



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 209/08

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

11

639 953

21 Gesuchsnummer: 5356/81

73 Inhaber:
Sandoz AG, Basel

62 Teilgesuch von: 3754/77

22 Anmeldungsdatum: 24.03.1977

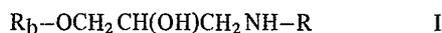
24 Patent erteilt: 15.12.1983

45 Patentschrift
veröffentlicht: 15.12.1983

72 Erfinder:
Dr. Edouard Lier, Dornach

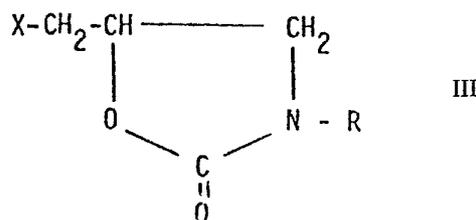
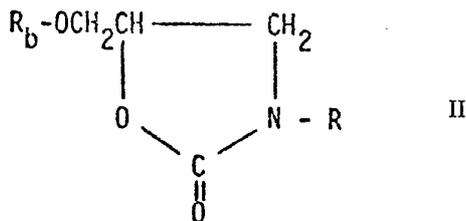
54 **Verfahren zur Herstellung neuer Indolyloxymethyl-2-Oxazolidinon-Derivate und Verwendung derselben zur Herstellung von 1-Amino-3-(Indolyloxy)-2-Propanol-Derivaten.**

57 Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I,



worin

R_b Indol-4-yl oder 2-Methylindol-4-yl bedeutet und
 R für Isopropyl oder tert-Butyl steht,
in racemischer oder optisch aktiver Form, durch Verseifung der entsprechenden Verbindungen der Formel II,

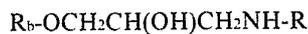


in denen X für ein reaktionsfähiges, funktionelles Derivat der Hydroxygruppe steht, erhalten werden können. Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle Arzneimittel mit einer die β -Adrenozeptoren-blockierenden Wirkung.

welche ihrerseits durch zweckmässige Ätherbildung aus entsprechenden Verbindungen der Formel III,

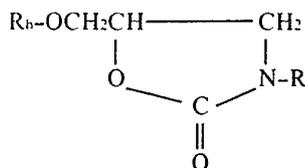
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I,



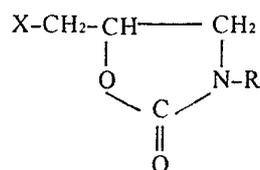
worin

R_b Indol-4-yl oder 2-Methylindol-4-yl bedeutet und R für Isopropyl oder tert-Butyl steht, in racemischer oder optisch aktiver Form, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel II,



worin R und R_b obige Bedeutung besitzen, verseift.

2. Verfahren zur Herstellung der in Anspruch 1 definierten Verbindungen der Formel I, in racemischer oder optisch aktiver Form, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel III



worin R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt und X für ein reaktionsfähiges, funktionelles Derivat der Hydroxylgruppe steht, durch Ätherbildung eine Gruppe R_b , die die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, einführt und anschliessend die so erhaltenen, in Anspruch 1 definierten Verbindungen der Formel II verseift.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass in den Verbindungen der Formel III X für eine Mesyloxy- bzw. Tosyloxygruppe steht.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass in den Verbindungen der Formel III X für ein Halogenatom mit einer Ordnungszahl von 17 bis 53 steht.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verseifung in Gegenwart einer Base durchführt.

6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verseifung in Gegenwart einer Base durchführt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verseifung in Gegenwart eines Alkalimetallhydroxyds durchführt.

8. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verseifung in Gegenwart eines Alkalimetallhydroxyds durchführt.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verseifung in Gegenwart eines Alkalimetallhydrids durchführt.

10. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verseifung in Gegenwart eines Alkalimetallhydrids durchführt.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verseifung bei Rückflusstemperatur durchführt.

12. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verseifung bei Rückflusstemperatur durchführt.

13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

dass man die Verseifung in Gegenwart von Natriumhydroxid und Äthanol durchführt.

14. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verseifung in Gegenwart von Natriumhydroxid und Äthanol durchführt.

15. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ätherbildung mit 4-Hydroxyindol durchführt.

16. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ätherbildung in Dimethylformamid durchführt.

17. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ätherbildung in Gegenwart von Natriumhydrid durchführt.

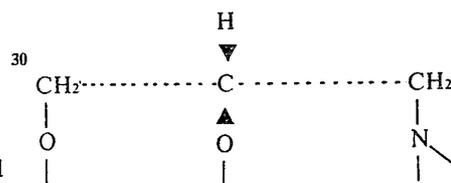
18. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ätherbildung bei einer Temperatur von 35° durchführt.

19. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ätherbildung unter Argon durchführt.

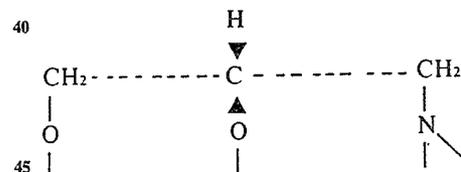
20. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die hergestellten Verbindungen in racemischer Form vorliegen.

21. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die hergestellten Verbindungen in racemischer Form vorliegen.

22. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die hergestellten Verbindungen folgende optisch aktive Form aufweisen:



23. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die hergestellten Verbindungen folgende optisch aktive Form aufweisen:



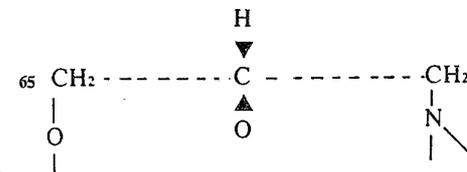
24. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die hergestellten Verbindungen in Form der freien Base vorliegen.

25. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die hergestellten Verbindungen in Form der freien Base vorliegen.

55 Die Erfindung betrifft den in den Ansprüchen 1 und 2 definierten Gegenstand.

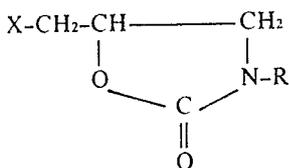
Zur Verseifung der Verbindungen der Formel II verfährt man vorzugsweise in Gegenwart einer Base, z.B. in Gegenwart eines Alkalimetallhydroxyds oder -hydrids.

60 Falls in optisch aktiver Form, weisen die Verbindungen vorzugsweise folgende Konfiguration auf:



Die Verbindungen sind vorzugsweise in optisch aktiver Form.

Die Verbindungen der Formel II erhält man dadurch, dass man in entsprechende Verbindungen der Formel III,



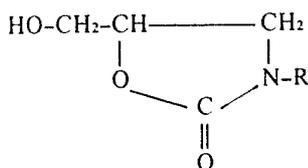
worin R obige Bedeutung besitzt und X für ein reaktionsfähiges, funktionelles Derivat der Hydroxygruppe steht, durch Ätherbildung eine Gruppe R_b, die die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, einführt.

Ein reaktionsfähiges, funktionelles Derivat der Hydroxygruppe ist eine Gruppe, in der der Hydroxyrest aktiviert bzw. ausgetauscht worden ist.

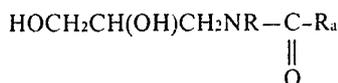
Die Tosyloxy- und Mesyloxygruppen stellen Beispiele von geeigneten Derivaten der Hydroxygruppe in aktivierter Form dar. Halogen mit einer Ordnungszahl von 17 bis 53 stellt Beispiele von geeigneten Derivaten der Hydroxygruppe in ausgetauschter Form dar.

Die Ausgangsverbindungen stellt man z.B. wie folgt her:

Die Herstellung der Verbindungen der Formel III erfolgt durch Aktivierung, bzw. Austausch der freien Hydroxygruppe in den entsprechenden Verbindungen der Formel IV



Die Verbindungen der Formel IV erhält man, indem man die entsprechenden Verbindungen der Formel V,



worin R obige Bedeutung besitzt und R_a für eine Gruppe steht, die bei einer intramolekularen Oxazolidinonbildung abgespalten wird, cyclisiert.

Beispiele geeigneter Bedeutungen von R_a sind Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenoxy, Benzyloxy, durch Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenoxy oder Benzyloxy. R_a bedeutet vorzugsweise Alkoxy mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, 2,2,2,2-Trichlorethoxy, unsubstituiertes Phenoxy, oder unsubstituiertes Benzyloxy, insbesondere Ethoxy oder unsubstituiertes Benzyloxy.

Die Umsetzung erfolgt über einen intramolekularen Ringschluss eines N-substituierten β,γ-Dihydroxyalkylurethans. Die Konfiguration des Ausgangsmaterials bleibt erhalten. Hauptsächlich reagiert die sekundäre Hydroxygruppe. Es werden erstaunlich wenig Nebenprodukte gebildet.

Man arbeitet bei mässiger Temperatur, d.h. bei einer Temperatur, die die Cyclisierung ermöglicht, ohne dass das Amid zersetzt wird, beispielsweise bei einer Temperatur zwischen etwa 0° und etwa 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Als Lösungsmittel verwendet man Wasser und/oder ein inertes organisches Lösungsmittel, beispielsweise ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel wie einen niederen Alkohol, Tetrahydrofuran oder Dioxan. Man ver-

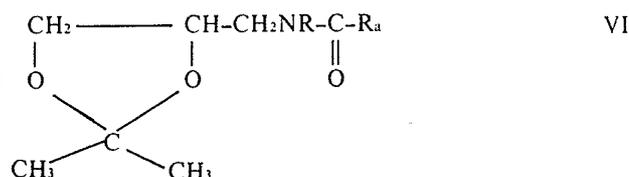
wendet vorzugsweise Wasser oder Äthanol, insbesondere Wasser.

Die Reaktion verläuft glatt. Die Reaktionszeit beträgt etwa 5 Minuten bis etwa 15 Stunden, vorzugsweise etwa

5 30 Minuten.
Die Cyclisierung erfolgt unter basischen Bedingungen. Man arbeitet in Gegenwart einer anorganischen Base wie eines Alkalimetallhydroxides, z.B. Natriumhydroxid oder einer organischen Base wie Pyridin oder Triäthylamin, vor-

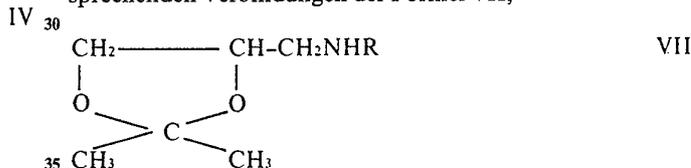
10 zugweise in Gegenwart von Natriumhydroxid.
Die Verbindungen der Formel IV können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden, beispielsweise durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie.

Die Verbindungen der Formel V erhält man durch Abspaltung des Isopropylidenrestes aus den entsprechenden Verbindungen der Formel VI,

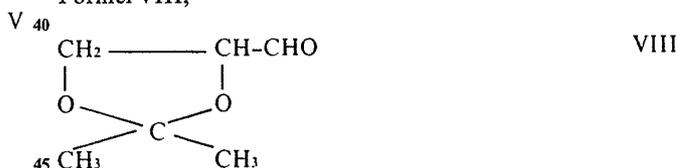


20 worin R und R_a obige Bedeutung besitzen.

Die Verbindungen der Formel VI erhält man durch Einführung einer Gruppe -COR_a, worin R_a obige Bedeutung besitzt, unter Schotten-Baumann-Bedingungen in die entsprechenden Verbindungen der Formel VII,



Die Verbindungen der Formel VII erhält man durch reduktive Aminierung der entsprechenden Verbindungen der Formel VIII,



Die Verbindungen der Formel VIII sind bekannt.

Bei der Umsetzung der Verbindungen der Formel VIII zu den Verbindungen der Formel I bleibt die Konfiguration am Kohlenstoffatom, das in den Verbindungen der Formel I die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Kette trägt, erhalten.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben ist, sind diese bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren herstellbar.

Die Verbindungen der Formel VI, ihre Herstellung und Verwendung sind beschrieben und beansprucht in der schweiz. Patentschrift Nr. 635 573.

60 In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

Beispiel 1

65 (2S)-1-(Indol-4-yloxy)-3-isopropylamino-2-propanol (Verseifung)

Eine Suspension von 19,5 g (5S)-5-(Indol-4-yloxymethyl)-3-isopropyl-2-oxazolidinon, 200 ml Ethanol und 180 ml 4N

NaOH wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid-Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Benzol kristallisiert. Man erhält das (2S)-1-(Indol-4-yloxy)-3-isopropylamino-2-propanol (Smp. 93–94,5°) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -4,8^\circ$ (1% in Methanol).

Beispiel 2

(5S)-5-(Indol-4-yloxymethyl)-3-isopropyl-2-oxazolidinon (Ätherbildung)

Eine Lösung von 17,4 g 4-Hydroxyindol in 100 ml N,N-Dimethylformamid wird zu einer Suspension von 6,3 g Natriumhydrid (50% Dispersion) und 50 ml N,N-Dimethylformamid unter Argon während einer Stunde zugegeben. Die Temperatur darf 35° nicht übersteigen. Die Suspension wird 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, 41 g (5S)-3-Isopropyl-5-tosyloxymethyl-2-oxazolidinon in 50 ml N,N-Dimethylformamid eingetroppt und bei 80° über Nacht unter Argon gerührt. Die Suspension wird auf Eis gegossen, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die organischen Phasen mit 2N NaOH und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotovapor eingeeengt. Der Rückstand wird aus Methylenchlorid-Äther kristallisiert. Man erhält das (5S)-5-(Indol-4-yloxymethyl)-3-isopropyl-2-oxazolidinon (Smp. 139–142°) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +56,7^\circ$ (1% in MeOH).

Das Ausgangsprodukt erhält man wie folgt:

a) (4S)-4-Isopropylaminomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan

52,5 g (4R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyd in 400 ml Methanol (hergestellt durch Umsetzung von 1,2,5,6-Diisopropyliden-D-mannit mit Bleitetraacetat) werden zu einer Suspension von 5,25 g 10% Palladium auf Kohle in 150 ml Methanol und 86 ml Isopropylamin unter Wasserstoff während zwei Stunden zugegeben. Das Gemisch wird bei 1 Atm hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird, der Katalysator abfiltriert und das Methanol abdestilliert. Der Rückstand wird fünf Minuten mit einer Lösung von 95 g Na_2CO_3 in 500 ml Wasser gerührt, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet und das Filtrat eingeeengt. Das gelbliche Öl wird anschließend bei 42° (0,1 mmHg) destilliert. Man erhält 56,7 g farbloses Öl $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7,2^\circ$ (2% Methanol).

b) N-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl]-N-isopropylcarbaminsäureäthylester

150 g (4S)-Isopropylaminomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan werden in 1,5 l Methylenchlorid gelöst und auf 0° abgekühlt. Zu dieser Lösung werden während einer Stunde gleichzeitig 92 ml Chlorameisensäureäthylester und 240 ml 4N Natronlauge zugegeben und die Suspension 30 Minuten bei

0° kräftig gerührt. Anschliessend wird sie mit kalter 10%iger Weinsäure sauer gestellt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit kaltem 2N NaOH ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Destillation des Rückstandes ergibt das reine N-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl]-N-isopropylcarbaminsäureäthylester (Sdp_{0,6 mmHg} 96°), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -19,2^\circ$ (1% MeOH).

c) (4S)-N-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-isopropylcarbaminsäureäthylester

115,7 g N-[(4S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl]-N-isopropylcarbaminsäureäthylester werden in 500 ml Methanol und 115 ml 4N HCl während zwei Stunden bei 10° gerührt und im Vakuum eingeeengt. Man erhält das (2S)-N-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-isopropylcarbaminsäureäthylester $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -19,9^\circ$ (1% in Methanol) (roh weiterverarbeitet).

d) (5S)-5-Hydroxymethyl-3-isopropyl-2-oxazolidinon
98,7 g rohes (2S)-N-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-isopropylcarbaminsäureäthylester werden mit 4N NaOH auf pH 13 gebracht, zwei Stunden bei 20° stehengelassen und mit Methylenchlorid dreimal extrahiert. Die organischen Phasen werden mit 6M NaCl gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Man erhält die Titelverbindung (Smp. 56–59° – aus Methylenchlorid/Äther). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +49,1^\circ$ (1% in Methanol).

e) (5S)-3-Isopropyl-5-tosyloxymethyl-2-oxazolidinon
32,8 g p-Toluolsulfonylchlorid werden während 30 Minuten zu einer Lösung von 24,8 g (5S)-5-Hydroxymethyl-3-isopropyl-2-oxazolidinon in 60 ml Pyridin bei -5° zugegeben und über Nacht bei 0° aufbewahrt. Das Gemisch wird auf Eis gegossen, das Öl mit Methylenchlorid extrahiert, und die organischen Phasen mit 2N HCl und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird das Methylenchlorid entfernt und der Rückstand aus Methylenchlorid-Äther kristallisiert. Man erhält das (5S)-3-Isopropyl-5-tosyloxymethyl-2-oxazolidinon (Smp. 77–79°) $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +51,8^\circ$ (1% in MeOH).

Stufe b) kann auch unter Verwendung von Chlorameisensäurebenzylester oder -phenylester anstelle von -ethylester durchgeführt werden und man erhält somit nach Stufen c) und d) ebenfalls das (5S)-5-Hydroxymethyl-3-isopropyl-2-oxazolidinon (Smp. 56–59° – aus Methylenchlorid/Äther). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +49,1^\circ$ (1% in Methanol).

Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle Heilmittel. Sie besitzen eine Blockerwirkung auf die adrenergischen β -Rezeptoren und können daher u.a. zur Prophylaxe und Therapie von Koronarerkrankungen wie Angina pectoris, zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen sowie bei Zuständen, die zu einer durch psychischen Stress verursachten, unerwünschten Mobilisation von Fettsäuren und Glucose führen, eingesetzt werden.