

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

227327

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

- (22) Přihlášeno 15 02 80
(21) (PV 4336-81)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 16 02 79
(P 29 05 877.3)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 26 08 83
(45) Vydáno 15 03 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 247/00
C 07 D 249/18
C 07 D 209/08
C 07 D 401/00

(72) Autor vynálezu

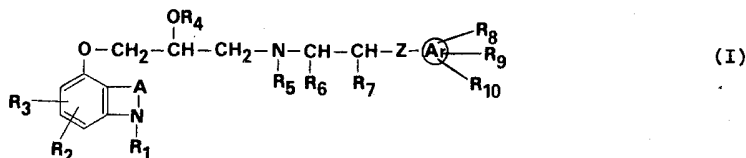
(73) Majitel patentu

FRIEBE WALTER-GUNAR dr., DARMSTADT, MICHEL HELMUT, MANNHEIM,
ROSS CARL HEINZ dr., VIERNHEIM, WIEDEMANN FRITZ dr.,
WEINHEIM-LÜTZELSACHSEN, BARTSCH WOLFGANG dr., VIERNHEIM,
DIETMANN KARL prof. dr., MANNHEIM (NSR)
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH, MANNHEIM (NSR)

(54) Způsob přípravy heterocyklických oxypropanolaminových derivátů

1

Vynález se týká způsobu přípravy heterocyklických oxypropanolaminových derivátů obecného vzorce I



kde

R₁ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

R₂ a R₃, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylovém zbytku nebo alkanoyloxyalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových zbytcích nebo společně alkylenový zbytek s 3 až 4 atomy uhlíku,

R₄ znamená vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu,

R₃ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu,

R₆ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R_7 znamená vodík, hydroxylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Z znamená valenční vazbu, metylénovou skupinu, atom kyslíku nebo síry,

Ar znamená fenylový zbytek nebo pyridylový zbytek,

R_8, R_9, R_{10} , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vodík, halogen, hydroxylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, allyloxy skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminokarbonylovou skupinu, aminosulfonylovou skupinu, alkanoylaminoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, nebo R_8 a R_9 znamenají společně alkylendioxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo R_8 společně s R_7 znamená také $-CH_2-O$ -skupinu a

A znamená skupinu $X_2=Y_2$, ve které X_2 a Y_2 mohou být stejné nebo rozdílné a značí atom dusíku nebo $=CR_{1,2}$ -skupinu, přičemž $R_{1,2}$ představuje vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, přičemž pro případ, že $X_2=Y_2$ představuje $-CH=N$ -skupinu a R_1 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, může být tato umístěna vzhledem ke schopnosti tautomerie indazolů také na atomu dusíku pro Y_2 , a jejich farmakologicky vhodných solí.

Protože mají sloučeniny vzorce I asymetrické atomy uhlíku, spadají do rozsahu vynálezu opticky aktivní formy a racemické směsi těchto sloučenin.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmakologicky vhodné soli mají při nepatrné toxicitě výrazné vasodilatační vlastnosti, které se projevují v podstatě při snižování krevního tlaku, kromě toho brzdí adrenergické beta-receptory. Sloučeniny podle vynálezu jsou proto vhodné obzvláště k léčení a profylaxi srdečních a oběhových onemocnění.

V německých vyložených spisech 19 48 507, 22 30 426, 26 19 164, 26 51 574 a 27 00 193 jsou popsány a nárokovány sloučeniny podobné struktury a účinku. Změnou heterocyklické fenolové části a aminopropoxy-postranního řetězce bylo docíleno překvapujícího zlepšení účinku.

Pod alkylovou skupinou substituentů $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ a R_{12} se rozumí přímé nebo rozvětvené skupiny s 1 až 6, s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku, jako například metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, terc.butyl nebo n-hexyl. Obzvláště však přichází v úvahu metylová nebo etylová skupina. Alkylenový zbytek případně vytvořený společně substituenty R_2 a R_3 má 3 až 4, s výhodou 3 atomy uhlíku.

Pod alkenylovou skupinou se rozumí nenasycené uhlovodíkové zbytky s 1 až 6 atomy uhlíku, obzvláště allylový a metylvinylový zbytek.

Hydroxyalkylové skupiny substituentů R_2 a R_3 obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, výhodná je 2-hydroxyetylová a hydroxymetylová skupina.

Alkoxy skupiny substituentů R_8, R_9 a R_{10} obsahují 1 až 6 s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku, jako například metoxy-, etoxy-, a propoxy skupinu.

Jako alkoxykarbonylové skupiny substituentů R_2, R_3 a R_{12} přicházejí obzvláště v úvahu metoxykarbonylové a etoxykarbonylové skupiny.

Alkylthioskupiny substituentů R_8, R_9 a R_{10} jsou skupiny s 1 až 6, s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku. Výhodný je metylmerkaptozbytek.

Alkanoylové skupiny substituentů $R_1, R_4, R_8, R_9, R_{10}$ a alkanoylová část alkanoyloxy-

alkylové skupiny v definici substituentů R_2 a R_3 a alkanoylamínoskupina substituentů R_8 , R_9 a R_{10} obsahují 1 až 8, s výhodou 1 až 5 atomů uhlíku, přičemž jejich alkylové skupiny mohou být přímé, rozvětvené nebo cyklické. Výhodný je formylový, acetylový nebo pivaloylový zbytek. Jako alkanoyloxyalkylové skupiny jsou obzvláště výhodné alkanoyloxymetylové skupiny.

Pod aroylovou skupinou v definici substituentu R_4 se s výhodou rozumí benzoylová skupina, která může být jednou nebo vícenásobně substituovaná halogenem, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

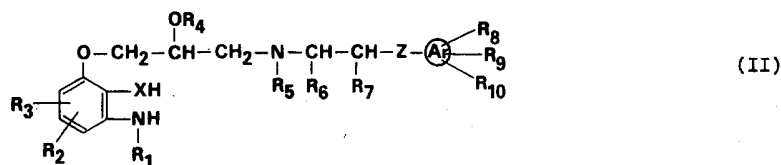
Pod aralkylovou skupinou v definici substituentů R_1 a R_5 a pod aralkoxykupinou v definici substituentů R_8 , R_9 a R_{10} se rozumí zbytky, které mají jako aroylovou část fenylový nebo naftylový zbytek a jako alkylovou část přímý nebo rozvětvený nasycený uhlovodíkový řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku. Obzvláště výhodný je benzylový zbytek.

Jako alkylendioxykupina společně vytvořená substituenty R_8 a R_9 přichází s výhodou v úvahu metylén- a etylendioxykupina.

Označení A v obecném vzorci I má zvláště takový význam, že jako heterocykly se rozumí benzimidazolinon-2, benzimidazolinthion-2, benzimidazol, benzotriazol, indol, indolin a indazol.

Pod halogenem se rozumí podle vynálezu fluor, chlor, brom, jod, obzvláště fluor, chlor a brom.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I se vyznačuje tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , Z a Ar mají výše uvedený význam a X představuje HX_2 ,

se sloučeninou obecného vzorce III



kde Y_2 má výše uvedený význam, L_1 znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo reaktivní zbytek jako chlor, nebo brom, aminoskupinu, imidazolylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, merkaptoskupinu a alkoxythiokarbonylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, a L_2 znamená atom vodíku nebo reaktivní zbytek jako chlor nebo brom, aminoskupinu, imidazolylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, merkaptoskupinu a alkoxythiokarbonylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a L_3 znamená atom vodíku nebo dohromady s L_2 atom kyslíku, a vzniklý produkt se cyklizuje, a případně se dodatečně v získané sloučenině obecného vzorce I převede jeden ze zbytků R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , nebo R_{12} obvyklým způsobem na jiný definicí definovaný zbytek R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} nebo R_{12} a získané sloučeniny se případně přemění na farmakologicky vhodné soli.

Jako sloučeniny obecného vzorce III přicházejí např. v úvahu karboxylové kyseliny, jako kyselina mravenčí nebo kyselina octová, estery kyseliny karboxylové nebo také halogenidy karboxylové kyseliny. Sloučeniny vzorce III se mohou však také připravit in situ z jiných látek v reakční směsi, např. anorganický dusitan ve vodném roztoku minerální kyseliny, nízký alkylový ester kyseliny dusité v organickém rozpouštědle.

Způsob podle vynálezu se účelně provádí v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, např. vodě, metanolu, etanolu, n-butanolu, dioxanu, dimethylformamidu nebo hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné, případně za přítomnosti činidla vázajícího kyselinu. Reakce se může také provádět smícháním reakčních složek bez rozpouštědla. Reakce probíhá při teplotě místnosti nebo při zahřívání, případně v atmosféře ochranného filmu.

Výchozí sloučeniny použité ve způsobech podle vynálezu jsou zpravidla sloučeniny známé z literatury. Nové sloučeniny se získají obecně analogicky podle způsobů popsaných pro přípravu těchto známých sloučenin.

Jako případně dodatečně prováděná přeměna jednoho ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} nebo R_{12} ve sloučeninách obecného vzorce I na jiný, definicí definovaný zbytek R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} nebo R_{12} přichází např. v úvahu dodatečná acylace OH-skupiny na alkanoyloxy- nebo aroyloxy skupinu, redukce alkoxykarbonylové skupiny na hydroxymetylový zbytek, hydrolýza alkanoyloxymetylové skupiny na hydroxymetylový zbytek, redukce alkanoyloxymetylové skupiny na metylové substituenty nebo odštěpení benzylové skupiny.

Esterifikace hydroxylové skupiny pro $-OR_4$ se může provádět obvyklým způsobem reakcí s halogenidem nebo anhydridem kyseliny, případně za přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, jako např. pyridinu nebo triethylaminu.

Případně prováděné redukce sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R_2 a/nebo R_3 představuje alkoxykarbonylovou nebo alkanoyloxymetylovou skupinu, na sloučeniny vzorce I, ve kterém R_2 a/nebo R_3 představuje hydroxymetylový nebo metylový substituent, se provádí účelně pomocí komplexních hydridů kovu, jako např. hydridu lithno-hlinitého, nebo katalytickou hydrogenací za přítomnosti vzácného kovu nebo Raneyova niklu jako katalyzátoru.

Hydrolýza alkanoyloxymetylových skupin R_2 a/nebo R_3 ve sloučeninách obecného vzorce I na hydroxymetylové zbytky R_2 a/nebo R_3 se může provádět známým způsobem v kyselém nebo alkalickém prostředí.

Odštěpení benzylové skupiny pro R_1 a R_5 nebo obsažené v R_6 , R_9 a R_{10} se provádí např. hydrogenací za přítomnosti vzácného kovu jako katalyzátoru.

Pro převedení sloučenin vzorce I na farmakologicky vhodné soli se nechají tyto reagovat s výhodou v organickém rozpouštědle s anorganickou nebo organickou kyselinou, např. kyselinou solnou, bromovodíkovou, fosforečnou, sírovou, octovou, citrónovou, maleinovou nebo benzoovou.

Sloučeniny podle vynálezu vzorce I se mohou získat ve formě racemické směsi. Dělení racemátu na opticky aktivní formy se provádí známými způsoby přes diastereomerní soli. Jako aktivní kyseliny se mohou použít kyselina vinná, jablečná, kafrová a kafsulfonová.

Pro přípravu léčiv se smíchají sloučeniny vzorce I známým způsobem s vhodnými farmaceutickými nosiči, aromatickými, chuťovými látkami a barvivy a vytvarují se např. jako tablety nebo dražé nebo se suspendují nebo rozpustí za přídavku příslušných pomocných látek ve vodě nebo oleji, jako např. olivovém oleji.

Nové sloučeniny podle vynálezu vzorce I a jejich soli se mohou aplikovat v kapalně nebo pevně formě enterálně nebo parenterálně. Jako injekční prostředí se s výhodou použije

voda, která obsahuje přísady obvyklé v injekčních roztocích jako stabilizační prostředek, látku usnadňující rozpouštění nebo pufr. Takovou přísadou je např. vinanový nebo citrónový pufr, etanol, komplexotvorná látka (jako etyléndiamintetraoctová kyselina a její netoxické soli), vysokomolekulární polymery (jako kapalný polyetylénoxid) k regulaci viskozity. Jako pevné nosiče přicházejí např. v úvahu škroby, laktóza, mannit, metylcelulóza, talek, vysocedisperzní kyselina křemičitá, vysokomolekulární mastné kyseliny (jako kyselina stearová), želatina, agar-agar, fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, živočišné a rostlinné tuky a pevné vysokomolekulární polymery (jako polyetylenglykoly). Přípravky vhodné pro orální aplikaci mohou případně obsahovat chuťové látky a sladidla.

Podávaná dávka závisí na stáří, zdraví a hmotnosti příjemce, závažnosti onemocnění, druhu současně případně prováděných dalších léčení, častých případech léčení a druhu žádaného účinku. Obvykle je denní dávka účinné sloučeniny v rozmezí 0,1 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti. Normálně je účinné 0,5 až 40 a s výhodou 1,0 až 20 mg/kg/den v jedné nebo více dávkách za den, aby se dosáhlo žádaných výsledků.

Kromě sloučenin uvedených v následujících příkladech jsou v rámci vynálezu dále výhodné následující sloučeniny:

4- 2-hydroxy-3- [2-/2,6-dimetoxy-fenoxy/etylamo]propoxy -7-metyl-3-propyl-2-benzimidazol-
linon

4- (2-hydroxy-3- [2-/2-allyloxyfenoxy/etylamo]propoxy) -6-metylinol

4- (2-hydroxy-3- [2-/2-metylmerkaptofenoxy/etylamo]propoxy) -1-formylindolin

4- (2-hydroxy-3- [2-/2-sulfamylfenoxy/etylamo]propoxy) indazol

4- (2-hydroxy-3- [2-/3,4-etyléndioxyfenyl/etylamo]propoxy) indazol

4- (2-hydroxy-3- [2-/3,4,5-trimetoxyfenyl/etylamo]propoxy) indazol

4- (2-hydroxy-3- [2-/3-metoxy-4-hydroxyfenyl/etylamo]propoxy) indazol

4- (2-hydroxy-3- [2-/3-hydroxy-4-n-butoxyfenyl/etylamo]propoxy) indazol

4- (2-hydroxy-3- [2-/3,4-dihydroxyfenyl/etylamo]propoxy) indazol

4- (2-hydroxy-3- [3-/3,4-dimetoxyfenyl/propylamo]propoxy) indazol

4- (2-hydroxy-3- [2-/3-etoxy-4-metoxyfenyl/etylamo]propoxy) indazol

4- (2-hydroxy-3- [1-/3,4-dimetoxyfenyl/propyl-2-amino]propoxy) indazol

1-metyl-4- (2-hydroxy-3- [2-/3,4-dimetoxyfenyl/etylamo]propoxy) indazol

1-metyl-4- (2-hydroxy-3- [2-/3,4-dimetoxyfenyl/etylamo]propoxy) indolin

4- (2-hydroxy-3- [2-/2-metoxyfenylmerkapto/etylamo]propoxy) -1-formylindolin

4- (2-benzoyloxy-3- [2-/3,4-dimetoxyfenyl/etylamo]propoxy) indazol

4- (2-hydroxy-3- [1-/3,4-dihydroxyfenyl/-2-amino-1-propanol]propoxy) -6-metylinol

Následující příklady ukazují některé z četných variant přípravy, které se mohou použít k syntéze sloučenin podle vynálezu, aniž by omezovaly rozsah vynálezu.

P ř í k l a d 1

4- (2-hydroxy-3- [2-/2-metoxyfenoxy/propylamo]propoxy) -7-metyl-benzimidazol-hydrochlorid

14,7 g 2,3-diamino-1- (2-hydroxy-3- [2-/2-metoxyfenoxy/propylamo]propoxy) -4-metyl-
-benzen-trihydrochloridu se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem v 80 ml kyseliny mravenčí. Zjasní se aktivním uhlím a zahustí se do sucha. Vzniklá formyllová sloučenina se zmýdelní za varu v 50 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Po zahustění do sucha se zbytek překrystaluje z 50 ml etanolu za přídavku aktivního uhlí. Získá se 5,6 g (41 % teorie) žádané sloučeniny o teplotě tání 103 až 105 °C.

P ř í k l a d 2

Analogicky podle příkladu 1 se získá z kyseliny mravenčí a příslušně substituovaného 1-propoxy-2,3-diaminobenzenového derivátu:

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
a) 4-[2-hydroxy-3-/3,4-dimetoxyfenetylamo/- propoxy] benzimidazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-[2-hydroxy-3-/3,4-dimetoxy- fenetylamo/propoxy] benzen trihydrochloridu	50	255 až 256 (etanol)
b) 4-[2-hydroxy-3-/3,4-dimetoxyfenetylamo/- propoxy]-7-metyl-benzimidazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-[2-hydroxy-3-/3,4-dimetoxy- fenetylamo/propoxy]-4-metyl-benzen- -trihydrochloridu	20	254 až 256 (etanol/voda)
c) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/etylamo]- propoxy)-7-metyl-benzimidazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxy- fenoxy/etylamo]propoxy)-4-metylbenzen- -trihydrochloridu	92	229 až 231 (voda)
d) 6,7-dimetyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metylfenoxy/- etylamo]propoxy) benzimidazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-4,5-dimetyl-1-(2-hydroxy-3-[2-/2- -metylfenoxy/etylamo]propoxy) benzen-tri- hydrochloridu	17	106 až 109 (etanol/octan)
e) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxyfenoxy/etylamo]- propoxy)-7-metyl-benzimidazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxy- fenoxy/etylamo]propoxy)-4-metylbenzen- -trihydrochloridu	62	219 až 221 (etanol/metanol)
f) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxyfenoxy/etylamo]- propoxy) benzimidazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxy- fenoxy/etylamo]propoxy) benzen-trihydro- chloridu	17	115 až 118 (etanol)
g) 4-[2-hydroxy-3-/4-fenyl-2-butylamo/- propoxy] benzimidazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-[2-hydroxy-3-/4-fenyl-2- -butylamo/propoxy] benzen-trihydrochloridu	77	amorf.

pokračování tabulky

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
h) 4-(2-hydroxy-3-/2-fenoxyetyl-amino/propoxy)-benzimidazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-(2-hydroxy-3-/2-fenoxyetyl-amino/propoxy)benzen-trihydrochloridu	10	amorf.
i) 4-(2-hydroxy-3-benzo[b]-1,4-dioxan-2-yl-metyl-amino/propoxy)benzimidazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-(2-hydroxy-3-/benzo[b]-1,4-dioxan-2-yl-metyl-amino/propoxy)benzen-trihydrochloridu	19	105 až 107 (isopropanol/metanol)
j) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxifyenoxy/propylamino]-propoxy)benzimidazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxifyenoxy/-propylamino]propoxy)benzen-trihydrochloridu	59	115 až 118 (etanol)

P ř í k l a d 3

4-[2-hydroxy-3-/3,4-dimetoxy-fenetyl-amino/propoxy]-2,7-dimetyl-benzimidazol-hydrochlorid

14,6 g 2,3-diamino-1-[2-hydroxy-3-/3,4-dimetoxyfenetyl-amino/propoxy]-4-metylbenzen-trihydrochloridu se zahřívá 3 hodiny pod zpětným chladičem v 50 ml ledové kyseliny octové. Zjasní se aktivním uhlím a úplně se zahustí. Zbytek se vaří 2 hodiny pod zpětným chladičem ve 40 ml 2N kyseliny solné a zahustí se do sucha. Čistí se na silikagelovém sloupci směsí chloroform/metanol 8:2 jako eluens a krystaluje ze 100 ml etanolu 2,2 g (19 % teorie) žádané sloučeniny o teplotě tání 167 až 169 °C.

Diamin použitý jako výchozí látka se získá následujícím způsobem.

26,0 g N-benzyl-3,4-dimetoxy-fenetylaminu a 24,3 g 2,3-dinitro-1-/2,3-epoxy-propoxy/-4-metylbenzenu se vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem ve 300 ml etanolu. Reakční směs se zředí 300 ml etanolu a hydrogenuje se při 50 °C a tlaku 3 MPa za použití 7,0 g 10% paládia na uhlí. Katalyzátor se odstraní, okyslí se 2N kyselinou chlorovodíkovou a po zahustění se získá amorfni diaminová sůl.

P ř í k l a d 4

Analogicky podle příkladu 3 se získá z kyseliny octové a příslušného substituovaného 1-propoxy-2,3-diaminobenzenového derivátu:

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
a) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-propoxyfenoxy/etyl-amino]-propoxy)-2,7-dimetyl-benzimidazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-4-metyl-1-(2-hydroxy-3-[2-/2-propoxy-fenoxy/etyl-amino]propoxy)benzen-trihydrochloridu	44	143 až 145 (alkohol/octan)

pokračování tabulky

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpuštědlo)
b) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxo-4-metyl- -fenoxy/-etylamo]propoxy)-2,7-dimetyl- -benzimidazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-4-metyl-1-(2-hydroxy-3- -[2-/2-metoxo-4-metyl-fenoxy/etylamo]- propoxy) benzen-trihydrochloridu	62	165 až 167 (etanol)

P ř í k l a d 5

4-[2-hydroxy-3-/3,4-dimetoxy-fenetylamo/propoxy]benzotriazol-hydrochlorid

14,1 g 2,3-diamino-1-[2-hydroxy-3-/3,4-dimetoxy-fenetylamo/propoxy]benzen-trihydrochloridu se rozpustí v 10 ml vody a 3,5 ml ledové kyseliny octové, ochladí se na 5 °C a přidá se 2,07 g dusitanu sodného v 3,6 ml vody. Míchá se 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Přídavkem 480 ml isopropanolu se vysráží chlorid sodný. Po filtraci se zahustí, čistí se na silikagelovém sloupci (eluens : metanol/octan 2:1), přidá se éterický roztok kyseliny solné a krystaluje z etanolu. Získá se 1,26 g (10 % teorie) žádané sloučeniny o teplotě tání 123 až 124 °C.

P ř í k l a d 6

Analogicky podle příkladu 5 se získá z dusitanu sodného a příslušně substituovaného 1-propoxy-2,3-diaminobenzenového derivátu:

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpuštědlo)
a) 4-[2-hydroxy-3-/3,4-dimetoxy-fenetylamo/- propoxy]-7-metyl-benzotriazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-[2-hydroxy-3-/3,4-dimetoxy- -fenetylamo/propoxy]-4-metyl-benzen- -trihydrochloridu	16	184 až 186 (isopropanol)
b) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxofenoxy/etylamo]- propoxy)benzotriazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxo- fenoxy/etylamo]propoxy)benzen-trihydro- chloridu	25	113 až 115 (metanol/éter)
c) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxofenoxy/etylamo]- propoxy)-7-metyl-benzotriazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxofenoxy/- etylamo]propoxy)-4-metyl-benzen-trihydrochloridu	48	109 až 111 (isopropanol/metanol)

pokračování tabulky

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
d) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/etyl- amino]propoxy)benzotriazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxy- fenoxy/etyl-amino]propoxy)benzen-trihydro- chloridu	14	200 až 203 (etanol/metanol)
e) 4-[2-hydroxy-3-/2-metoxi-fenetyl-amino/- propoxy]benzotriazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-[2-hydroxy-3-/2-metoxi-fenetyl- -amino/propoxy]benzen-trihydrochloridu	21	82 až 85 (alkohol/octan)
f) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxi-fenoxy/propyl- amino]propoxy)benzotriazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxi- -fenoxy/propyl-amino]propoxy)benzen-trihydro- chloridu	62	amorfní
g) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-allyloxyfenoxy/propyl- amino]propoxy)benzotriazol-hydrochlorid z 2,3-diamino-1-(2-hydroxy-3-[2-/2-allyloxyfenoxy/- propyl-amino]propoxy)benzen-trihydrochloridu	15	143 až 145 (etanol/octan)

P ř í k l a d 7

4-(2-hydroxy-3-[2-hydroxy-fenoxy/etyl-amino]propoxy)-6,7-cyklopenteno-benzimidazol

Směs 4,1 g (0,01 molu) 4,5-diamino-6-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxy-fenoxy/etyl-amino]-propoxy)indan-hydrochloridu a 35 ml formamidu se zahřívá 40 minut pod zpětným tokem, zahustí se, přidá se voda, extrahuje se metylénchloridem, extrakt se zahustí a roztírá se s octanem. Získá se 1,3 g žádané sloučeniny (34 % teorie) o teplotě tání 182 až 183 °C).

P ř í k l a d 8

4-[2-hydroxy-3-/2-fenoxy-propyl-amino/propoxy]-6-metylindol-p-chlorbenzoát

8 g 4-[2-hydroxy-3-/2-fenoxy-N-benzyl-propyl-amino/propoxy]-6-metylindolu se hydroge-
nuje ve 200 ml metanolu a 5 ml triethylaminu při teplotě místnosti a 0,1 MPa tlaku vodíku
za použití 2 g 10% paládia na uhlí, filtruje se, zahustí se, zbytek se rozpustí v 50 ml
octanu a přidá se vypočítané množství kyseliny p-chlorbenzoové. Po odsátí a překrystalová-
ní se získá 4,3 g 4-[2-hydroxy-3-/2-fenoxy-propyl-amino/propoxy]-6-metylindol-p-chlorbenzoátu
o teplotě tání 134 až 136 °C (42 % teorie).

P ř í k l a d 9

Analogickým způsobem, jak popsáno v příkladu 8, se získá:

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
a) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxy-fenoxy/propyl- amino]propoxy)-6-metylindol z 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxyfenoxy/-N-benzyl- propylamino]propoxy)-6-metylindolu	58	104 až 106 (octan)
b) 4-(2-hydroxy-3-[2-/5-karbamido-2-pyridoxy/- etylamo]propoxy)-6-metylindol-di-p- -chlorbenzoát z 4-(2-hydroxy-3-[2-/5-karbamido-2-pyridoxy/- -N-benzyletylamino]propoxy)-6-metylindolu	10	141 až 143 (isopropanol)
c) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/etylamo]- propoxy)-6-metylindolbenzoát z 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-benzylloxyfenoxy/etyl- amino]propoxy)-6-metylindolu	72	85 až 90 (metanol)

P ř í k l a d 10

4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimetoxyfenyl/etylamo]propoxy)-6-hydroxymetylindol

K suspenzi 2,3 g hydridu lithno-hlinitého v 50 ml absolutního tetrahydrofuranu se přikape roztok 5,0 g 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimetoxyfenyl/etylamo]propoxy)6-metoksykarbonylindolu ve 150 ml absolutního tetrahydrofuranu, míchá se 12 hodin při teplotě místnosti, za chlazení se rozloží roztokem chloridu sodného a 10N hydroxidem sodným, filtruje se, promyje se tetrahydrofuranem a zahustí se. Zbytek se čistí na silikagelovém sloupci směsí metylénchloridu/metanol 9:1. Báze se vysráží éterem a odsaje se. Získá se 2,4 g 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimetoxyfenyl/etylamo]propoxy)6-hydroxymetylindolu o teplotě slinutí 60 °C (51 % teorie).

P ř í k l a d 11

4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimetoxyfenyl/etylamo]propoxy)indazol

19,1 g 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimetoxyfenyl)etylamo]propoxy)indazolu se hydrogenuje v 700 ml metanolu a 22,4 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové za přítomnosti 2 g 10% paládía na uhlí. Po odsátí se zahustí, rozpustí se ve vodě, zalkalizuje se hydroxidem sodným a extrahuje se metylénchloridem. Organická fáze se zahustí, rozetře se s éterem a odsaje se. Získá se 9,1 g žádané sloučeniny o teplotě tání 118 až 119 °C (59 % teorie).

Rozpuštěním v etanolu a přidavkem éterického roztoku kyseliny chlorovodíkové se získá hydrochlorid o teplotě tání 157 až 159 °C. Analogickým způsobem, jak popsáno výše, se získá:

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
a) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/etyl- amino]propyl)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-benzyl- fenoxy/etyl-amino]propoxy)indazolu	41	137 až 139 (isopropanol)
b) 4-[2-hydroxy-3-/2-fenoxyetyl-amino/propoxy]- indazol z 2-benzyl-4-[2-hydroxy-3-/2-fenoxyetyl-amino/- propoxy]indazolu	88	134 až 135 (octan)
c) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxifenoxy/etyl- amino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxifenoxy/- etyl-amino]propoxy)indazolu	82	106 až 107 (octan)
d) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxifenoxy/propyl- amino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxifenoxy/- propyl-amino]propoxy)indazolu	58	127 až 128 (octan)
e) 4-(2-hydroxy-3-[2-/4-pyridyl/etyl-amino]pro- poxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/4-pyridyl/etyl- amino]propoxy)indazolu	72	123 až 125 (octan)
f) 4-[2-hydroxy-3-/benzo[b]-1,4-dioxan-2-yl-metyl- amino/propoxy]indazol z 2-benzyl-4-[2-hydroxy-3-/benzo[b]-1,4- -dioxan-2-yl-metyl-amino/propoxy]indazolu	54	142 až 143 (octan)
g) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/propyl- amino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/- -N-benzylpropyl-amino]propoxy)indazolu	57	92 až 95 (octan)
h) 4-(2-hydroxy-3-[2-/4-acetamidofenoxy/etyl- amino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/4-acetamidofenoxy/- -N-benzyletyl-amino]propoxy)indazolu	49	130 až 133 (etanol/voda)
i) 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-etyléndioxyfenyl/- etyl-amino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-etyléndioxyfenyl/- etyl-amino]propoxy)indazolu	59	125 až 126 (octan)

pokračování tabulky

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
j) 4-(2-hydroxy-3-[2-/3-etoxy-4-metoxyfenyl/- etylamo]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3-etoxy-4- -metoxyfenyl/etylamo]propoxy)indazolu	73	118 až 119 (octan)
k) 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4,5-trimetoxyfenyl/etyl- amo]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4,5-trimetoxy- fenyl/etylamo]propoxy)indazolu	63	171 až 172 (octan)
l) 4-(2-hydroxy-3-[2-/4-hydroxy-3-metoxyfenyl/- etylamo]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/4-benzyl-oxy- -3-metoxyfenyl/etylamo]propoxy)indazolu	57	139 až 141 (octan)
m) 4-(2-hydroxy-3-[2-/4-butoxy-3-hydroxyfenyl/- etylamo]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3-benzyl-oxy-4- -butoxyfenyl/etylamo]propoxy)indazolu	55	94 až 97 (octan)
n) 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dihydroxyfenyl/etylamo] - propoxy)indazolacetát z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dibenzyl-oxyfenyl/- etylamo]propoxy)indazolu	46	160 až 162 (etanol)
o) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-pyridoxy/etylamo]pro- poxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-pyridoxy/- etylamo]propoxy)indazolu	52	113 až 115 (octan)

P ř í k l a d 12

1-pivaloyl-4-(2-pivalyloxy-3-[2-/3,4-dimetoxyfenyl/etylamo]propoxy)indazol-hydrochlorid

Směs 4,2 g 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimetoxyfenyl/etylamo]propoxy)indazol-hydrochloridu (příprava viz příklad 11), 4,2 ml anhydridu kyseliny pivalové a 35 ml kyseliny pivalové se míchá 50 až 60 hodin při 75 °C. Získaná pevná hmota se míchá s ligroinem, odsaje se a promyje ligroinem. Získá se 4,1 g žádané sloučeniny o teplotě tání 155 až 158 °C (69 % teorie).

P ř í k l a d 13

4-(2-pivaloyloxy-3-[2-/3,4-dimetoxyfenyl/etylamo]propoxy)indazol

4,0 g 1-pivaloyl-4-(2-pivaloyloxy-3-[2-/3-dimetoxyfenyl/etylamo]propoxy)indazol-hydrochloridu (příprava viz příklad 12) se zahřívá 2,5 hodiny pod zpětným chladičem se 150 ml isopropylaminu. Zahustí se, rozpustí se v éteru, třepe se s 1N hydroxidem sodným, a organická fáze se čistí chromatograficky na silikagelovém sloupci (eluens, metylénchlorid : octan 1:1). Získá se 2,7 g žádané sloučeniny jako olej (85 % teorie).

P ř í k l a d 14

4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxyfenoxy/propylamo]propoxy)-1-formylindolinbenzoát

6,7 g 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxyfenoxy/-N-benzylpropylamo]propoxy)-1-formylindolinu se hydrogenuje ve 250 ml metanolu a 20 ml triethylaminu při teplotě místnosti a 0,1 MPa tlaku vodíku za použití 2 g 10% paládia na uhlí, filtruje se, zahustí se a zbytek se rozpustí v 50 ml octanu a přidá se ekvivalentní množství kyseliny benzoové. Po odsátí se získá 2,1 g 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-metoxyfenoxy/propylamo]propoxy)-1-formylindolinbenzoátu o teplotě tání 131 až 133 °C (31 % teorie).

P ř í k l a d 15

Analogickým způsobem, jak popsáno v příkladu 14, se získá:

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/etylamo]propoxy)-1-formylindolinacetát	41	171 až 173 (octan)
4-(2-hydroxy-3-[2-/2-benzylfenoxy/-N-benzyletylamino]propoxy)-1-formylindolinu		

Výchozí látky potřebné pro přípravu předchozích sloučenin se připraví následujícím způsobem:

4-/2,3-epoxypropoxy/-1-formylindolin

48,6 g 2-benzylloxy-6-nitrotoluen se rozpustí ve 670 ml dimethylformamidu a přidá se 29,9 g paraformaldehydu a potom se přikape 200 ml 1N roztoku terc.butylátu draselného. Po hodinovém míchání při teplotě místnosti se rozmíchá ve 3 l ledové vody a extrahuje se éterem. Éterová fáze se suší síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Získá se 62 g 2-benzylloxy-6-nitrofenyletanolu, který se použije jako surový produkt v následujícím stupni.

62 g 2-benzylloxy-6-nitrofenyletanolu se rozpustí v 500 ml bezvodého pyridinu a za chlazení se přidá při cca 10 °C 47,7 g p-toluensulfonylchloridu. Teplota se nechá zvýšit na teplotu místnosti a míchá se cca 10 hodin až do úplné reakce. Reakční roztok se vmíchá do ledové vody. Po odsátí, promytí vodou a sušení se získá 74 g 2-/2-benzylloxy/-6-nitrofenyl/etyleru kyseliny p-toluensulfonové o teplotě tání 96 až 98 °C (86 % teorie, vztaženo na 2-benzylloxy-6-nitrotoluen).

74 g 2-/2-benzylloxy-6-nitrofenyl/etyleru kyseliny p-toluensulfonové se rozpustí ve 2 l etylenglykolmonometyleru, přidá se 5 g 10% paládia na aktivním uhlí a hydrogenuje se při teplotě místnosti a 0,1 MPa tlaku vodíku. Po odstranění katalyzátoru se zahustí

a zbytek se formyluje směsí 227 ml anhydridu kyseliny octové a 91 ml kyseliny mravenčí (podle C. W. Huffmanna, J. org. Chem. 23, 727 /1958/). Po reakci se rozloží ledovou vodou a extrahuje se octanem. Organická fáze se neutralizuje, suší síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbytek se smíchá s 320 ml epichlorhydrinu a přidá se 173 ml 2N roztoku metylátu sodného. Po míchání přes noc se zahustí a zbytek se rozpustí ve vodě a octanu. Z octanového zbytku se získá po rozetření s izopropylalkoholem a odsátím 15,8 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-1-formylindolinu o teplotě tání 88 až 89 °C (42 % teorie).

Příklad 16

Byly připraveny tablety:

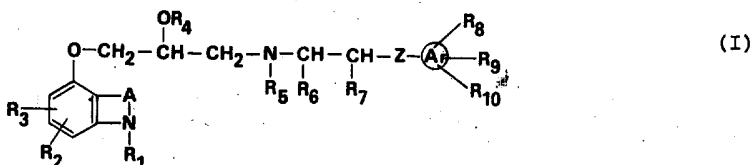
Každá tableta obsahuje 10 mg 4-(2-hydroxy-3-[2-(2-metoxyfenoxy)etyl-amino]propoxy)-7-methyl-2-benzimidazolinon-hydrochloridu. Tablety byly připraveny podle následujícího složení:

4-(2-hydroxy-3-[2-(2-metoxyfenoxy)etyl-amino]propoxy)-7-methyl-2-benzimidazolinon-hydrochlorid	10 g
laktóza	80 g
škrob	29 g
stearan hořečnatý	1 g

Předchozí sloučenina se jemně rozmělní a smíchá se s laktózou a škrobem. Směs se obvyklým způsobem granuluje. Ke granulátu se přidá stearan hořečnatý a směs se lisuje na 1 000 tablet o hmotnosti 0,12 g.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy heterocyklických oxypropanolaminových derivátů obecného vzorce I



kde

R_1 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

R_2 a R_3 , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylovém zbytku nebo alkanoyloxyalkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylových zbytcích nebo společně alkylenový zbytek s 3 až 4 atomy uhlíku,

R_4 znamená vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu,

R_5 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu,

R_6 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

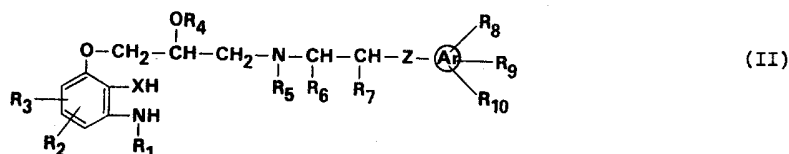
R_7 znamená vodík, hydroxylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Z znamená valenční vazbu, metylenovou skupinu, atom kyslíku nebo síry,

Ar znamená fenylový zbytek nebo pyridylový zbytek,

R_8 , R_9 a R_{10} , které mohou být stejné nebo rozdílné, znamenají vodík, halogen, hydroxylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, allyloxy skupinu, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminokarbonylovou skupinu, amino-sulfonylovou skupinu, alkanoylaminskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, nebo R_8 a R_9 znamenají společně alkylendioxy skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo R_3 společně s R_7 znamená také $-CH_2-O-$ skupinu a

A znamená skupinu $X_2=Y_2$, ve které X_2 a Y_2 mohou být stejné nebo rozdílné a značí atomy dusíku nebo $=CR_{12}$ -skupinu, přičemž R_{12} představuje vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, přičemž pro případ, že $X_2=Y_2$ představuje $-CH=N-$ skupinu a R_1 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, může být tato umístěna vzhledem ke schopnosti tautomerie indazolů také na atomu dusíku pro Y_2 , a jejich farmakologicky vhodných solí, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} a Z a Ar mají výše uvedený význam a X představuje HX_2 , kde X_2 má výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



kde Y_2 má výše uvedený význam, L_1 znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo reaktivní zbytek jako chlor nebo brom, aminoskupinu, imidazolylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, merkaptoskupinu a alkoxythiokarbonylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a L_2' znamená atom vodíku nebo reaktivní zbytek jako chlor nebo brom, aminoskupinu, imidazolylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, merkaptoskupinu, alkoxythiokarbonylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a L_3 znamená atom vodíku nebo dohromady s L_2' atom kyslíku, vzniklý produkt se cyklizuje, a případně se dostatečně v získané sloučenině obecného vzorce I převede jeden ze zbytků R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} nebo R_{12} na jiný definicí definovaný zbytek R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} nebo R_{12} a získané sloučeniny se případně přemění na farmakologicky vhodné soli.