende disse

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4234595

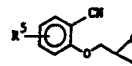
(57) Sammendrag:

Forbindelserne (I) fremstilles ved at man kobler en methoxyleret indolaikylamin (III)



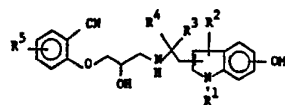
(III)

hvor R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovenfor angivne betydninger, med et R^5 -substitueret phenoxyepoxid (IV)



(IV)

hvor R^5 har den ovenfor angivne betydning, ved opvarmning af (III) og (IV) med hinanden enten rent eller i nærværelse af et for reaktionen inert organisk opløsningsmiddel til dannelsen af et mellemprodukt (II)

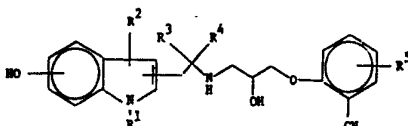


(II)

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 har de ovenfor angivne betydninger, omsætter mellemprodukt (II) under passende betingelser til spaltning af methoxy-gruppen til en hydroxyl-gruppe under dannelsen af en forbindelse med formel (I), og om ønsket, til opnåelse af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt af en forbindelse med formel (I), omdanner forbindelsen til saltet på i og for sig kendt måde.

2841-84

1-Phenoxy-3-hydroxyindolyalkylamino-3-propanoler med formlen



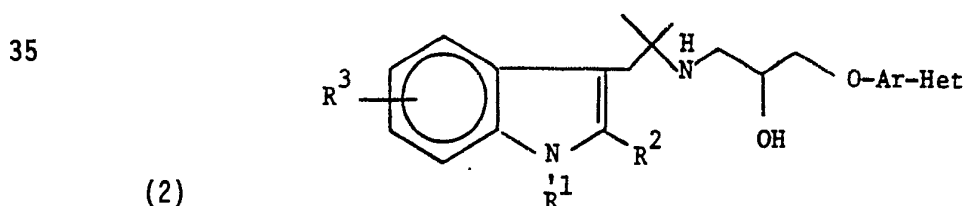
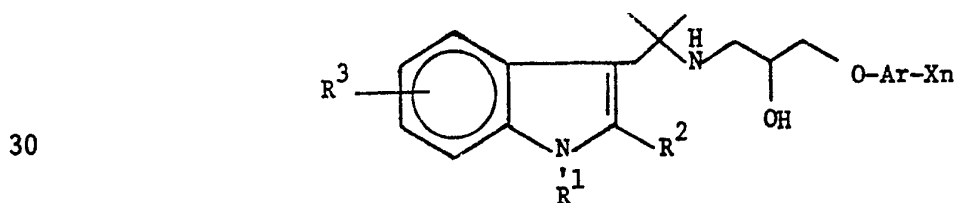
(I)

og syreadditionssaltene deraf, hvori den ene af R^1 og R^2 er hydrogen, og den anden er hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, R^3 og R^4 er uafhængigt udvalgt blandt hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, og R^5 betegner halogen, hydrogen, hydroxy eller C_{1-4} -alkyl, idet phenoxypropanol-aminoalkyl-sidekæden er bundet til indol-ringen i enten 2- eller 3-stillingen, og idet hydroxyl-substituentgruppen optager enten indol-ringens 4-, 5-, 6- eller 7-stilling, har vasodilaterende og adrenerge receptorblokerende virkninger.

Den foreliggende opfindelse vedrører 1-phenoxy-3-hydroxyindolyl-alkylamino-2-propanoler, hvilke forbindelser kan anvendes som lægemidler.

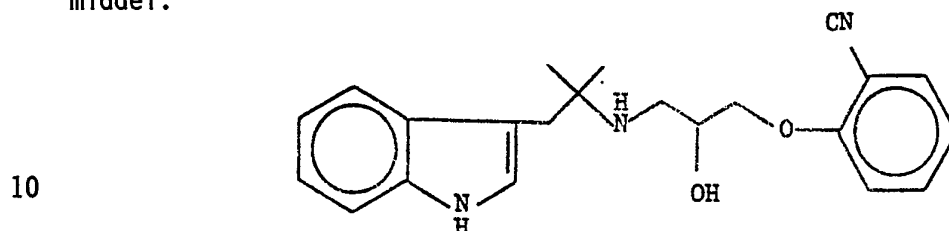
Der findes en omfattende mængde kendt teknik vedrørende mange rækker af forbindelser, der klassificeres som 3-(aryloxy)-2-hydroxypropylaminer. De fleste af disse rækker påberåber anvendelighed som nyttige midler til behandling af kardiovaskulære sygdomme, især β -adrenergisk receptorblokerende aktivitet. Mange forbindelser inden for denne almene gruppe besidder også en grad af vasodilaterende effektivitet, hvilket i nogle tilfælde skyldes indbygget α -adrenergisk receptorblokerende aktivitet. Forskellige andre kardiovaskulære lægemiddelvirkninger eller mangel på samme bevirker i forening, at nogle af disse forbindelser ser ud til at være nyttige som antihypertensive midler. Det meste af den kendte teknik vedrører dog den β -adrenergisk blokerende egenskab af disse rækker af forbindelser. Prototypen for strukturer af denne type er propranolol, der kemisk benævnes 1-(isopropylamino)-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol. Propranolol og nogle beslægtede naphthyloxy-propanolaminer er genstand for US-patentskrift nr. 3.337.628 udstedt 22. august 1967. Talrige efterfølgende patentskrifter er blevet bevilget, omfattende rækker af forbindelser, der repræsenterer strukturelt modificerede 3-(aryloxy)-2-hydroxypropylaminer.

En række indol-3-yl-tert.-butylaminopropanoler (1,2) med antihypertensive egenskaber blev beskrevet i Kreighbaum, et al., US-patentskrift nr. 4.234.595 udstedt 18. november 1980, US-patentskrift nr. 4.314.943 udstedt 9. februar 1982 og Journal of Medicinal Chemistry, 23:3, 285-289 (1980).



I disse foregående strukturformler kan symbolet R^3 være hydrogen, halogen, lavere alkyl eller alkoxy, men ikke hydroxyl.

En foretrukken forbindelse, som er omfattet af den almene formel (1), kaldes MJ 13105, også kendt i USA under trivialnavnet bucindolol, og den undergår for tiden klinisk vurdering som et antihypertensivt middel.

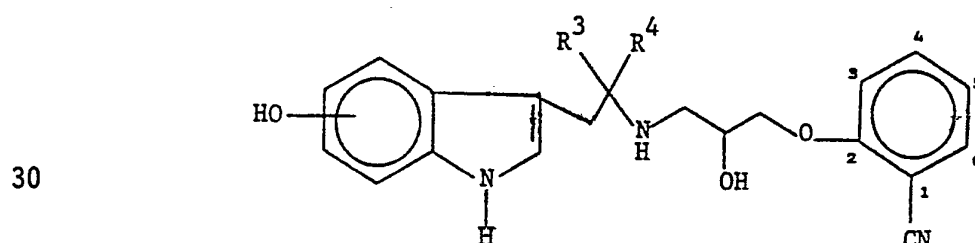


MJ 13105

15 Det er af interesse med hensyn til de foreliggende forbindelser, at en væsentlig metabolisk vej for MJ 13105 involverer 6-hydroxylering af indol-ringen. Dette blev bekræftet ved sammenligning af metaboliske isolater med den syntetisk tilgængelige tilsvarende 6-hydroxyindolyl-forbindelse ifølge den foreliggende opfindelse.

20 Forbindelserne med formel (I) ifølge opfindelsen har 2-4 gange stærkere α -adrenergisk receptorblokerende aktivitet end de fra US patentskrift nr. 4.234.595 beskrevne og er således mere nyttige som antihypertensive midler.

25 Den foreliggende opfindelse omfatter forbindelserne med formel (I) og syreadditionssalte af disse forbindelser.



(I)

35 I den foregående strukturformel er R^3 og R^4 uafhængigt udvalgt blandt hydrogen og C_{1-4} alkyl, og hydroxylgruppen optager indolringens 4-, 5-, 6- eller 7-stilling. I foretrukne forbindelser er R^3 og R^4 methyl. Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse er nyttige som

antihypertensive midler, til dels på grund af en kombination af adrenergiske receptorblokerende og vasodilatoriske egenskaber.

Til medicinsk brug foretrækkes de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte, de salte hvori anionen ikke væsentligt påvirker toksiciteten eller den farmakologiske aktivitet af deres organiske kation. Syreadditionssaltene opnås enten ved omsætning af en organisk base med formel (I) med en organisk eller uorganisk syre, fortrinsvis ved kontakt i opløsning, eller ved enhver af de standardmetoder, som er beskrevet i litteraturen, og som er tilgængelige for enhver fagmand. Eksempler på nyttige organiske syrer er carboxylsyrer såsom maleinsyre, eddikesyre, vinsyre, propionsyre, fumarsyre, isethionsyre, ravsyre, pamoinsyre, cyklamsyre, pavalinsyre og lignende; nyttige uorganiske syrer er hydrogenhalogenidsyrer såsom HCl, HBr, HI, svovlsyre, phosphorsyre og lignende.

Det skal forstås, at forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse omfatter alle optiske isomere former, d.v.s. blandinger af enantiomere, for eksempel racemiske modifikationer, samt de individuelle enantiomere. Disse individuelle enantiomere betegnes alment i henhold til den optiske rotation, de bevirker, med (+) og (-), (l) og (d) eller kombinationer af disse symboler. Symbolerne (L) og (D) samt symbolerne (S) og (R), der står for henholdsvis sinister og rectus, betegner en absolut rumlig konfiguration af den enantiomere. Hvor ingen isomerbetegnelse er givet for en forbindelse, er forbindelsen den racemiske modifikation.

De individuelle optiske isomere af gruppen af aryloxypropanolamin-derivater, som de foreliggende forbindelser tilhører, er mest almindeligt blevet opnået ved hjælp af én af fire basale metoder. Disse er: 1) fraktioneret omkrystallisation fra chiralsyre-saltdrivater, 2) derivatisering med et chiral-organisk reagens, opspaltning og regenerering af den oprindelige forbindelse på optisk aktiv form, 3) syntese af den enkelte optiske isomer ved anvendelse af chirale mellemprodukter, og 4) søjlekromatografi under anvendelse af chirale stationære faser. Anvendelser af disse forskellige metoder er velkendte for fagmanden.

Biologisk testning af repræsentative eksempler på forbindelser med den almene formel (I) i dyr viser, at de besidder biologiske egenskaber, der skulle gøre dem nyttige som antihypertensive midler. Foruden den antihypertensive aktivitet, som kan påvises ved testning i dyr, besidder de foreliggende forbindelser også vasodilaterende egenskaber sammen med varierende grader af adrenergiske α - og β -receptorblokerende egenskaber

samt medfølgende sympatomimetisk aktivitet. En mere detaljeret beskrivelse af de anvendte specifikke farmakologiske tests og de til vurdering af den aktuelle biologiske aktivitet anvendte kriterier findes i det senere afsnit med overskriften "Biologisk vurdering". Foretrukne repræ-

5 sentative forbindelser har en særlig ønskelig kombination af de foregående virkninger, og farmakologiske bivirkninger eller mangel på samme, der gør dem særligt egnede til specifikke kardiovaskulære indikationer, for eksempel anvendelse som antihypertensive midler. Anvendeligheden af forbindelserne med formel (I) kan påvises i de ovenfor omtalte forskel-

10 lige dyremodeller, som omfatter antagonisme af isoproterenol i den intravenøst behandlede anæstetiserede hund (adrenergisk β -receptorvirkning), den spontane hypertensive og DOCA-salt hypertensive rotte (antihypertensiv virkning), den angiotensin-opretholdte ganglion-blokerede rottemodel (vasodilatorisk virkning) og en anæstetiseret rottemodel (α -

15 adrenergisk blokade) samt i forskellige andre dyr (laboratiemodeller) (jvf.: Deitchman, et al., Journal Pharmacological Methods, 3, 311-321 (1980)).

Som eksempler bevirkede to af de repræsentative forbindelser med formel (I), nemlig 2-[2-hydroxy-3-[[2-(6-hydroxy-1H-indol-3-

20 yl)-1,1-dimethylethyl]amino]propoxy]benzonitril og 2-[2-hydroxy-3-[[2-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-1,1-dimethylethyl]amino]propoxy]-benzonitril, mere end 20 mmHg middelfald i systolisk blodtryk hos rotter i den ene eller begge antihypertensive tests ved indgivelse i et dosisniveau på 30 mg/kg p.o. En 3 mg/kg intravenøs dosis af

25 disse forbindelser resulterede i mere en 20% fald i middelarterielt blodtryk (målt 30 minutter efter dosering) i vasodilationstesten.

Til anvendelse som antihypertensive midler, vasodilatoriske midler og/eller adrenergiske blokerende midler administreres systemisk, ad både oral og parenteral vej, en effektiv, non-toksisk

30 mængde af en forbindelse med formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf. En effektiv mængde skal forstås som en dosis, der udøver den ønskede farmakologiske virkning, såsom de ovenfor angivne, uden uønskede toksiske bivirkninger ved administrering til et pattedyr med behov for sådan behandling. Do-

35 sis vil variere i afhængighed af individet og den valgte administreringsvej med et forventet interval på ca. 0,1 μ g til 100 mg/kg legemsvægt af en forbindelse med formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf til tilvejebringelse af den øn-

skede terapeutiske virkning. Et foretrukket interval for en effektiv dosis vil være ca. 0,1 til 0,5 mg/kg indgivet intravenøst og ca. 0,5 til 5 mg/kg indgivet oralt.

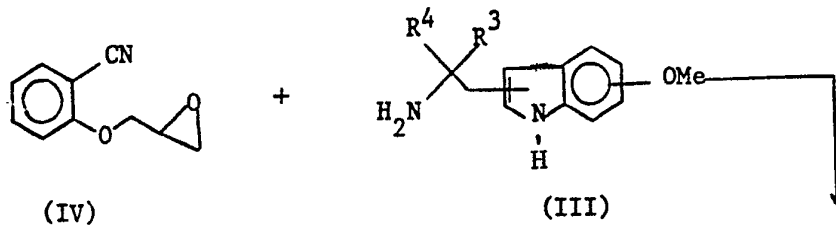
Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse kan fremstilles ved en bekvem almen fremgangsmåde. Denne fremgangsmåde er vist nedenfor i skema 1.

Overalt i den foreliggende beskrivelse betyder Me en methylgruppe og Ac acetationen, $C_2H_3O_2^-$.

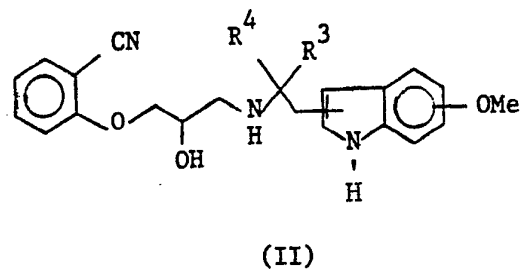
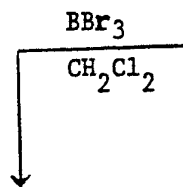
10

Skema 1

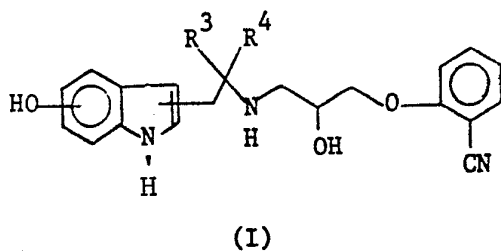
15



20



25



30

35

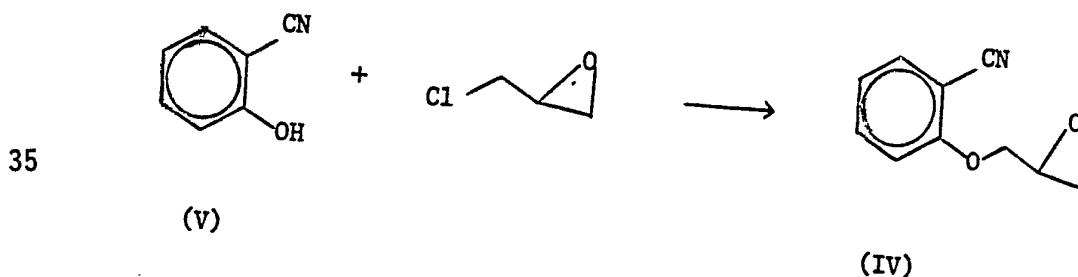
hvori R^3 - R^4 har de foran angivne betydninger.

Denne fremgangsmåde involverer kobling af en passende methoxyleret indolalkylamin (III) med 2-[(2,3-epoxy)propoxy]benzonitril (IV). De nødvendige synteseprincipper for at nå til dette punkt ved fremstillingen af forbindelser med formel (I) er analoge med en synteseproces, som anvendes til fremstilling af bucindolol, jfr. US-patentskrifter nr. 4.234.595 og 4.314.943 samt J.Med.Chem., 23:3, 285-289 (1980). Et yderligere trin er dog nødvendigt, eftersom den resulterende methoxylerede indol-analog (II) omdannes til den ønskede (I) forbindelse ved spaltning af methoxygruppen med bortribromid i methylenchloridopløsning. Andre syntesemetoder, der resulterer i omdannelse til hydroxylerede produkter, for eksempel såsom hydrogenolyse af benzyloxy-prækursorer, er velkendte for kemikeren og kan også tilpasses til anvendelse i en modificeret fremgangsmåde.

Koblingen af epoxyether-mellemproduktet (IV) med indolylalkylamin (III) til dannelselse af mellemproduktet (II) udføres simpelt ved opvarmning af epoxyetheren enten rent eller i nærværelse af et for reaktionen inert organisk opløsningsmiddel med en passende indolylalkylamin som vist. Ingen katalysator eller noget kondensationsmiddel kræves sædvanligvis. Egnede opløsningsmidler omfatter 95% ethanol, men andre for reaktionen-inerte organiske væsker, hvori reaktanterne er opløselige, kan anvendes. Disse kan omfatte, men er ikke begrænsede til, benzen, tetrahydrofuran, dibutylether, butanol, hexanol, methanol, dimethoxyethan, ethylenglycol, o.s.v. Egnede reaktionstemperaturer er fra ca. 60 til ca. 200°C.

De for reaktionen nødvendige mellemprodukter, (III) og (IV), kan opnås ved hjælp af adskillige fremgangsmåder, der ikke er begrænsede til den følgende. Mellemproduktet (IV) kan opnås ved alkylering af 2-cyanophenol (V) med epichlorhydrin som vist i skema 2 eller i særligt komplicerede tilfælde ved anvendelse af epibromhydrin, K_2CO_3 og dimethylformamid.

Skema 2

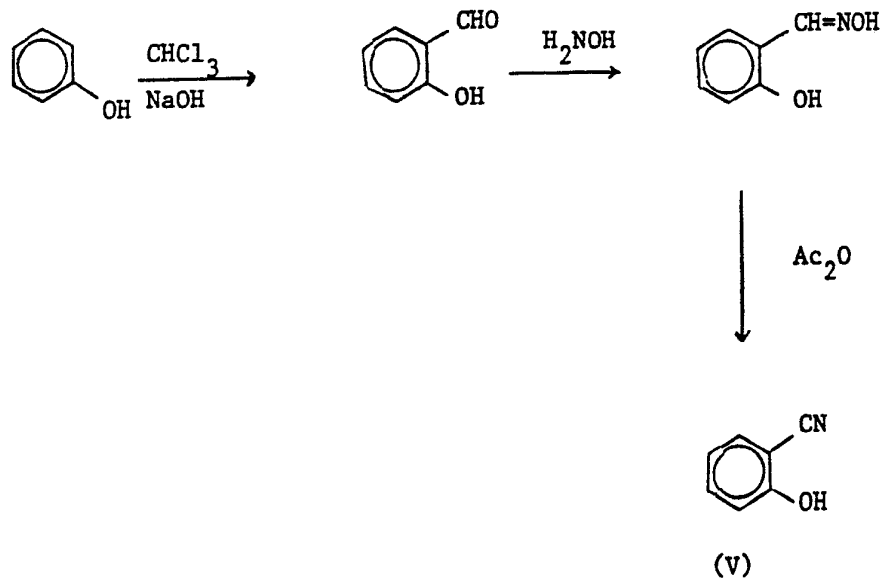


Selv om mange cyanophenoler (V) er kommercielt tilgængelige, kan de også bekvemt fremstilles ud fra let tilgængelige phenoler via den i skema 3 viste syntese.

5

Skema 3

10



15

20

Denne sekvens involverer i det væsentlige formylering af phenol ifølge Reimer-Tiemann-betingelser til dannelse af salicylaldehyd-derivatet, der via oxim-mellemproduktet omdannes til den ønskede salicylonitril (V).

25 Med hensyn til indolyalkylamin-mellemprodukterne med formel (III) kan typiske syntesemetoder til deres fremstilling findes i de ovennævnte patentskrifter tilhørende Kreighbaum, et al., samt artiklen i J. Med. Chem. Selv om disse omtalte metoder kan anvendes til fremstilling af andre indolyalkylamin-mellemprodukter, som kan være ønskelige, men ikke
 30 er specifikt beskrevet deri, vil repræsentative synteser af forbindelser med formel (III) blive givet nedenfor til yderligere eksemplificering af mellemprodukter, der kan være nødvendige for den foreliggende opfindelse.

Endelig er det af interesse, at en 6-hydroxyindolyl-forbindelse
 35 med formel (I) (2-[2-hydroxy-3-[[2-(6-hydroxy-1H-indol-3-yl)-1,1-dimethylethyl]amino]propoxy]benzonitril), der strukturelt svarer til bucindolol (R^3 og R^4 er methyl), anvendtes til at bekræfte identiteten af en hoved-metabolit for bucindolol. Det er kendt, at 6-hydroxyle-

ring måske er mere vigtig end 5-hydroxylering i metabolismen af tryptamin-derivater (jvf.: Jepson, et al., Biochim.Biophys.Acta., 62, 91 (1962), Jaccarini og Jepson, Biochim.Biophys.Acta., 156, 347 (1968)). Dette kendskab gav formodning om, at 6-hydroxylering af bucindolol kunne
5 være en vigtig metabolisk vej. Dette er blevet bekræftet ved påvisning af, at denne 6-hydroxyindolyl-forbindelse ifølge den foreliggende opfindelse stemmer overens i massespektrum og gaskromatografisk retentionstid med en tilsvarende hoved-hydroxymetabolit for bucindolol. I denne hense-
10 ende omfatter den foreliggende opfindelse 2-[2-hydroxy-3-[[2-(6-hydroxy-1H-indol-3-yl)-1,1-dimethylethyl]amino]propoxy]-benzonitril på rensset farmaceutisk acceptabel form.

Opfindelsen angår også farmaceutiske præparater på enhedsdosisform, som er egnet til systemisk administrering til et pattedyr eller menneske, hvilket præparat omfatter en farmaceutisk acceptabel bærer og en
15 antihypertensivt effektiv, men ikke-toksisk dosis af en forbindelse med formel (I).

Forbindelserne med formel (I) ifølge den foreliggende opfindelse kan formuleres i henhold til konventionel farmaceutisk praksis for til-
20 vejebningelse af farmaceutiske præparater på enhedsdosisform omfattende for eksempel tabletter, kapsler, pulvere, granulater, emulsioner, suspensioner og lignende. De faste præparater indeholder den aktive bestanddel i blanding med non-toksiske farmaceutiske excipienter såsom inerte diluenter, for eksempel calciumcarbonat, natriumcarbonat, lactose, calciumphosphat eller natriumphosphat, granulerings- og desintegreringsmidler, for eksempel majs, stivelse eller algininsyre, bindemidler,
25 for eksempel stivelse, gelatine eller acacia, og smøremidler, for eksempel magnesiumstearat, stearinsyre eller talkum. Tabletterne kan være uovertrukne, eller de kan overtrækkes på kendt måde til forsinkelsen af nedbrydning og absorption i mave-tarmkanalen og herved tilvejebringe en
30 blivende virkning over et længere tidsrum. Flydende præparater, der er egnede til parenteral administrering, omfatter opløsninger, suspensioner eller emulsioner af forbindelserne med formel (I). De vandige suspensioner af de farmaceutiske dosisformer af forbindelserne med formel (I) indeholder den aktive bestanddel i blanding med én eller flere non-tok-
35 siske farmaceutiske excipienter, der vides at være egnede ved fremstillingen af vandige suspensioner. Egnede excipienter er for eksempel suspensionsmidler såsom natriumcarboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, tra-

gacanth-gummi, og acacia-gummi. Egnede fordelings- eller befugtningsmidler er naturligt forekomne phosphatider, for eksempel lecithin, polyoxyethylenstearat.

Ikke-vandige suspensioner kan formuleres ved at suspendere den aktive bestanddel i vegetabilsk olie, for eksempel olivenolie, sesamolie, kokosnødolie, eller i en mineralolie, for eksempel flydende paraffin. Suspensionerne kan indeholde et fortykkelsesmiddel såsom bivoks, hård paraffin eller cetylalkohol. Søde- og duftmidler, der almindeligvis anvendes i farmaceutiske præparater kan også tilsættes, såsom saccharin, natriumcyclamat, sukker og karamel, for tilvejebringelsen af et velsmagende produkt. Præparaterne kan også indeholde andre absorptionsmidler, stabiliseringsmidler, befugtningsmidler og puffere.

De omhandlede forbindelser, deres fremstilling og biologiske virkninger fremgår nærmere af de følgende eksempler. I de følgende fremstillingseksempler er temperaturer udtrykt i °C, og smeltepunkter er ikke korrigerede. Værdierne for de kernemagnetiske resonansspektre (NMR) refererer til kemiske skifteverdier (δ) udtrykt som dele pr. million (ppm) overfor tetramethylsilan (TMS) som standardreferance. Det relative areal, som er anført for de forskellige skifteverdier i de spektrale H NMR-data svarer til antallet af hydrogenatomer for en bestemt funktionel type i molekylet. Arten af skifterne med hensyn til multiplicitet er rapporterede som bred singlet (bs), singlet (s), multiplet (m) eller dublet (d). Anvendte forkortelser er DMSO- d_6 (deuterodimethylsulf-oxid), $CDCl_3$ (deuteriochloroform), og er ellers konventionelle. De infrarøde spektralbeskrivelser (IR) omfatter kun absorptionsbølgetal (cm^{-1}) med funktionelgruppe af identifikationsværdi. IR-bestemmelserne foretoges under anvendelse af kaliumbromid (KBr) som diluent. Elementæranalyserne er rapporteret som vægtprocenter.

30 Syntese af mellemprodukter

A. Mellemprodukter med formel (III): almene fremgangsmåder

Eksempel 1

35 Methoxyindol-3-yl-tert.-butylamin

Til 15,2 ml af en afkølet 25% vandig opløsning af dimethylamin sættes følgende i rækkefølge under omrøring og fortsat afkøling: 16,9 ml eddikesyre, 7,2 ml 37% formaldehyd, 27 ml 95% ethanol. Den

resulterende omrørte opløsning holdes ved 0 til -5° med et kølebad, mens den passende methoxyindol (10,0 g, 0,07 mol) tilsættes i portioner. Denne blanding omrøres og opvarmes gradvis til 30° over et tidsrum af ½ time og holdes dernæst ved 30° med omrøring i 3
5 timer. Dernæst afkøles reaktionsblandingen til 10 til 15° og gøres sur med 170 ml 2N HCl. Denne sure blanding kan affarves ("Darco G-60"), filtreres, og filtratet gøres basisk under anvendelse af 245 ml 20% NaOH under afkøling og omrøring. Et resulterende brunt olieagtigt bundfald ekstraheres med ether, og ekstrakterne vaskes
10 med vand, tørres (MgSO₄) og koncentrerer til en brun olieagtig remanens (14 g). Denne remanens omkrystalliseres for eksempel fra isopropylether og hexan til dannelse af den ønskede methoxygramin, sædvanligvis som et tanfarvet fast stof.

En blanding bestående af den passende methoxygramin (7,7 g,
15 0,04 mol), 2-nitropropan (26,5 g, 0,3 mol) og NaOH (1,7 g tabletter, 0,04 mol) tilbagesvales under en nitrogenatmosfære i 3 til 5 timer. Dernæst afkøles reaktionsblandingen til stuetemperatur, gøres sur med 10% eddikesyre og ekstraheres med ether. Etherekstrakterne vaskes med vand, tørres (MgSO₄) og koncentrerer i vakuum til
20 en remanens. Omkrystallisation af remanensen, for eksempel fra isopropylalkohol-vand, giver en 3-(2-methyl-2-nitropropyl)methoxyindol.

Denne nitropropylindol-forbindelse og aktiveret Raney nikkel (4,2 g) forenes i 80 ml 95% ethanol og opvarmes til tilbagesvaling.
25 Opvarmning opretholdes, idet en opløsning bestående af 85% hydrazinhydrat (7,8 g) i 8 ml 95% ethanol tilsættes dråbevis. Dernæst opvarmes reaktionsblandingen til tilbagesvaling i 2 timer, afkøles til stuetemperatur og filtreres. Filtratet koncentrerer til en olieagtig remanens, der kan omkrystalliseres, for eksempel fra ethylacetat-
30 isopropylether til dannelse af den ønskede methoxyindol-3-yl-t-forbindelse.

Eksempel 1a

6-Methoxyindol-3-yl-tert.-butylamin

35 En blanding af 6-methoxygramin (0,9 g, 0,004 mol, fremstillet ud fra 6-methoxyindol ved hjælp af fremgangsmåden i eksempel 1), 3,0 g (0,034 mol) 2-nitropropan og 0,19 g (0,005 mol) NaOH-tabletter omrørtes under tilbagesvaling i et oliebad under en nitrogenat-

mosfære i 2 timer, idet dimethylamin undslap gennem kondensatoren. Den resulterende blanding afkøledes til 25°, behandlede med en opløsning af 0,47 ml iseddikesyre i 4,1 ml vand og ekstraheredes med ether. Etherekstrakten vaskedes med 3 portioner vand, tørredes
5 (MgSO₄) og inddampedes til tørhed. Den tilbageblevne brune olie krystalliserede ved gnubning og akøling i en lille smule isopropylether. Det faste stof isoleredes ved filtrering, vaskedes med kold isopropylether og tørredes i luft til 0,6 g tanfarvet fast stof, der omkrystalliseredes fra isopropylalkohol-vand til 0,52 g (46%) 3-(2-
10 methyl-2-nitropropyl)-6-methoxyindol, smeltepunkt 98 til 99°.

En opløsning af 8,0 g (0,32 mol) af nitro-forbindelsen som fremstillet ovenfor, 80 ml 95% ethanol og 4,2 g Raney nikkel (vasket med vand og 95% ethanol) opvarmedes til tilbagesvaling med padle-
15 omrøring. Ydre opvarmning opretholdtes, og en opløsning af 7,8 g 85% hydrazinhydrat i 8 ml 95% ethanol tilsattes dråbevis med en tilstrækkelig hastighed til at opretholde en mild tilbagesvaling. Efter tilsætningen genopvarmedes blandingen til tilbagesvaling i 2 timer og afkøledes til 25°. Filtrering og koncentrering til tørhed gav en rå sirup, der kromatograferedes på silicagel-kolonne, idet der elu-
20 eredes med CH₂Cl₂-CH₃OH-koncentreret NH₄OH (90:10:1). Det således opnåede tanfarvede faste stof (2,9 g, smeltepunkt 125 til 128°) omkrystalliseredes fra ethylacetat-isopropylether til dannelse af 1,27 g (18%) 6-methoxyindol-3-yl-tert.-butylamin, smeltepunkt
125 til 128°.

25

B. Mellemproduktet med formel (IV)

Eksempel 2

2-[(2,3-Epoxy)propoxy]benzonitril

30 En opløsning af 2-cyanophenol (25,0 g, 0,21 mol), epichlorhydrin (117 g, 0,26 mol) og piperidin (10 dråber) omrørtes og opvarmedes ved 115 til 120° i et oliebad i 2 timer. Dernæst koncentreredes blandingen (90°/30 Torr.) til fjernelse af uomsat epichlorhydrin. Remanensen fortyndedes med toluen og koncentreredes to
35 gange til tørhed for at hjælpe til fjernelse af de sidste spor af flygtigt materiale. Residualolien opløstes i 263 ml tetrahydrofuran og denne opløsning omrørtes ved 40 til 50° i 1 time med 263 ml 1N NaOH. Det organiske lag fraskiltes og koncentreredes til dannelse

af en olie, der forenedes med den vandige fase. Blandingen ekstraheredes (CH_2Cl_2), ekstrakten tørredes (MgSO_4) og koncentreredes til dannelse af 36,6 g (100%) olie, der langsomt krystalliserede til et voksagtigt fast stof. Dette mellemprodukt kan anvendes uden yderligere rensning ved fremstilling af forbindelser med formel (I).

Syntese af forbindelser ifølge opfindelsen

Eksempel 3

10 Almen fremgangsmåde: 2-[2-hydroxy-3-[(hydroxyindolyl)alkylamino]-propoxy]benzonitril

En udvalgt methoxyindolylalkylamin (III) blandes med en ækvimolær eller en smule overskydende mængde af epoxypropoxybenzonitrilen (IV), og koblingen sker enten ved tilbagesvaling af en opløsning af reaktanterne i ca. 18 til 24 timer eller ved opvarmning af en ren blanding ved en temperatur på ca. 120 til 130° i ca. 15 $\frac{1}{2}$ til 2 timer. Ethanol og toluen er de sædvanligt valgte opløsningsmidler for reaktionsmediet til kobling via tilbagesvaling af en opløsning af (III) og (IV). I nogle tilfælde er det fordelagtigt at følge reaktionsforløbet ved TLC under tilsætning af yderligere (IV)-epoxid, indtil al indolylamin (III) er forsvundet. Efter reaktionen koncentrerer man blandingen til tørhed, og remanensen enten vaskes og anvendes rå i det næste trin, eller methoxy-mellemproduktet kan renses ved krystallisation-omkrystallisation enten som basen eller et passende syreadditionssalt.

En opløsning af methoxyindolyl-produktet (II) opløses i methylenchlorid og omrøres under en nitrogenatmosfære ved 0 til 10°, mens et adskillige gange overskud af 1N bortribromid i methylenchlorid tilsættes dråbevis. Efter tilsætning omrøres reaktionsblandingen ved stuetemperatur i ca. 6 til 8 timer. Overskydende bortribromid nedbrydes ved at afkøle reaktionsblandingen og dråbevis tilsætte overskud af vand. Det rå hydrobromidsalt med formel (I) kan oparbejdes på en række konventionelle måder såsom omkrystallisation, omdannelse til basen og rensning, omdannelse til basen efterfulgt af omdannelse til et andet syreadditionssalt, o.s.v.

De modifikationer, som er nødvendige for at tilpasse denne fremgangsmåde til fremstilling af specifikke forbindelser med formel (I), er fagmæssige for en kemiker.

Eksempel 4

2-[2-Hydroxy-3-[[2-(6-hydroxy-1H-indol-3-yl)-1,1-dimethylethyl]-amino]propoxy]benzonitril

5 En opløsning af 6-methoxyindol-3-yl-t-butylamin (2,6 g, 0,012 mol, fremstillet i eksempel 1a), 2-[(2,3-epoxy)propoxy]benzonitril (2,1 g, 0,012 mol, fremstillet i eksempel 2) og 100 ml absolut ethanol omrørtes under tilbagesvaling i 20 timer. Yderligere epoxid (0,21 g) tilsattes, og tilbagesvaling fortsattes i 4 timer, hvorefter blandingen koncentre-

10 redes til tørhed og remanensen tritureredes i isopropylalkohol til fremkaldelse af krystallisation. Produktet opsamledes ved filtrering, vaskedes med kold isopropylalkohol og tørredes i luft til dannelse af 4,0 g (85%) af methoxy-produktet (II), smeltepunkt 145 til 146°, der anvendtes direkte i det næste trin.

15 En opløsning af det ovenfor fremstillede methoxyindol-produkt (1,5 g, 0,004 mol) i 225 ml methylenchlorid omrørtes under en nitrogenatmosfære ved 5 til 10°, mens der dråbevis tilsattes 15,3 ml (0,015 mol) 1M bortribromid i methylenchlorid. Efter tilsætningen fjernedes isbadet og reaktionsblandingen omrørtes ved 25° i 6 timer før afkøling til 5 til

20 10° og dråbevis tilsætning af 47,5 ml H₂O. Den resulterende blanding dekanteredes, og det tilbageblevne gummiagtige faste stof skylledes med 2 portioner H₂O. Opløsning af dette rå hydrobromidsalt i 50 ml varm H₂O efterfulgt af behandling med "Darco G-60", filtrering, afkøling (25°) og basificering (pH 8) med koncentreret NH₄OH gav 1,2 g af et

25 tanfarvet amorft fast stof, der kromatograferedes (silicagel 60, 230 til 400 mesh, EM reagenser) på et mediumtrykssystem med chloroform-methanol-koncentreret NH₄OH (90:10:1). Det på denne måde opnåede produkt ud-

30 krystalliserede fra en lille smule 95% ethanol til dannelse, ved gradvis tilsætning af H₂O, af 1,03 g (71%) af det ønskede 6-hydroxyindol-produkt (I) som et tanfarvet fast stof, smeltepunkt 90 til 94°.

Analyse. Beregnet for C₂₂H₂₅N₃O₃·1/3H₂O: C, 58,56; H, 6,67; N, 10,90; H₂O, 1,54.

Fundet: C, 68,69; H, 6,68; N, 10,68; H₂O, 1,80.

NMR (DMSO-d₆): 0,98 (6,s); 2,70 (4,m); 3,30 (2,bs); 3,83 (1,m);

35 4,11 (2,d [5,8 Hz]); 5,00 (1,bs); 6,65 (3,m); 7,20 (3,m); 7,60 (2,m); 8,71 (1,bs); 10,35 (1,bs).

IR (KBr): 760, 800, 1260, 1290, 1450, 1495, 1600, 1630, 2230 og 3300 cm⁻¹.

Eksempel 5

2-[2-Hydroxy-3-[[2-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-1,1-dimethylethyl]-amino]propoxy]benzonitril

5 En opløsning af 5-methoxyindol-3-yl-t-butylamin (2,7 g, 0,0125 mol, fremstillet ud fra 5-methoxyindol under anvendelse af fremgangsmåden i eksempel 1), 2-[(2,3-epoxy)propoxy]benzonitril (2,2 g, 0,0125 mol) og 20 ml acetone tilbagesvales i ½ time. Den som opløsningsmiddel anvendte acetone fik dernæst lov til at koge af, og den olieagtige remanens op-

10 varmedes ren ved 100° i 2 timer. Isopropylalkohol (20 ml) tilsattes, og reaktionsopløsningen tilbagesvales i 4 timer, hvorefter den afkøledes til stuetemperatur, fortyndedes med 50 ml ether, og en omrøringsstang anvendtes til at udgnubbe et hvidt pulver, 4,7 g (96%), smeltepunkt 119 til 124°; TLC (9:1 CHCl₃-methanol) viser en enkelt plet, R_f 0,25.

15 Dette rå methoxyprodukt kan anvendes direkte i det næste trin eller kan renses via omdannelse til HCl-saltet. Omdannelse til HCl-saltet ved behandling af en acetonitrilopløsning med ethanolisk HCl giver et råt produkt, der omkrystalliseres i butanon-95% ethanol (20:1) til et off-white pulver, smeltepunkt 164 til 166°.

20 Analyse. Beregnet for C₂₃H₂₇N₃O₃·HCl: C, 64,25; H, 6,56; N, 9,77.

Fundet: C, 64,14; H, 6,54; N, 9,68.

Under anvendelse af fremgangsmåden i eksempel 4 ovenfor med hensyn til borttribromidspaltning af methoxy-gruppen, men under anvendelse af

25 det ovenfor fremstillede 5-methoxyindol-mellemprodukt (II) kan det ønskede 5-hydroxyindol-produkt (I) i form af dets hydrobromidsalt opnås. Det rene hydrobromidsalt er et beige farvet pulver, smeltepunkt 219 til 221°.

30 Analyse. Beregnet for C₂₂H₂₅N₃O₃·HBr: C, 57,40; H, 5,70; N, 9,13.

Fundet 56,90; H, 5,67; N, 9,45.

NMR (DMSO-d₆): 1,32 (6,s); 3,08 (2,m); 3,36 (2,m); 4,30 (3,m); 5,90 (1,bs); 7,10 (6,m); 7,71 (2,m); 8,55 (3,bs); 10,95 (1,bs).

IR (KBr): 750, 800, 1265, 1290, 1455, 1495, 1580, 1600, 2230 og

35 3300 cm⁻¹.

Biologisk vurdering

Disse biologiske tests anvendes for at bestemme den antihyper-

tensive profil af udvalgte forbindelser med formel (I).

Eksempel 6

Effektiviteten af andre antihypertensive midler end adrenergisk
5 β -receptorblokerende midler vurderes normalt i den spontant hypertensive
rotte. Blodtryksværdier bestemmes for testdyr før samt 2 og 4 timer
efter orale doser på 30 til 100 mg/kg af testforbindelser. Hjerterytmen
bestemmes ligeledes for hver trykmåling. Et fald i blodtryk 2 eller 4
10 timer efter den enkelte dosis i intervallet 15 til 20 mm Hg betragtes
som "tvivlsomt". "Aktive" og "inaktive" betegnelser er formindskelser,
som er henholdsvis større og mindre end dette interval.

Eksempel 7

En anden test, der er nyttig til bestemmelse af effektiviteten af
15 antihypertensive midler, anvender DOCA-salt hypertensive rotter. Disse
hypertensive rotter præpareres som følger: hanrotter af Sprague-Dawley
stamme, der vejer ca. 90 g anbringes individuelt i bure med fri adgang
til foder og vand i en 5 dages forbehandlingsperiode, hvorefter drikke-
vandet erstattes af 1% saltopløsning. I en 3 ugers behandlingsperiode
20 indgives rotterne i alt 10 subkutane injektioner indeholdende 10 mg DOCA
(deoxycorticosteronacetat) i 0,2 ml suspensionsvehikel (0,25% "Tween 80"
og 0,125% CMC i normal saltvandsopløsning). Efter den sidste injektion
erstattes 1% saltvandet af destilleret vand, og dyrene er klar til brug
1 uge senere.

25 Testen foretages ved at udvælge ikke-fastede dyr med forhøjede
systoliske blodtryk (>160 mmHg). Blodtryksværdier bestemmes for disse
testdyr før og 4 timer efter orale doser på 30 til 100 mg/kg af testfor-
bindelserne. Under testperioden er dyrene anbragt i metabolisembure uden
foder eller vand, og urin opsamles i 4 timer. Hjerterytme og legemsvægt
30 bestemmes begge ligeledes ved hver trykmåling. Et fald i blodtryk 4
timer efter dosering, som ligger i området 15 til 20 mmHg, betragtes som
"tvivlsomt". "Aktive" og "inaktive" betegnelser er formindskelser større
og mindre end dette interval.

35 Eksempel 8

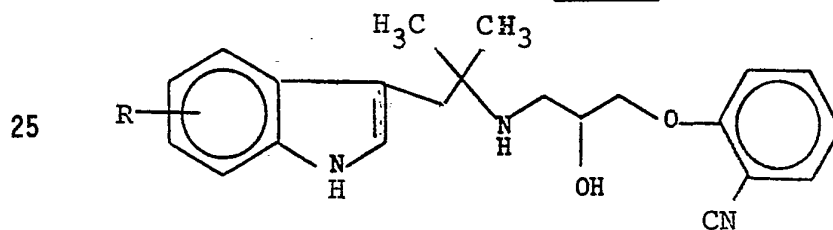
Den angiotensin (II)-støttede ganglion-blokerede rottemodel anvendes som en screeningtest til vurdering af den direkte vasodilatoraktivitetskomponent. Procentuelle ændringer i blodtryk i anæstetiserede rotter

30 minutter efter intravenøs dosering bestemmes. Den intravenøse dosering foretages med testforbindelser ved 3 mg/kg. Grænseaktivitetet defineres som ca. en 10% formindskelse i blodtryk målt 30 minutter efter dosering. "Aktive" og "inaktive" bestemmelser er forøgelse større og mindre end dette.

Eksempel 9

Rotter (Wistar-hanner) anæstetiseres med en kombination af urethan og chloralase intraperitonealt. Efter induktion af anæstesi injiceres chlorisondamin i det peritoneale hulrum til fremkaldelse af ganglionblo-
 10 kade. En femoral arterie forsynedes med kanyle for måling af blodtryk og hjerterytme, og to femorale vener forsynedes med kanyle til administrering af forbindelser. Trakea intuberedes, og rotter fik lejlighed til at ånde spontant. Dyrene blev angrebet før og 15 minutter efter intravenøs
 15 administrering af testforbindelsen med graduerede doser phenylephrin, og ændringerne i blodtryk registreredes. Resultaterne afsattes til opnåelse af dosis-reaktionskurver, og den dosis phenylephrin, som krævedes for at fremkalde en 50 mmHg (ED₅₀) forøgelse i blodtryk, interpoleredes fra kurverne. Dosisskifter beregnes ved at dividere ED₅₀-værdien efter
 20 indgivelse af aktivt stof med ED₅₀-værdien før aktivt stof.

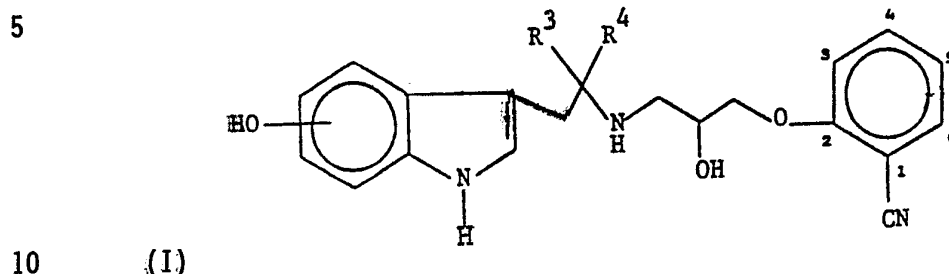
Tabel 1



30	Forbindelse nr.	R	α -adrenergisk receptor blokering (eks. 9) (dosisskift)
	1	H	5 ± 0
	2	5-OMe	8,1 ± 1,7
	3	5-OH	12 ± 1
	4	6-OMe	5,9 ± 0,7
35	5	6-OH	23 ± 1

PATENTKRAV

1. 1-Phenoxy-3-hydroxyindolylalkylamino-2-propanoler KENDETEGNET ved, AT de har den almene formel



og syreadditionssalte deraf, hvori R^3 og R^4 er uafhængigt udvalgt blandt hydrogen og C_{1-4} alkyl, og hydroxygruppen optager indolringens 4-, 5-, 6- eller 7-stilling.

15 2. Forbindelse ifølge krav 1 KENDETEGNET ved, AT R^3 og R^4 er methyl.

3. Forbindelse ifølge krav 1 til 2 KENDETEGNET ved, AT hydroxygruppen optager indolringens 6-stilling.

20 4. Forbindelse ifølge krav 3 KENDETEGNET ved, AT den er 2-[2-hydroxy-3-[[2-(6-hydroxy-1H-indol-3-yl)-1,1-dimethylethyl]-amino]propoxy]benzonitril.

5. Forbindelse ifølge krav 2 KENDETEGNET ved, AT den er 2-[2-hydroxy-3-[[2-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-1,1-dimethylethyl]-amino]propoxy]benzonitril.

25 6. Farmaceutisk præparat på enhedsdosisform, som er egnet til systemisk administrering til et pattedyr eller menneske KENDETEGNET ved, AT det omfatter en farmaceutisk acceptabel bærer og en antihypertensivt effektiv, men ikke-toksisk dosis af en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1.

30 7. Farmaceutisk præparat ifølge krav 6 KENDETEGNET ved, AT forbindelsen med formel (I) er 2-[2-hydroxy-3-[[2-(6-hydroxy-1H-indol-3-yl)-1,1-dimethylethyl]amino]propoxy]benzonitril.

35 8. Farmaceutisk præparat ifølge krav 6 KENDETEGNET ved, AT forbindelsen med formel (I) er 2-[2-hydroxy-3-[[2-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-1,1-dimethylethyl]amino]propoxy]benzonitril.