



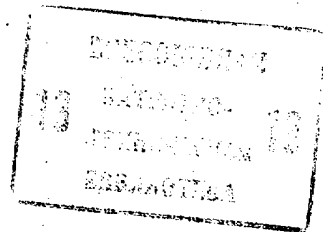
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1041033** **A**

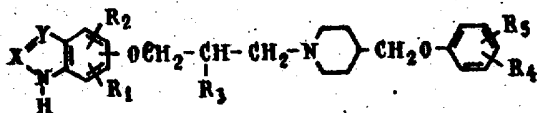
3(51) C 07 D 231/56 // A 61 K 31/415

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 2541695/23-04
(22) 11.11.77
(31) Р 2651574.2
(32) 12.11.76
(33) ФРГ
(46) 07.09.83. Бюл. № 33
(72) Вольфганг Кампе, Вальтер-Гунар Фрибе, Фритц Видеманн, Гисберт Шпонер, Вольфганг Барч и Карл Дитманн (ФРГ)
(71) Берингер Маннхайм ГмбХ (ФРГ)
(53) 547.233.07(088.8)
(56) 1. Неакцептованная заявка ФРГ № 2619164, кл. С 07 D 231/56, опублик. 1975.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОПРОПАНОЛА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ.
(57) Способ получения производных аминопропанола общей формулы



где R_1 и R_2 - одинаковые или различные - водород, низший алкил или оксиалкил, (низший алканонил) оксиалкил или $-\text{CO}-\text{Z}$,

где Z - гидроксил или низший

алкилоксил, или $\text{N}-\text{R}_6$

где R_6 и R_7 - одинаковые или различные - водород, низший алкил или оксиалкил;

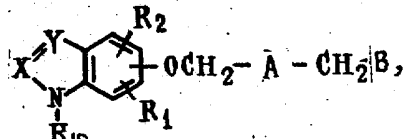
где R_4 - водород или $-\text{O}-\text{R}_8$,
 R_8 - водород, низший алканонил или ароил, каждый из которых может быть замещен галогеном, низшими алкилом, алкилоксилом, алкоксикарбонилем, гидроксиком, низшим алкилтио, нитрилом, нитро или трифторметилом,

R_4 и R_5 - одинаковые или различные - водород, галоген, гидроксил, бензилоксил, низший алкил, низший алкилоксил, низший алкилтио, карбоксил, бензилоксикарбонил или низший алкилоксикарбонил;

X и Y - одинаковые или различные - азот или $\text{C}=\text{R}_9$,

где R_9 - водород, низший алкил, который может быть замещен $-\text{O}-\text{R}_8$, где R_8 имеет указанное значение, или $\text{CO}-\text{Z}$, где Z имеет указанное значение,

или их солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы



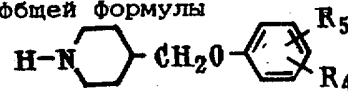
где X , Y , R_1 и R_2 имеют указанное значение;

B - галоген или сульфат;

$\text{A} - >\text{CH}_2$ или $>\text{CH}-\text{E}$,

где $\text{E} - -\text{O}-\text{R}_{10}$, или вместе с B может означать кислород и R_{10} - водород или защитная группа G , например бензил, ацетил, бензоил или тетрагидропиранил,

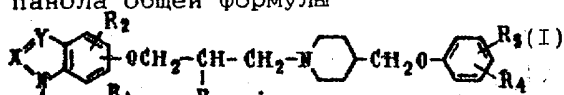
вводят во взаимодействие с соединением общей формулы



где R_4 и R_5 имеют указанные значения, с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

(19) **SU** (11) **1041033** **A**

Изобретение относится к способам получения новых производных аминопропанола общей формулы



где R_1 и R_2 - одинаковые или различные и означают водород, низший алкил или оксиалкил, (низший алканойл) оксиалкил или CO-Z ,

где Z - гидроксил или низший алкилоксил или $\text{N} \begin{array}{c} \text{R}_6 \\ \text{R}_7 \end{array}$

где R_6 и R_7 - одинаковые или различные и означают водород, низший алкил или оксиалкил;

где R_3 - водород или $-\text{OR}_8$,
 R_8 - водород, низший алканойл или ароил, каждый из которых может быть замещен галогеном, низшими алкилом, алкилоксилем, алкоксикарбонилем, гидроксилом, низшим алкилтио, нитрилом, нитро или трифторметилом;

R_4 и R_5 - одинаковые или различные и означают водород, галоген, гидроксил, бензилоксил, низший алкил, низший алкоксил, низший алкилтио, карбоксил, бензилоксикарбонил или низший алкилоксикарбонил;

X и Y - одинаковые или различные и означают азот или $-\text{C}=\text{R}_9$

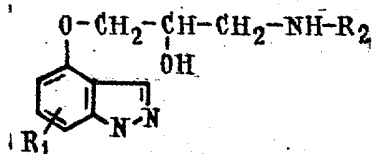
где R_9 - водород, низший алкил, который может быть замещен группой $-\text{OR}_8$,

где R_8 имеет указанное значение, или группу $-\text{CO-Z}$,

где Z имеет указанное значение а также их солей.

Указанные соединения обладают β -адренергической блокирующей активностью.

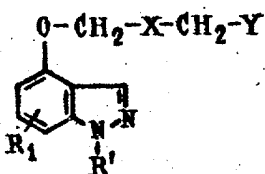
Известны различные производные аминопропанолов, обладающие β -адренергической блокирующей активностью, в частности известен способ получения производных аминопропанола общей формулы



где R_1 - водород или алкил;

R_2 - алкильная или алкилмеркапто-группа,

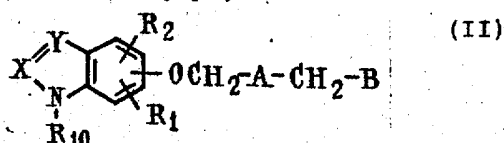
закрывающийся во взаимодействии соединения общей формулы



с соединением формулы Z-R_2 , где R_1 и R_2 имеют указанные значения, один из Y и Z - аминогруппа, а другой - реакционноспособный остаток, $\text{X} - >\text{C}=\text{O}$ или $>\text{CH-A}$, где A - гидроксигруппа [1].

Целью изобретения является расширение ассортимента средств, воздействующих на живой организм.

Поставленная цель достигается способом получения соединений формулы I, заключающимся в том, что соединение общей формулы



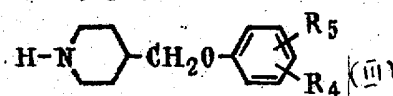
где X , Y , R_1 и R_2 имеют указанное значение;

B - галоген или сульфатный остаток;

A - группа $>\text{CH}_2$ или $>\text{CH-E}$,

где E - группа $-\text{OR}_{10}$, или вместе с B может означать кислород и R_{10} - водород или защитная группа G , например бензил, ацетильный, бензильный или тетрагидропиранильный остаток,

вводят во взаимодействие с соединением общей формулы



где R_4 и R_5 имеют указанные значения.

Целевой продукт выделяют известным способом в свободном виде или в виде соли. Процесс обычно проводят в инертном растворителе, например толуоле или диоксане, в присутствии кислотосвязующего средства. Для получения фармакологически приемлемых солей используют соляную кислоту, бромистоводородную, фосфорную, серную уксусную, лимонную, малеиновую или бензойную.

Пример 1. 4-[2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индол.

Раствор 6,0 г 4-(2,3-эпоксипропокси)-индола и 6,0 г 4-феноксиметилпиперидина в 50 мл n -бутанола кипятят 4-6 ч. Затем растворитель вы-

паривают в вакууме. Остаток растворяют примерно в 300-400 мл 0,5 н. уксусной кислоты и раствор встряхивают с эфиром. Эфирную фазу отбрасывают, а водную фазу подщелачивают раствором карбоната калия. Выделившееся масло многократно экстрагируют смесью эфира с уксусным эфиром (1:1). Органическую фазу сушат, обрабатывают активным углем и раствор выпаривают в вакууме. Остаток растворяют в смеси из 60 мл эфира и 25 мл уксусного эфира и раствор смешивают с 3,0 г уксусной кислоты; оставляют кристаллизоваться в течение ночи, а затем отсасывают. После перекристаллизации из изопропанола получают 8,0 г (~57% от теории) 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокс]-индола в виде ацетата с т.пл. 127-129°C.

Получение бензоата.

7,3 г 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокс]-индола растворяют в 25 мл уксусного эфира. К полученному раствору добавляют раствор 2,3 г бензойной кислоты в 25 мл уксусного эфира. Выпавший осадок отсасывают и перекристаллизовывают примерно из 50 мл изопропанола. Получают 4,4 г 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокс]-индола в виде бензоата с т.пл. 146-147°C.

При использовании 0,94 г S-4-(2,3-эпоксипропокс)-индола и 0,95 г 4-феноксиметилпиперидина путем кипячения с обратным холодильником в 50 мл бутанола концентрированием, растворением в уксусном эфире и смешиванием с 0,44 мл уксусной кислоты получают 0,56 г S/-/4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокс]-индола в виде ацетата (26% от теории) с т.пл. 121-124°C; $[\alpha]_D^{20} = -8,3$ (1,5%-ный раствор в метаноле).

Пример 2. Аналогично примеру 1 получают соединения, приведенные в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C (растворитель)
1	2	3
4-[3-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокс]-2-этоксикарбонилиндола из 4-(2,3-эпоксипропокс)-2-этоксикарбонилиндола и 4-феноксиметилпиперидина	95	170 (Изопропанол)

Продолжение табл. 1

	2	3
4-[2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокс]-2-карбамоилиндола из 4-(2,3-эпоксипропокс)-2-карбамоилиндола и 4-феноксиметилпиперидина	59	182 (Уксусный эфир)
4-[2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокс]-2-диметиламинокарбонилиндола из 4-(2,3-эпоксипропокс)-2-диметиламинокарбонилиндола и 4-феноксиметилпиперидина	93	178 (Изопропанол)
4-[2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокс]-6-метоксикарбонилиндола из 4-(2,3-эпоксипропокс)-6-метоксикарбонилиндола и 4-феноксиметилпиперидина	87	139-140 (Уксусный эфир)
4-[2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокс]-6-метилиндола из 4-(2,3-эпоксипропокс)-6-метилиндола и 4-феноксиметилпиперидина	39	122-123 (Уксусный эфир)
2-Этоксикарбонил-4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокс]-6-метилиндола из 2-этоксикарбонил-4-(2,3-эпоксипропокс)-6-метилиндола и 4-феноксиметилпиперидина	44	189 (Изопропанол)
4-[2-Окси-3-(4-/2-хлорфеноксиметилпиперидино)-пропокс]-индолбензоат из 4-(2,3-эпоксипропокс)-индола и 4-(2-хлорфеноксиметил)-пиперидина	21	140-142 (Уксусный эфир)
4-[2-Окси-3-(4-/3-хлорфеноксиметилпиперидино)-пропокс]-индолбензоат из 4-(2,3-эпоксипропокс)-индола и 4-(3-хлорфеноксиметил)-пиперидина	42	149-151 (Уксусный эфир)

Продолжение табл. 1

1	2	3
4- [2-Окси-3- (4-хлор-феноксиметилпиперидино) -пропокси] -индолбензоат из 4- (2,3-эпоксипропокси) -индола и 4- (4-хлор-феноксиметил) -пиперидина	36	156-158 (Уксусный эфир)
4- [2-Окси-3- (4-/2-метоксифеноксиметил/-пиперидино) -пропокси] -индолбензоат из 4- (2,3-эпоксипропокси) -индола и 4- (2-метоксифеноксиметил) -пиперидина	37	115-117 (Уксусный эфир)
4- [2-Окси-3- (4-/2-метилфеноксиметил/-пиперидино) -пропокси] -индолбензоат из 4- (2,3-эпоксипропокси) -индола и 4- (2-метилфеноксиметил) -пиперидина	39	128-129 (Уксусный эфир)
4- [2-Окси-3- (4-/3-метилфеноксиметил/-пиперидино) -пропокси] -индолбензоат из 4- (2,3-эпоксипропокси) -индола и 4- (3-метилфеноксиметил) -пиперидина	39	152-154 (Уксусный эфир)
4- [2-Окси-3- (4-/2-метилмеркаптофеноксиметил/-пиперидино) -пропокси] -индол из 4- (2,3-эпоксипропокси) -индола и 4- (2-метилмеркаптофеноксиметил) -пиперидина	40	108-110 (Уксусный эфир)
4- [2-Окси-3- (4-фторфеноксиметилпиперидино) -пропокси] -6-метилиндол из 4- (2,3-эпоксипропокси) -6-метилиндола и 4- (4-фторфеноксиметил) пиперидина	20	137-139
4- [2-Окси-3- (4-/3-метилфеноксиметил/-пиперидино) -пропокси] -6-метилиндолбензоат из 4- (2,3-эпоксипропокси) -6-метилиндола и 4- (3-метилфеноксиметил) -пиперидина	31	138-140 (Уксусный эфир)

Продолжение табл. 1

1	2	3
4- [2-Окси-3- (4-/2-бензилоксифеноксиметил/-пиперидино) -пропокси] -индол из 4- (2,3-эпоксипропокси) -индола и 4- (2-бензилоксифеноксиметил) -пиперидина	5	90 (Масло)
4- [2-Окси-3- (4-/4-бензилоксифеноксиметил/-пиперидино) -пропокси] -индол из 4- (2,3-эпоксипропокси) -индола и 4- (4-бензилоксифеноксиметил) -пиперидина	15	71 113 (Эфир)
4- [2-Окси-3- (4-феноксиметилпиперидино) -пропокси] -2-пивалоилоксиметил-индол из 4- (2,3-эпоксипропокси) -2-пивалоилоксиметил-индола и 4- (феноксиметил) -пиперидина	20	22 130-132 (Уксусный эфир)
4- [2-Окси-3- (4-/2-метоксифеноксиметил/-пиперидино) -пропокси] -2-метилиндол из 4- (2,3-эпоксипропокси) -2-метилиндола и 4- (2-метоксифеноксиметил) -пиперидина	25	38 137-138 (Уксусный эфир)
4- [2-Окси-3- (4-/2-хлорфеноксиметил/-пиперидино) -пропокси] -2-метилиндол из 4- (2,3-эпоксипропокси) -2-метилиндола и 4- (2-хлорфеноксиметил) -пиперидина	40	44 153-156 (Уксусный эфир)
4- [2-Окси-3- (2,5-диметилфеноксиметилпиперидино) -пропокси] -индол из 4- (2,3-эпоксипропокси) -индола и 4- (2,5-диметилфеноксиметил) -пиперидина	50	59 121-123
5- [2-Окси-3- (4-феноксиметилпиперидино) -пропокси] -индол из 5- (2,3-эпоксипропокси) -индола и 4- феноксиметилпиперидина	55	
	60	
	65	

Пример 3. 4-[3-(4-Феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индол.

Смесь из 4,0 г 4-(3-бромпропокси)-индола, 3,4 г 4-феноксиметилпиперидина 50 мл изопропанола и 2,4 г N-этилдиизопропиламина кипятят 6 ч с обратным холодильником, концентрируют, остаток растворяют в хлороформе и промывают разбавленным раствором NaOH и водой. После концентрирования органической фазы перекристаллизуют из уксусного эфира. Получают 2,0 г 4-[3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индола (34% от теории) с т.пл. 118-119°C.

Пример 4. Аналогично примеру 1 получают соединения, представленные в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C (растворитель)
5- [3-(4-Феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индол из 5-(3-хлорпропокси)-индола и 4-феноксиметилпиперидина	47	107-108 (Уксусный эфир)
6- [3-(4-Феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индол из 6-(3-хлорпропокси)-индола и 4-феноксиметилпиперидина	36	123-124 (Изопропанол)

Пример 5. 4-[2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-2-метолиндол.

Смесь из 5,9 г 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-2-оксиметилиндола, 114 мл уксусного ангидрида и 55 мл пиридина перемешивают 4 ч при комнатной температуре и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в уксусном эфире, промывают водой и концентрируют. Получающееся при этом соединение (8,0 г) растворяют в 100 мл метанола и гидрируют над 2,0 г 10%-ного палладия на угле при давлении водорода 1 бар.

После поглощения рассчитанного количества водорода фильтруют, концентрируют наполовину, устанавливая pH 9 с помощью 2 н. раствора метилата натрия, кипятят 10 мин с обратным холодильником, выливают в воду и экстрагируют хлороформом. После концентрирования экстракта остаток растворяют в уксусном эфире, добав-

ляют 0,01 моль бензойной кислоты и перекристаллизуют выделившийся бензоат из 25 мл изопропанола. Получают 1,6 г 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-2-метилиндолбензоата (28% от теории) с т.пл. 145-148°C.

Пример 6. 4-[2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-2-оксиметилиндол.

К суспензии 0,95 г литийалюминийгидрида в 45 мл абсолютного тетрагидрофурана при 0°C прикапывают раствор 4,5 г 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-2-этоксикарбонилиндола в 25 мл абсолютного тетрагидрофурана, перемешивают затем 1 ч при комнатной температуре, разливают при охлаждении раствором NaCl, фильтруют, промывают тетрагидрофураном и смешивают объединенные фильтраты с 0,01 моль бензойной кислоты. После перекристаллизации бензоата из 25 мл уксусного эфира получают 2,5 г 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-2-оксиметилиндолбензоата (47% от теории) с т.пл. 146-146°C.

Пример 7. Аналогично примеру 5 получают соединения, приведенные в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C (растворитель)
4-[2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-6-оксиметилиндолбензоат из 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-6-метоксикарбонилиндола	17	153-155 (Уксусный эфир)
4-[2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-6-оксиметил-5-метилиндол из 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-6-метоксикарбонил-5-метилиндола		

Пример 8. 4-[2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индол-2-карбоновая кислота.

К суспензии 2,0 г 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-2-этоксикарбонилиндола в 50 мл диоксана добавляют раствор 0,5 г гидроксида калия в 25 мл воды, перемешивают 16 ч при 50°C, концентрируют,

растворяют в воде и нейтрализуют разбавленной серной кислотой.

Выделяют 1,8 г 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индол-2-карбоновой кислоты (96% от теории) с т.пл. 218-220°C (с разложением).

Пример 9. 4-[2-Пивалоилокси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индол.

Смесь и, 4,4 г 5-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индолацетата, 10,2 г пивалиновой кислоты и 2,0 г ангидрида пивалиновой кислоты перемешивают до образования раствора и затем оставляют стоять при комнатной температуре в течение 2 дней. Выливают на лед, с помощью аммиачной воды устанавливают pH 9, экстрагируют хлористым метиленом, экстракт концентрируют и остаток растирают с эфиром. Выделяют 3,2 г 4-[2-пивалоилокси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индола (69% от теории) с т.пл. 103-105°C.

Пример 10. Аналогично примеру 8 получают соединения, приведенные в табл. 4.

Т а б л и ц а 4

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C (растворитель)
4-[2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-6-метилиндола из 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-6-окси-метилиндола	23	122-123 (Уксусный эфир)
4-[2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-5,6-диметилиндола из 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-6-оксиметил-5-метилиндола		

Пример 11. 4-[2-Окси-3-(4-2-оксифеноксиметил/-пиперидино)-пропокси]-индол.

Гидрируют 13,8 г 4-[2-окси-3-(4-2-бензилоксифеноксиметил/-пиперидино)-пропокси]-индола в 250 мл метанола при комнатной температуре и давлении водорода 1 бар при использовании 3 г 5%-ного палладия (на угле), отфильтровывают, концентрируют и кристаллизуют из уксусного эфира. Получают 4,7 г 4-[2-окси-3-(4-2-оксифеноксиметил/-пиперидино)-пропокси]-индола (42% от теории) с т.пл. 119-121°C.

Пример 12. 4-[2-Пивалоилокси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-бензимидазол.

3,8 г 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-бензимидазола и 1,3 г пивалоилхлорида в 25 мл пиридина кипятят с обратным холодильником 2 ч. После удаления растворителя остаток растворяют в 100 мл хлороформа. Полученный раствор тщательно промывают водой, сушат над сульфатом натрия и смешивают с 50 мл эфирного раствора соляной кислоты. После концентрирования из этанола кристаллизуют 4-[2-пивалоилокси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-бензимидазол гидрохлорид с т.пл. 132-134°C.

Пример 13. Аналогично примеру 10 получают соединения, приведенные в табл. 5.

Т а б л и ц а 5

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C (растворитель)
1	2	3
4-[2-Пивалоилокси-3-(4-(2-метоксифеноксиметил)-пиперидино)-пропокси]-индол из 4-[2-окси-3-(4-(2-метоксифеноксиметил)-пиперидино)-пропокси]-индола и ангидрида пивалиновой кислоты	66	107 (Эфир)
4-[2-Пивалоилокси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-6-метилиндола из 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-6-метилиндола и ангидрида пивалиновой кислоты	70	81 (Лигроин/эфир)
4-[2-Пивалоилокси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-6-пивалоилоксиметилиндола из 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-6-оксиметилиндола и пивалоилхлорида	23	76-78 (Гептан-эфир)
4-[2-Бензоилокси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индол из 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индола и бензойного ангидрида	40	108-110 (Эфир)

Продолжение табл. 5

1	2	3
4- [2-Пивалоилокси-2-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-2-пивалоилоксиметилиндола из 4- [2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-2-пивалоилоксиметилиндола и ангидрида пивалиновой кислоты	24	93-95 (Гептан-эфир)
4- [2-Пивалоилокси-3-/4-(2-метилфеноксиметил)-пиперидино/-пропокси]-2-метилиндола из 4- [2-окси-3-/4-(2-метилфеноксиметил)-пиперидино/-пропокси]-2-метилиндола и ангидрида пивалиновой кислоты		

Пример 14. 4- [2-Пивалоилокси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-бензотриазол.

Смесь из 5,1 г 4- [2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-бензотриазолгидрохлорида, 6,7 г ангидрида пивалиновой кислоты и 33,3 г расплавленной пивалиновой кислоты перемешивают в течение 3 дней при комнатной температуре, выливают на лед, нейтрализуют аммиачной водой и экстрагируют хлористым метиленом. После концентрирования экстракта маслянистый остаток растворяют в метаноле и слабо подкисляют разбавленной соляной кислотой. После выпаривания растворителя получают 2,53 г 4- [2-пивалоилокси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-бензотриазолгидрохлорида. (38% от теории) с т.пл. 131-133°C.

Пример 15. Аналогично примеру 12 получают соединения, представленные в табл. 6..

Таблица 6

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C (растворитель)
4- [2-Окси-3-(4-/4-окси-феноксиметил/-пиперидино)-пропокси]-индол из 4- [2-Окси-3-(4-/4-бензилокси-феноксиметил/-пиперидино)-пропокси]-индола	39	167 (Изопропанол)
4- [2-Окси-3-(4-/2-карбокси-феноксиметил/-пиперидино)-пропокси]-индол из 4- [2-окси-3-(4-/2-бензифлокси-карбонил-феноксиметил/-пиперидино)-пропокси]-индола		

Пример 16. 4- [3-(4-Феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индазол.

4,4 г 2-бензил-4- [3-(п-толуолсульфонил)-пропокси]-индазола и 3,8 г 4-(феноксиметил)-пиперидина в 20 мл 1,2-диметоксиэтана нагревают при 60-70°C при перемешивании в течение 15 ч. Смесь разбавляют 30 мл эфира, отсасывают и фильтрат концентрируют в вакууме. Обработка остатка на фильтре 40 мл 2 н. HCl приводит к получению кристаллического гидрохлорида. Его растворяют в метаноле и после добавки палладия (на угле) гидрируют при нормальном давлении. После отсасывания катализатора и концентрирования фильтрата в вакууме смешивают с 2 н. NaOH и растворяют в хлористом метиле. Сушат над сульфатом натрия, удаляют растворитель в вакууме, кристаллический остаток перемешивают с лигроином и перекристаллизовывают из метанола. Получают 2,1 г (57,7% от теории) бесцветных листочков, т.пл. 160-161°C.

Используемый в качестве исходного вещества 2-бензил-4-(3-п-толуолсульфонил)-пропокси)-индазол получают следующим образом.

2-Бензил-4-оксииндазол.

Полученную путем бензилирования 4-нитроиндазола смесь 1-бензил-4-нитроиндазола и 2-бензил-4-нитроиндазола восстанавливают гидразином и никелем Ренея в метаноле и затем нагревают с избыточным количеством бисульфита натрия в воде. При этом остается нерастворенным 1-бензил-4-аминоиндазол (т.пл. 73-75°C). Из раствора при подкислении выделяют 2-бензил-4-оксииндазол (бесцветные кристаллы), т.пл. 172-174°C.

2-Бензил-4-(3-оксипропокси)-индазол.

Смесь из 24 г 2-бензил-4-оксииндазола, 10,4 мл 3-бромпропанола-1 и 16 г карбоната калия в 100 мл диметилформамида перемешивают при 70°C в течение 30 ч. После разбавления хлористым метиленом отсасывают, фильтрат концентрируют и остаток очищают хроматографически на силикагеле (растворитель: смесь хлористого метилена с уксусным эфиром 9:1); причем получают масло.

2-Бензил-4-(3-п-толуолсульфонил)-пропокси)-индазол.

В раствор 7,3 г 2-бензил-4-(3-оксипропокси)-индазола, 3,6 мл триэтиламина и 50 мл толуола вносят 4,9 г хлорангидрида п-толуолсульфонил-кислоты, растворенные в 20 мл толуола, и перемешивают примерно 100 ч при комнатной температуре.

Отсасывают образовавшийся триэтиламингидрохлорид, фильтрат осторожно концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью колоночной хрома-

тографии на силикагеле (растворитель: смесь хлористого метилена с уксусным эфиром 9:1). Путем растирания первоначально полученного масла с эфиром получают бесцветные кристаллы, т.пл. 99-100°C.

Пример 17. Аналогично примеру 14 получают соединение, приведенное в табл. 7.

Т а б л и ц а 7

Соединение	Выход, %	Т.пл. °C (растворитель)
4-[2-(3,4,5-Триметоксибензоилокси)-3-(4-/2-хлорфеноксиметил/-пиперидино)-пропокси]-бензимидазол из 4-[2-окси-3-(4-/2-хлорфеноксиметил)-пиперидино)-пропокси]-бензимидазола и 3,4,5-триметоксибензоилхлорида	32	158-160 (Этанол)

Пример 18. Аналогично примеру 16 получают соединения, представленные в табл. 8.

Т а б л и ц а 8

Соединение	Выход, %	Т.пл. °C (растворитель)
4-[2-(4-Метилбензилокси)-3-(4-/2-метоксибензоксиметил/-пиперидино)-пропокси]-бензотриазол из 4-[2-окси-3-(4-/2-метоксибензоксиметил/-пиперидино)-пропоксибензотриазола и ангидрида 4-метилбензойной кислоты в диоксане		
4-[2-(2-Хлорбензоилокси)-3-(4-/3-метилфеноксиметил/-пиперидино)-пропокси]-бензотриазол из 4-[2-окси-3-(4-/3-метилфеноксиметил/-пиперидино)-пропокси]-бензотриазола и ангидрида 2-хлорбензойной кислоты в диоксане		

Пример 19. 4-[2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индазол.

Смесь из 5,6 г 4-(2,3-эпоксипропокси)-индазола, 11,2 г 4-феноксиметилпиперидина и 11 мл диметоксиэтана нагревают при 50°C в течение 20 ч, смешивают с 40 мл эфира, фильтруют и осадок перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 4,6 г 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индазола (41% от теории) с т.пл. 142-143°C.

С помощью эфирного раствора HCl получают гидрохлорид с т.пл. 220-222°C.

Пример 20. Аналогично примеру 18 получают соединения приведенные в табл. 9.

Т а б л и ц а 9

Соединение	Выход, %	Т.пл. °C (растворитель)
1	2	3
4-[2-Окси-3-(4-/2-хлорфеноксиметил/-пиперидино)-пропокси]-индазол из 4-(2,3-эпоксипропокси)-индазола и 4-(2-хлорфеноксиметил)-пиперидина	45	154 (Изопропанол)
4-[2-Окси-3-(4-/2-метилфеноксиметил/-пиперидино)-пропокси]-индазол из 4-(2,3-эпоксипропокси)-индазола и 4-(2-метилфеноксиметил)-пиперидина	38	127-129
4-[2-Окси-3-(4-/3-метилфеноксиметил/-пиперидино)-пропокси]-индазол из 4-(2,3-эпоксипропокси)-индазола и 4-(3-метилфеноксиметил)-пиперидина	36	158-159 (Изопропанол)
4-[2-Окси-3-(4-/2-метоксибензоксиметил/-пиперидино)-пропокси]-индазол из 4-(2,3-эпоксипропокси)-индазола и 4-(2-метоксибензоксиметил)-пиперидина	54	151-153 (Изопропанол)

Продолжение табл. 9

1	2	3
4- [2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-5-метил-индазол из 4-(2,3-эпоксипропокси)-5-метилиндазола и 4-феноксиметилпиперидина	52	156-157 (Изопропанол)
4- [2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-6-метил-индазол из 4-(2,3-эпоксипропокси)-6-метил-индазола и 4-феноксиметилпиперидина	54	152-153 (Изопропанол)

Пример 21. 4- [2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индазол.

В 127 г 4-феноксиметилпиперидина вносят при 80°C 36,8 г 1-ацетил 4-(2,3-эпоксипропокси)-индазола, перемешивают 2 ч, добавляют 400 мл эфира и перекристаллизуют осадок из изопропанола. Получают 34,3 г 4- [2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индазола (57% от теории) с т.пл. 141-142°C.

Пример 22. 3-Ацетоксиметил-4- [2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индазолгидрохлорид.

Смесь 4,7 г 3-ацетоксиметил-4-(2,3-эпоксипропокси)-индазола, 3,8 г 4-феноксиметилпиперидина и 35 мл 1,2-диметоксиэтана нагревают 20 ч при 50°C, концентрируют в вакууме, остаток растворяют в эфире и гидрохлорид осаждают с помощью этанольного раствора HCl. Получают 2,6 г 3-ацетоксиметил-4- [2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индазолгидрохлорида (30% от теории) с т.пл. 203-204°C (из этанола).

Используемый в качестве исходного вещества 3-ацетоксиметил-4-(2,3-эпоксипропокси)-индазол можно получить следующим образом.

2-(2-Оксиэтил)-3-нитрофенилбензиловый эфир.

Получают путем взаимодействия 2-метил-3-нитрофенилбензилового эфира с пара-формальдегидом и трет-бутилатом калия в диметилформамиде в виде масла желтого цвета.

2-(2-Оксиэтил)-3-аминофенилбензиловый эфир.

Получают из предыдущего соединения путем восстановления с помощью гидразингидрата и никеля Ренея в метаноле в виде зеленоватого масла.

2-(2-Ацетоксиэтил)-3-м-ацетамидо-фенилбензиловый эфир.

Образуется при ацетилировании предыдущего соединения с помощью ацетангидрида в толуоле: бесцветные кристаллы, т.пл. 118-119°C.

1-Ацетил-3-ацетоксиметил-4-фенилбензилоксиндазол.

Получают путем нитрозирования и последующего замыкания цикла (циклизации) при обработке предыдущего соединения изоамилнитритом, ацетатом натрия и ацетангидридом в толуоле при 80°C: бесцветные кристаллы, т.пл. 99-100°C.

1-Ацетил-3-ацетоксиметил-4-оксииндазол.

Получают путем гидрогенолиза предыдущего соединения при использовании 10%-ного палладия (на угле) в тетрагидрофуране: бесцветные кристаллы, т.пл. 178-179°C.

1-Ацетил-3-ацетоксиметил-4-(2,3-эпоксипропокси)-индазол.

Получают путем взаимодействия предыдущего соединения с эпибромгидрином и карбонатом калия в диметилформамиде при 60°C: бесцветные кристаллы, т.пл. 127-129°C.

3-Ацетоксиметил-4-(2,3-эпоксипропокси)-индазол.

Образуется при частичном аминолитизе предыдущего продукта в жидком аммиаке в течение 5 ч, т.пл. 119-120°C.

Пример 23. 4- [2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-3-оксиметилиндазолдигидрохлорид.

На 3-ацетоксиметил-4- [2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индазол воздействуют избыточным количеством раствора HCl, осаждают эфиром и осадок перекристаллизуют из этанола. Выделяют с 48%-ным выходом 4- [2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-3-оксиметил-индазолдигидрохлорид в виде кристаллов, окрашенных в слабо-желтый цвет, с т.пл. 183°C (разложение).

Пример 24. 4- [2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-7-метилиндазол.

Смесь из 4,0 г 4-(2,3-эпоксипропокси)-2-бензил-7-метилиндазола, 2,4 г 4-феноксиметилпиперидина и 10 мл 1,2-диметоксиэтана нагревают в течение 20 ч при 60°C, концентрируют, остаток растворяют в 150 мл метанола и гидрируют при использовании 1 г 10%-ного палладия (на угле) в присутствии 20 мл концентрированной HCl. После фильтрования концентрируют, растворяют в разбавленном растворе едкого натра, экстрагируют хлористым метилом и концентрируют. Выделяют 3,9 г 4- [2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-7-

метилиндазола (73% от теории) с т.пл. 132-135°C (из изопропанола).

Используемый в качестве исходного вещества 4-(2,3-эпоксипропокс) 2-бензил-7-метилиндазол получают следующим образом.

2,4-Диметил-3-нитрофенилбензиловый эфир.

Образуется при взаимодействии 2,4-диметил-3-нитрофенола с хлористым бензилом в присутствии карбоната калия в диметилформамиде при 80°C: светло-желтые листочки, т.пл. 65-67°C.

3-Амино-2,4-диметилфенилбензиловый эфир.

Получают путем восстановления предыдущего соединения с помощью гидразина и никеля Ренея в метаноле, в виде темного масла.

3-Ацетамидо-2,4-диметилфенилбензиловый эфир.

Образуется при ацетилировании предыдущего продукта с помощью ацетангидрида в толуоле: бесцветные кристаллы, т.пл. 160-162°C.

4-Бензилокси-7-метилиндазол.

Получают путем нитрозирования и последующей циклизации предыдущего соединения после воздействия изомилнитрита, ацетата натрия и ацетангидрида в толуоле при 80-90°C и последующего аминолиза с помощью изопропиламина: иглы, т.пл. 177-178°C.

2-Бензил-4-бензилокси-7-метилиндазол.

Образуется при взаимодействии предыдущего продукта с хлористым бензилом в присутствии карбоната калия в диметилформамиде при 80°C в смеси с изомерным 1-бензил-4-бензилокси-7-метилиндазолом (т.пл. 92-93°C) в виде отделяемого при хроматографировании на силикагеле основного продукта: бесцветные кристаллы, т.пл. 87-88°C.

2-Бензил-4-окси-7-метилиндазол.

Получают путем гидрогенолиза предыдущего соединения в присутствии палладия (на угле): синеватые кристаллы с т.пл. 201-203°C.

2-Бензил-4-(2,3-эпоксипропокс)-7-метилиндазол.

Получают путем взаимодействия предыдущего соединения с 2,3-эпоксипропиловым эфиром п-толуолсульфокислоты в присутствии карбоната калия в диметилформамиде при 60-70°C: бесцветные кристаллы, т.пл. 85-86°C.

Пример 25. 4-[2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокс]-6-трет.-бутилиндазол.

4,2 г 1-ацетил-6-трет.-бутил-4-(2,3-эпоксипропокс)-индазола и 11,2 г 4-(феноксиметил)-пиперидина с 50 мл 1,2 диметоксиэтанола кипя-

тят с обратным холодильником в течение 2 ч. Концентрируют и очищают остаток хроматографически на силикагеле (растворитель: смесь уксусного эфира с этанолом 9:1). Первоначально получаемое масло после растирания со смесью лигроин-эфир 1:1 кристаллизуется. Перекристаллизовывают (экстрактивно) из эфира. Получают 1,8 г (29% от теории) бесцветных кристаллов, т.пл. 130-131°C.

Используемый в качестве исходного вещества 1-ацетил-6-трет.-бутил-4-(2,3-эпоксипропокс)-индазол можно получить следующим образом.

2-Метил-3-нитро-5-трет.-бутилфенилбензиловый эфир.

Получают путем взаимодействия 2-метил-3-нитро-5-трет.-бутилфенола с хлористым бензилом в диметилформамиде в присутствии карбоната калия при 80°C: желтые кристаллы, т.пл. 77-79°C.

2-Метил-3-амин-5-трет.-бутилфенилбензиловый эфир.

Образуется при восстановлении предыдущего соединения гидразингидратом и никелем Ренея в метаноле: светло-коричневое масло.

2-Метил-3-ацетамидо-5-трет.-бутилфенилбензиловый эфир.

Получают путем ацетилирования предыдущего соединения ацетангидридом в толуоле: бесцветные кристаллы, т.пл. 170-172°C.

1-Ацетил-4-бензилокси-6-трет.-бутилиндазол.

Получают путем нитролизирования и циклизации предыдущего соединения при воздействии изомилнитрида, ацетата натрия и ацетангидрида в толуоле при 80°C: бесцветные кристаллы, т.пл. 73-74°C.

1-Ацетил-4-окси-6-трет.-бутилиндазол.

Получают путем гидрогенолиза предыдущего продукта в присутствии палладия (на угле) в метаноле: бесцветные кристаллы, т.пл. 182-184°C.

1-Ацетил-6-трет.-бутил-4-(2,3-эпоксипропокс)-индазол.

Получают путем взаимодействия предыдущего соединения с эпибромгидрином и гидридом натрия в диметилформамиде при комнатной температуре: бесцветное масло.

Пример 26. 4-[2-Пивалоилокси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокс]-индазол.

Смесь из 2,2 г 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индазола, 1,25 г ангидрида пивалиновой кислоты и 10 г пивалиновой кислоты нагревают до 40°C, после чего выливают в 2 н. раствор едкого натра, экстрагируют хлористым метиленом, экстракт концентрируют и перекристаллизуют из смеси изопропанола с водой. Получают 1,3 г 4-[2-пивалоокси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-индазола (48% от теории) в виде бесцветных кристаллов с т.пл. 116-118°C.

Аналогичным образом получают 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-2-этоксикарбонилиндола, т.пл. 168-170°C; 4-[3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-бензимидазол, т.пл. дигидрохлорида 144-146°C, а также соединения, представленные в табл. 10.

Т а б л и ц а 10

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C (растворитель)
4-[3-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-бензимидазолдигидрохлорид из 2,3-диамино-1-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-бензолтригидрохлорида и муравьиной кислоты	47	123-125 (Этанол)
4-[2-Окси-3-(4-/2-метоксифеноксиметил-пиперидино)-пропокси]-бензимидазолдигидрохлорид из 2,3-диамино-1-[2-окси-3-(4-/2-метоксифеноксиметил-пиперидино)-пропокси]-бензолтригидрохлорида и муравьиной кислоты	39	144-145 (Этанол)
4-[2-Окси-3-(4-/3-метилфеноксиметил-пиперидино)-пропокси]-бензимидазолдигидрохлорид из 2,3-диамино-1-[2-окси-3-(4-/3 метилфеноксиметил-пиперидино)-пропокси]-бензолтригидрохлорида и муравьиной кислоты	22	118-120 (Этанол)

Продолжение табл. 10

1	2	3
4-[2-Окси-3-(4-/2-феноксиметил-пиперидино)-пропокси]-бензимидазолдигидрохлорид из 2,3-диамино-1-[2-окси-3-(4-/2-хлорфеноксиметил-пиперидино)-пропокси]-бензолтригидрохлорида и муравьиной кислоты	39	140-142 (Этанол)
4-[2-Окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-6-метилбензимидазолдигидрохлорид из 2,3-диамино-1-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-5-метилбензолтригидрохлорида и муравьиной кислоты		

Получают также 4-[2-окси-3-(4-феноксиметилпиперидино)-пропокси]-бензотриазол (т.пл. гидрохлорида 187-189°C) и соединения, приведенные в табл. 11.

Т а б л и ц а 11

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C (растворитель)
4-[2-Окси-3-(4-/2-метоксифеноксиметил-пиперидино)-пропокси]-бензотриазолдигидрохлорид из 2,3-диамино-1-[2-окси-3-(4-/2-метоксифеноксиметил-пиперидино)-пропокси]-бензолтригидрохлорида и нитрата натрия	33	161-162
4-[2-Окси-3-(4-/3-метилфеноксиметил-пиперидино)-пропокси]-бензотриазолдигидрохлорид из 2,3-диамино-1-[2-окси-3-/4-/3-метил-феноксиметил-пиперидино)-пропокси]-бензолтригидрохлорида и нитрита натрия	37	206-208
4-[3-(Феноксиметилпиперидино)-пропокси]-бензотриазолдигидрохлорид из 2,3-диамино-1-[3-(4-феноксиметил-пиперидино)-пропокси]-бензолтригидрохлорида и нитрата натрия	56	259-260