



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200214

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 231/56

(22) Přihlášeno 29 04 77
(21) (PV 2040-79)
(32)(31)(33) Právo přednosti
od 30 04 76 (P 26 19 165.1)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 30 11 79

(45) Vydáno 15 06 83

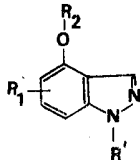
(72) Autor vynálezu WIEDEMANN FRITZ dr., WEINHEIM-LÜTZELSACHSEN a KAMPE WOLFGANG dr.,
HEDDESHEIM (NSR)

(73) Majitel patentu BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, MANNHEIM (NSR)

(54) Způsob přípravy indazolových derivátů

1

Vynález se týká způsobu přípravy indazolových derivátů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém znamená

R₁ vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

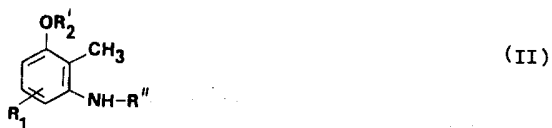
R vodík nebo acetylovou nebo benzoylovou skupinu,

R₂ benzyl nebo vodík, jestliže R' značí acetylovou nebo benzoylovou skupinu.

Bylo zjištěno, že nové sloučeniny obecného vzorce I představují cenné meziprodukty pro přípravu prospěšných, farmakologicky účinných látek. Nejprve se mohou připravit ze sloučenin obecného vzorce I, kde R₂ je benzyl, příslušné 4-hydroxysloučeniny, které se potom nechají reagovat, popřípadě přímo, s reaktivními N-alkylovými alkylaminy nebo přes vhodné mezistupně, například 3-indazolyl-(4)-oxy-propanol-(2)-aminy, které jsou vhodné jako inhibitory adrenoergických beta-receptorů k léčení nebo profylaxi srdečních a oběhových onemocnění; například reakcí 1-acetyl-4-(2,3-epoxypropoxy)indazolu s isopropylaminem se získá 1-[indazolyl-(4)-oxy]-3-isopropylaminopropanol-(2).

Reakcemi s jinými složkami se mohou z nich připravit také antialergicky účinné látky a látky působící na oběh krve.

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



ve kterém

R_1 má výše uvedený význam,

R_2 znamená benzylovou skupinu,

R'' znamená acetylovou nebo benzoylovou skupinu, nitrosuje, cyklizuje a potom se popřípadě odštěpí benzylová nebo acetylová nebo benzoylová skupina, přičemž se takto získané sloučeniny obecného vzorce I popřípadě mohou dodatečně přeměnit na jiné sloučeniny obecného vzorce I.

Podle tohoto způsobu se 3-acylamino-2-methylfenylbenzylether obecného vzorce II nitrosuje (například isoamylnitridem) v aprotickém rozpouštědle (například toluenu) za přítomnosti anhydridu a soli alkalického kovu a kyseliny odpovídající acylovému zbytku a zahříváním se cyklizuje. Potom se může benzylová skupina získané sloučeniny snadno hydrogenolyticky odštěpit.

Dostatečná přeměna sloučenin vzorce I na jiné sloučeniny vzorce I se může provádět podle známých metod.

Rovněž je možné ze sloučenin obecného vzorce I, kde R' znamená acylovou skupinu, tuto selektivně odstranit za mírných podmínek aminolýzou nebo hydrolýzou, tj. bez změny dalších funkčních skupin.

Příprava sloučenin podle vynálezu bude blíže popsána v následujících příkladech.

P ř í k l a d 1

1-Acetyl-4-benzoyloxyindazol

Směs 64 g (3-acetamido-2-methyl-fenyl)benzyletheru, 25 g octanu sodného, 69 ml acetanhydridu, 50 ml isoamylnitridu a 2 l toluenu se míchá 15 až 20 hodin při 80 až 90 °C. Po ochlazení na 10 °C se sůl odsaje a filtrát se zahustí ve vakuu do sucha. Roztíráním zbytku s 300 ml methanolu se získá 47,5 g téměř bezbarvých krystalů, t. t. 97 °C.

(3-Acetamido-2-methyl-fenyl)benzylether použitý jako výchozí látka se získá následujícím způsobem ve dvou reakčních stupních:

(3-Amino-2-methyl-fenyl)benzylether

Redukcí (2-methyl-3-nitrofenyl)benzyletheru hydrazinhydrátem a Raneyovým niklem v methanolu se získá jako surový produkt zelený olej.

(3-Acetamid -2-methyl-fenyl)benzylether

Acetylací výše popsaného produktu acetanhydridem v toluenu: bezbarvé krystaly, t. t. 142 až 143 °C (z toluenu).

P ř í k l a d 2

1-Acetyl-4-benzyloxy-6-methylindazol

Směs 149 g (3-acetamido-2,5-dimethyl-fenyl)benzyletheru, 50 g octanu sodného, 138 ml anhydridu kyseliny octové, 50 ml isoamylnitridu a 3 l toluenu se míchá 15 až 20 hodin při 80 až 90 °C. Po ochlazení se odsaje, filtrát se zahustí ve vakuu do sucha, zbytek se rozpustí v cca 300 ml methanolu, načež produkt za studena krystaluje. Výtěžek: 103 g nažloutlých krystalů, t. t. 91 až 93 °C.

(3-Acetamido-2,5-dimethyl-fenyl)benzylether použitý v příkladu 2 jako výchozí látka se připraví následujícími reakcemi z 2,5-dimethyl-3-nitrofenolů:

(2,5-Dimethyl-3-nitrofenyl)benzylether

Směs 433 g 2,5-dimethyl-3-nitrofenolu, 360 g uhlíčitanu draselného, 326 ml benzylchloridu a 2 litrů dimethylformamidu se míchá přes noc při 50 °C. Odsaje se, filtrát se zahustí ve vakuu do sucha, zbytek se nalije na 4 l ledové vody a po odsátí a vysušení na vzduchu se získá 668 g nažloutlých krystalů, t. t. 66 až 68 °C.

(3-Amino-2,5-dimethylfenyl)benzylether

Výše popsaná nitrosloučenina se redukuje hydrazinhydrátem za použití Raneyova niklu v methanolu. Jako surový produkt se získá v dobrém výtěžku hnědý olej.

(3-Acetamido-2,5-dimethylfenyl)benzylether

Acetylací výše popsaného produktu acetanhydridem v toluenu: bezbarvé krystaly, t. t. 169 až 171 °C (z toluenu).

Analogickým postupem se získá:

- a) z (3-acetamido-2,6-dimethylfenyl)-benzyletheru (t. t. 161 až 162 °C) [připraveného přes (2,6-dimethyl-3-nitrofenyl)benzylether a (3-amino-2,6-dimethylfenyl)benzylether] 1-acetyl-4-benzyloxy-5-methylindazol, t. t. 108 až 109 °C;
- b) z (3-acetamido-2,4-dimethylfenyl)benzyletheru (t. t. 160 až 162 °C) [připraveného přes (2,4-dimethyl-3-nitrofenyl)benzylether, t. t. 65 až 67 °C, a (3-amino-2,4-dimethylfenyl)benzylether] 1-acetyl-4-benzyloxy-7-methylindazol, t. t. 90 až 92 °C;
- c) z (2-methyl-3-acetamido-5-ethylfenyl)benzyletheru (t. t. 139 až 140 °C), [připraveného přes (2-methyl-3-nitro-5-ethylfenyl)benzylether a (2-methyl-3-amino-5-ethylfenyl)-benzylether] 1-acetyl-4-benzyloxy-6-ethylindazol, t. t. 109,5 až 110,5 °C.

P ř í k l a d 3

4-Benzyloxy-6-methylindazol

0,5 g 1-acetyl-4-benzyloxy-6-methylindazolu se nechá stát 1 hodinu v 10 ml isopropylaminu při teplotě místnosti, zahustí se ve vakuu do sucha a zbytek se překrystaluje ze směsi methanol-voda za použití aktivního uhlí. Výtěžek: 0,2 g bezbarvých krystalů, t. t. 105 až 107 °C.

Analogickým způsobem se získá:

- a) 4-benzyloxy-5-methylindazol, t. t. 94 až 95 °C;
- b) 4-benzyloxy-7-methylindazol, t. t. 175 až 177 °C.

P ř í k l a d 4

1-Acetyl-4-hydroxyindazol

Hydrogenolýzou 1-acetyl-4-benzyloxyindazolu za přítomnosti paládía na uhlí (10%) v methanolu při atmosférickém tlaku se získají béžové krystaly, t. t. 140 až 142 °C (z vody).

P ř í k l a d 5

1-Acetyl-4-hydroxy-6-methylindazol

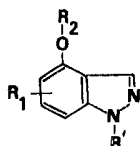
Analogicky podle příkladu 4 se získá hydrogenací 1-acetyl-4-benzyloxy-6-methylindazolu produkt krystalující z methanolu v bleděnažloutlých krystalech, t. t. 191 až 192 °C.

Analogicky se získá:

- a) 1-acetyl-4-hydroxy-5-methylindazol, t. t. 185 až 186 °C;
- b) 1-acetyl-4-hydroxy-7-methylindazol, t. t. 135 až 136 °C;
- c) 1-acetyl-4-hydroxy-6-ethylindazol, t. t. 161 až 163 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

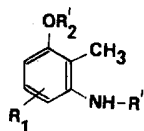
Způsob přípravy indazolových derivátů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém znamená

- R_1 vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
- R' vodík nebo acetylovou nebo benzoylovou skupinu,
- R_2 benzyl, nebo vodík, jestliže R' značí acetylovou nebo benzoylovou skupinu, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II,



(II)

ve kterém

- R_1 má výše uvedený význam,
- R_2 znamená benzylovou skupinu,
- R'' znamená acetylovou nebo benzoylovou skupinu, nitrosuje, cyklizuje a potom se popřípadě odštěpí benzylová nebo acetylová skupina, přičemž se takto získané sloučeniny obecného vzorce I popřípadě mohou dodatečně přeměnit na jiné sloučeniny obecného vzorce I.