

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 771308 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 771308

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.04.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **25.04.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **31.10.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

30.04.1976 DE 2619164

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Boehringer Mannheim GmbH, Sandhofer Strasse 112-132, 68305 Mannheim, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Wiedemann, Fritz, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Kampe, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Thiel, Max, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Bartsch, Wolfgang, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Roesch, Egon, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

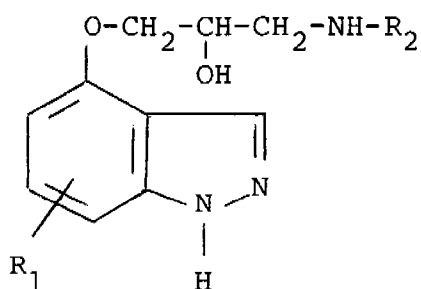
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä indatsolyyli-(4)-oksi-propanoliamiinien valmistamiseksi

Förfarande för framställning av indatsolyli-(4)-oxy-propanolaminer

Menetelmä indatsolyyli-(4)-oksi-propanoliamiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on β -reseptoreja salpaava vaikutus -
Förfarande för framställning av indazolyl-(4)-oxi-propanol-
aminderivat med β -reseptorblockerande verkan

5.5.-82
TUK
Tämä ^{keksintö} ~~menetelmä~~ koskee menetelmää uusien indatsolyyli-(4)-oksi-propanoliamiinijohdannaisten, joilla on β -reseptoreja salpaava vaikutus, ja joiden yleiskaava I on



(I)

jossa R_1 merkitsee vetyä tai 1-3 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, ja

R_2 merkitsee 3-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, joka mahdollisesti voi olla substituoitu metyylimerkaptoryhmällä, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Uusilla yhdisteillä samoin kuin niiden farmakologisesti hyväksyttävillä suoloilla on adrenergisiä β -reseptoreita ehkäisevä vaikutus ja sen vuoksi ne soveltuvat sydän- ja verenkiertosairauksien hoitoon tai ennalta ehkäisyyn.

Allaolevalla kokeella määritettiin tiettyjen koeyhdisteiden β -reseptoreja salpaava vaikutus sydämeen, määrittämällä sydämen tiheälyöntisyyden inhibointi. Sydämen tiheälyöntisyys aikaansaatiin antamalla laskimonsisäisesti isoprenaliinia {3,4-dihydroksi- α -[7(isopropyylimino)-metyyli]-bentsyylialkoholi}.

Käytettiin seuraavia koeyhdisteitä, jotka ovat esimerkkejä keksinnön mukaisesti valmistetuista yhdisteistä:

Yhdiste I	1-[indatsolyyli-(4)oksi]-3-isopropyylimino-propan-2-oli
Yhdiste II	1-[indatsolyyli-(4)-oksi]-3-tert.-butyylimino-propan-2-oli
Yhdiste III	1-[6-metyyli-indatsolyyli-(4)-oksi]-3-isopropyyliaminopropan-2-oli
Yhdiste IV	1-[6-metyyli-indatsolyyli-(4)-oksi]-3-tert.-butyylimino-propan-2-oli
Yhdiste V	1-[6-metyyli-indatsolyyli-(4)-oksi]-3-[1-metyylitio-propyyli-(2)-amino]-propan-2-oli
Yhdiste VI	1-[6-metyyli-indatsolyyli-(4)-oksi]-3-(metyylitio-tert.-butyylimino)-propan-2-oli

Vertailuyhdisteenä käytettiin:

Yhdiste A	1-isopropyylimino-3-(1-naftoksi)-2-propan-oli (propranololi).
-----------	---

Nämä yhdisteet testattiin seuraavalla tavalla:

Koeyhdisteiden β -reseptoreja salpaava vaikutus testattiin hereillä olevilla, 2-3,5 kg:n painoisilla kaniineilla, jotka olivat puuhäkeissä. EKG-elektrodit sijoitettiin ihonalaisesti (II. lyijy) kaniinien takapuoleen, ja sydämen lyöntitiheys mitattiin käyttäen integraattoria (15 sekuntia) digitaaliarvona. Koeyhdisteitä infusoitiin tämän jälkeen pienen putken läpi kaniinien korvasuoneen 15 minuutin aikana. 30 minuuttia infuusion jälkeen isoprenaliinia injisoitiin laskimonsisäisesti annoksena 1 μ g/kg. Tulokset ilmaistuna isoprenaliinin aiheuttaman sydämen tiheälyöntisyyden ehkäisynä, ilmenevät seuraavasta taulukosta.

TAULUKKO

Isoprenaliinin aiheuttaman sydämen tiheälyöntisyyden estyminen hereillä olevissa kaniineissa

Koeyhdiste	Annos mg/kg i.v.	Sydämen lyöntitiheys (min.) $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	DE ₂₅₀ * /ug/kg i.v.
Kontrolli	ilman isoprenaliinia	209 $\pm$ 9	-
Kontrolli	isoprenaliinin kanssa	338 $\pm$ 10	-
Yhdiste A (propranololi)	0,01	342 $\pm$ 5	400
	0,1	309 $\pm$ 9	
	0,25	259 $\pm$ 7	
	0,5	248 $\pm$ 6	
	1,0	210 $\pm$ 8	
	4,0	191 $\pm$ 6	
Yhdiste I (esimerkki 1)	0,001	314 $\pm$ 8	30
	0,005	280 $\pm$ 6	
	0,01	259 $\pm$ 7	
	0,1	237 $\pm$ 6	
	0,5	239 $\pm$ 4	
	1,0	237 $\pm$ 2	
	5,0	238 $\pm$ 8	

* Interpoloitu annos, joka rajaa lyöntitiheyden kasvun 250 lyöntiin/min.

jatkuu

TAULUKKO (jatkuu)

Isoprenaliinin aiheuttaman sydämen tiheälyöntisyyden estyminen hereillä olevissa kaniineissa

Koeyhdiste	Annos mg/kg i.v.	Sydämen lyöntitiheys $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (min.)	DE ₂₅₀ * /ug/kg i.v.
Yhdiste II (esimerkki 2)	0,001 0,005 0,01 0,1 0,5 1,0	293 ± 7 264 ± 9 253 ± 4 237 ± 10 242 ± 4 238 ± 6	20
Yhdiste III (esimerkki 4)	0,001 0,01 0,1 3,0	299 ± 6 236 ± 7 214 ± 6 199 ± 11	6
Yhdiste IV (esimerkki 5)	0,0003 0,003 0,007 0,03	327 ± 7 258 ± 15 235 ± 7 198 ± 9	4
Yhdiste V (esimerkki 6)	0,01 0,03 1,0	315 ± 11 258 ± 10 228 ± 11	40

* Interpoloitu annos, joka rajaa lyöntitiheyden kasvun 250 lyöntiin/min.

jatkuu

TAULUKKO (jatkuu)

Isoprenaliinin aiheuttaman sydämen tiheälyöntisyyden estyminen hereillä olevissa kaniineissa

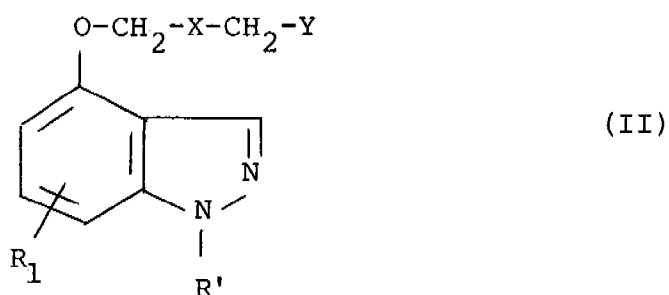
Koeyhdiste	Annos mg/kg i.v.	Sydämen lyöntitiheys (min.)		DE ₂₅₀ * ug/kg i.v.
		$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	
Yhdiste VI	0,01	276 $\pm$ 10		
(esimerkki 7)	0,03	229 $\pm$ 6		18
	0,1	222 $\pm$ 8		

* Interpoloitu annos, joka rajaa lyöntitiheyden kasvun 250 lyöntiin/min.

Edellä esitetyt tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat tehokkaita jo annoksena, joka on paljon pienempi kuin vertailuyhdisteitä käytettäessä tarvittava annos. Keksinön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat siten odottamattoman ylivoimaisia, mitä tehokkuuteen tulee, verrattuna tunnettuihin yhdisteisiin ja keksintö rikastuttaa näin ollen tekniikan tasoa.

Esillä olevien uusien yhdisteiden annokset riippuvat hoidettavan potilaan iästä, painosta ja kunnosta. Yleensä on aktiivisen yhdisteen, yhdessä sopivan farmaseuttisen laimennus- tai päällystysaiheen kanssa, yksikköannos edullisesti 1-40 mg neljästi päivässä aikuisilla ihmisillä. Oraalisessa käytössä on annos yleensä 20-40 mg, kun taas laskimonsisäisessä käytössä annos yleensä on 1-5 mg neljästi päivässä.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että yhdisteen, jonka yleiskaava II on



annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka yleiskaava III on



joissa kaavoissa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, R' merkitsee vetyä tai asyyliryhmää, toinen ryhmistä Y ja Z merkitsee aminoryhmää ja toinen reaktiokkyistä ryhmää ja X merkitsee ryhmää $\geq C=O$ tai $\geq CH-A$, jossa A voi olla hydroksyyli-ryhmä tai myös yhdessä $Y:n$ kanssa happiatomi, ja reaktion jälkeen mahdollisesti läsnäoleva suojaryhmä R' lohkaistaan, sekä siinä tapauksessa, että X merkitsee ryhmää $\geq C=O$, tämä pelkistetään ja mahdollisesti näin saadut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan farmakologisesti hyväksyttäviksi suoloikseen.

Suojaryhmän R' "asyylillä" tarkoitetaan ryhmiä, joissa on 1-7 hiiliatomia, lähinnä asetyyli- tai bentsoyyliryhmää.

Kaavojen II ja III mukaisten yhdisteiden reaktiokykyiset ryhmät Y ja Z ovat erityisesti happotähteitä, esim. halogeenivetyhappojen ja sulfonihappojen tähteitä.

Yleiskaavan II mukaiset yhdisteet ovat uusia yhdisteitä. Niitä saadaan tunnetuin menetelmin, esim. 4-hydroksi-indatsoleista antamalla näiden reagoida yleiskaavan VIII mukaisten reaktiokykyisten yhdisteiden kanssa



jossa Y ja X merkitsevät samaa kuin kuin edellä ja Y' merkitsee reaktiokykyistä, ryhmien Y ja Z kaltaista ryhmää.

Keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan tarkoituksenmukaisimmin reaktio-olosuhteissa neutraaleissa orgaanisissa liuottimissa, esim. tolueenissa, dioksaanissa, etyleeniglykolidimetyylieetterissä, etanolissa, n-butanolissa tai dimetyyliformamidissa, mahdollisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa. Reaktio voidaan kuitenkin suorittaa myös reaktiokomponenttien sekoittamisen jälkeen antamalla seoksen olla paikoillaan huoneen lämpötilassa tai lämmittämällä.

Mikäli R' merkitsee kaavassa II asyyliryhmää, tämä voidaan lohkaista lievien olosuhteiden vallitessa aminolyysin tai hydrolyysin avulla.

Mahdollisesti suoritettava ryhmän $\text{C}=\text{O}$ pelkistys tapahtuu natriumboorihydridillä tai hydraamalla katalyyttisesti jalometallikaatalysaattoreilla.

Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden muuttamiseksi farmakologisesti vaarattomiksi suoloikseen niiden annetaan reagoida lähinnä orgaanisessa liuottimessa ekvivalenttimäärän kanssa epäorgaanista tai orgaanista happoa, esim. suolahapon, bromivetyhapon, fosforihapon, rikkihapon, etikkahapon, sitruunahapon, maleiinihapon, bentsoehapon kanssa.

Lääkeaineiden valmistamiseksi yhdisteitä I sekoitetaan tunnetulla tavalla sopivien farmaseuttisten kantaja-aineiden, aromiaineiden, makuaineiden ja väriaineiden kanssa ja muokataan esimerkiksi tableteiksi tai drageiksi tai suspendoidaan tai liuotetaan vastaavia apuaineita lisäämällä veteen tai öljyyn, kuten esim. oliiviöljyyn.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä I ja niiden suoloja voidaan antaa nestemäisessä tai kiinteässä muodossa enteraalisesti tai parenteraalisesti. Injektioväliaineena käytetään lähinnä vettä, joka sisältää injektiooliuoksissa tavallisesti käytettäviä lisäaineita kuten stabilisaattoreita, liukenemista välittäviä aineita tai puskureita. Sellaisia lisäaineita ovat esim. tartraatti- ja sitraattipuskurit, etanoli, komplekseja muodostavat aineet (kuten etyleenidiamiini-tetra-etikkahappo ja sen myrkyttömät suolat), suurimolekyylliset polymeerit (kuten nestemäinen polyetyleenioksidi) viskositeetin säätämiseksi. Kiinteitä kantaja-aineita ovat esim. tärkkelys, laktoosi, manniitti, metyyliiselloosa, talkki, hienojakoiset piihapot, suurimolekyylliset rasvahapot (kuten steariinihappo), gelatiini, Agar-Agar, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasvisrasvat ja kiinteät suurimolekyylliset polymeerit (kuten polyetyleeniglykolit); suun kautta annettavaksi soveltuvat valmisteet voivat sisältää haluttaessa maku- ja makeutusaineita.

Keksintöä selostetaan lähemmin seuraavin esimerkein:

Esimerkki 1

1-^Pindatsolyyli-(4)-oksi-7-3-isopropyliamino-propanoli-(2)

Seosta, jossa on 12,5 g 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-propoksi)-indatsolia 50 ml:ssa isopropyliamiinia lämmitetään kiehuttaessa 3 tuntia. Haihdutetaan kuiviin, jäännöstä hierretään eetterin kanssa ja kiteytetään uudelleen etikkaesteristä.

Saanto: 8,0 g (60 % teoreettisesta) värittömiä kiteitä, sp. 166-167°C.

Lähtöaineena käytettävää 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-propoksi)-indatsolia valmistetaan useiden vaiheiden kautta seuraavasti:

a) (3-amino-2-metyyli-fenyyli)-bentsyylieetteri

Pelkistämällä (2-metyyli-3-nitro-fenyyli)-bentsyylieetteriä hydratsiinihydraatilla ja Raney-nikkelillä metanolissa, raaka-tuotteena saadaan vihreätä öljyä.

b) (3-asetamino-2-metyyli-fenyyli)-bentsyylieetteri

Asetyloimalla edellä selostettua tuotetta etikkahappoanhydridin kanssa tolueenissa saadaan värittömiä kiteitä, sp. 142-143°C (tolueenista kiteytettynä).

c) 1-asetyyli-4-bentsyylioksi-indatsoli

Seosta, jossa on 64 g (3-asetamino-2-metyyli-fenyyli)-bentsyyli-eetteriä, 25 g natriumasetaattia, 69 ml asetanhydridiä, 50 ml isoamyylinitriittiä ja 2 litraa tolueenia sekoitetaan 15-20 tuntia 80-90°C:ssa. Kun seos on jäähdytetty 10°C:een suolat suodatetaan pois imua käyttäen ja suodos haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Hiertämällä jäännöstä 300 ml:n kanssa metanolia saadaan 47,5 g lähes värittömiä kiteitä, sp. 97°C.

d) 1-asetyyli-4-hydroksi-indatsoli

Hydraamalla 4-bentsyylioksi-yhdistettä palladium-hiilen (10 %) läsnäollessa metanolissa normaalipaineessa saadaan beige-värisiä kiteitä, sp. 140-142°C (vedestä).

e) 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-propoksi)-indatsoli

Liuokseen, jossa on 17 g 1-asetyyli-4-hydroksi-indatsolia liuotettuna 200 ml:aan absoluuttista DMSO:a lisätään sekoittaen 5 g natriumhydridisuspensiota (55-60 % parafiinissa) ja H₂-kehityksen päätyttyä 10 g:n erinä 30 g p-tolueenisulfonihappo-2,3-epoksi-propyyli-esteriä. Lämmitetään vielä 2 tuntia 60°C:ssa, kaadetaan 2 litraan vettä, tehdään happameksi etikkahapolla ja uutetaan metyleenikloridilla. Uute pestään vedellä, käsitellään kuivauksen jälkeen (Na₂SO₄) valkaisumaalla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännöstä hierretään -40°C:ssa 100-200 ml:n kanssa metanolia, suodatetaan ja pestään sitten metanolilla.

Saanto: 12,5 g värittömiä kiteitä, sp. 83°C.

Esimerkki 21- $\overline{\text{indatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{7}$ -3-tert.-butyyliamino-propanoli-(2)

Seosta, jossa on 12,4 g 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-propoksi)-indatsolia ja 50 ml tert.butyyliamiinia kiehutetaan 15 tuntia paluujäähdyttäjän alla. Haihdutetaan kuiviin, jäännöstä hierretään eetterin kanssa ja kiteytetään uudelleen etikkaesteristä. Saanto: 6,0 g (42,6 % teor.) värittömiä kiteitä, sp. 193-194°C.

Esimerkki 31- $\overline{\text{indatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{1}$ -metyylimerkapto-propyyli-(2)-amino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

Seosta, jossa on 3,5 g 4-(2,3-epoksi-propoksi)-indatsolia 15 ml:ssa metyyliitioisopropyyliamiinia typen suojaamana sekoitetaan 7 tuntia 60°C:ssa. Haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja jäännös kiteytetään uudelleen etikkaesteristä: 0,5 g värittömiä kiteitä, sp. 96-98°C.

4-(2,3-epoksi-propoksi)-indatsolia valmistetaan seuraavasti:

Esimerkissä 1 selostettua 1-asetyyli-yhdistettä sekoitetaan 4 tuntia metyleenikloridin ja nestemäisen ammoniakkin seoksessa (kuivajää-jäähdyttimessä). Konsentroimalla vakuuissa saadaan ruskehtavaa öljyä, joka on riittävän puhdasta käytettäväksi amiinien kanssa suori-

tettavassa reaktiossa. Sekoittamalla veden kanssa saadaan beige-väristä tuotetta, jonka sp. on noin 60°C (muuttuu sulattamisen jälkeen uudelleen kiinteäksi aineeksi, jonka sp_2 on $>260^{\circ}\text{C}$).

Esimerkki 4

1-~~6~~-metyyli-indatsolyyli-(4)-oksi~~7~~-3-isopropyyliamino-propanoli-(2)

5,0 g 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi)propoksi-6-metyyli-indatsolia lämmitetään 6 tuntia kiehua 25 ml:n kanssa isopropyyliamiinia. Haihdutetaan kuiviin, jäännöstä hierretään eetterin kanssa ja kiteytetään uudelleen etikkaesteristä käyttämällä aktiivihiiltä ja valkaisumaata. Saanto: 2,8 g (52,3 % teor.) värittömiä kiteitä, sp. $157-158^{\circ}\text{C}$.

Yhdisteen etikkahapposuolaa saadaan haihduttamalla kiteytettäessä saatu suodos 1 ml:n etikkahappolisäyksen jälkeen kuiviin, liuottamalla jäännös pieneen määrään metanolia, lisäämällä liuokseen eetteriä kunnes on muodostunut hieman samennusta ja antamalla seoksen hiertämisen jälkeen kiteytyä kylmänä. Etikkaesteristä uudelleen kiteytetty tuote: värittömiä kiteitä, sp. $141-142^{\circ}\text{C}$.

Lähtöyhdisteenä käytettävää 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi)propoksi-6-metyyli-indatsolia valmistetaan useiden vaiheiden kautta seuraavasti:

a) 2,5-dimetyyli-3-nitro-fenyyli)-bentsyylieetteri

Seosta, jossa on 433 g 2,5-dimetyyli-3-nitro-fenolia, 360 g K_2CO_3 :a, 326 ml bentsyylikloridia ja 2 litraa DMF:a sekoitetaan yön ajan 50°C :ssa. Suodatetaan, suodos haihdutetaan kuiviin vakuumissa, jäännös kaadetaan 4 litraan jäävettä ja suodattamisen ja ilmassa kuivauksen jälkeen saadaan 668 g keltaisia kiteitä, sp. $66-68^{\circ}\text{C}$.

b) (3-amino-2,5-dimetyyli-fenyyli)-bentsyylieetteri

Edellä selostettu nitroyhdiste pelkistetään hydratsiinihydraatti-Raney-nikkelillä metanolissa. Raakatuotteena saadaan hyvin saannoin ruskeata öljyä.

c) (3-asetamino-2,5-dimetyyli-fenyyli)-bentsyylieetteri

Asetyloimalla edellä selostettua tuotetta asetanhydridillä tolueenissa saadaan värittömiä kiteitä, sp. $169-171^{\circ}\text{C}$ (tolueenista).

d) 1-asetyyli-4-bentsyyli~~ti~~oksi-6-metyyli-indatsoli

Seosta, jossa on 149 g (3-asetamino-2,5-dimetyyli-fenyyli)-bentsyyli-

eetteriä, 50 g natriumasetaattia, 138 ml etikkahapponanhydridiä, 50 ml isoamyylinitriittiä ja 3 litraa tolueenia sekoitetaan 15-20 tuntia 80-90°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen suodatetaan, suodos haihdutetaan kuiviin vakuumissa, jäännös liuotetaan noin 300 ml:aan metanolia, minkä jälkeen tuote kiteytetään kylmänä.

Saanto: 103 g kellertäviä kiteitä, sp. 91-93°C.

e) 1-asetyyli-4-hydroksi-6-metyyli-indatsoli

Hydraamalla edellä selostettua bentsyyliyhdistettä palladium-hiilen (10 %) läsnäollessa metanolissa (normaalipaineessa) saadaan vaalean kellertäviä kiteitä, sp. 191-192°C (metanolista).

f) 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-*propoksi*)-6-metyyli-indatsoli

Seosta, jossa on 19 g edellä selostettua fenolia, 16,4 g epibromi-*hydriiniä* ja 16,6 g kaliumkarbonaattia sekoitetaan 20 tuntia 60°C:ssa 100 ml:ssa DMF:a. Kaadetaan veteen, uutetaan metyleenikloridilla, käsitellään kuivauksen jälkeen (Na₂SO₄) valkaisumaalla ja haihdutetaan kuiviin vakuumissa. Kun tuote on liuotettu 100 ml:aan metanolia, se kiteytyy: 11,0 g värittömiä kiteitä, sp. 105-107°C.

Esimerkki 5

1-*6*-metyyli-indatsolyyli-(4)-oksi-*7*-3-tert.butyyliamino-propanoli-(2)

Seosta, jossa on 5,0 g 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-*propoksi*)-6-metyyli-indatsolia ja 25 ml tert.butyyliamiinia kiehutetaan paluujäähdyttäjän alla 9 tuntia. Haihdutetaan kuiviin, jäännöstä hierretään eetterin kanssa ja kiteytetään uudelleen etikkaesteristä.

Saanto: 1,2 g (21,3 % teor.) värittömiä kiteitä, sp. 174-175°C.

Yhdisteen etikkahapposuolaa valmistetaan esimerkin 4 mukaisesti: värittömiä kiteitä, sp. 156-157°C (etikkaesteristä).

Samalla tavalla saadaan

a) antamalla 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-*propoksi*)-6-metyyli-indatsolin reagoida sek.butyyliamiinin kanssa

1-*6*-metyyli-indatsolyyli-(4)-oksi-*7*-3-sek-butyyliamino-propanoli-(2):ta

b) antamalla 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-*propoksi*)-5-metyyli-indatsolin (sp. 75-76°C) reagoida

isopropyliamiinin kanssa

1-*5*-metyyli-indatsolyyli-(4)-oksi-*7*-3-isopropyliamino-propanoli-(2):ta

sp. 123-124°C.

Lähtöaineena käytettävää 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-propoksi)-5-metyyli-indatsolia valmistetaan usean vaiheen kautta samalla menetelmällä kuin valmistettiin vastaavaa 6-metyyli-indatsoli-yhdistettä (vrt. esimerkin 4a) - f) mukaisiin menetelmävaiheisiin).

c) antamalla 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-propoksi)-5-metyyli-indatsolin reagoida

tert.butyyliamiinin kanssa

1- $\overline{5}$ -metyyli-indatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3-tert-butyyliamino-propanoli-(2):t
sp. 124-125°C,

d) antamalla 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-propoksi)-7-metyyli-indatsolin,
sp. 108-109°C,

reagoida

isopropyliamiinin kanssa

1- $\overline{7}$ -metyyli-indatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3-isopropyliamino-propanoli-(2):ta,
sp. 135-136°C.

Lähtöaineena käytettävää 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-propoksi)-7-metyyli-indatsolia valmistetaan usean vaiheen kautta samalla menetelmällä, jolla valmistettiin vastaavaa 6-metyyli-indatsoli-yhdistettä (vrt. esimerkin 4a) - f) mukaisiin menetelmävaiheisiin).

e) antamalla 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-propoksi)-7-metyyli-indatsolin reagoida tert.butyyliamiinin kanssa

1- $\overline{7}$ -metyyli-indatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3-tert.butyyliamino-propanoli-(2):t
sp. 118,5-119,5°C.

7.X f) antamalla 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-propoksi)-⁶~~5~~-etyyli-indatsolin,
sp. 77-78°C

reagoida isopropyliamiinin kanssa

1- $\overline{6}$ -etyyli-indatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3-isopropyliamino-propanoli-(2):ta

Lähtöaineena käytettävää 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-propoksi)-6-etyyli-indatsolia valmistetaan usean vaiheen kautta samalla menetelmällä kuin valmistettaessa vastaavaa 6-metyyli-indatsoli-yhdistettä (vrt. esimerkin 4a) - f) mukaisiin menetelmävaiheisiin).

g) antamalla 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-propoksi)-6-etyyli-indatsolin reagoida tert.butyyliamiinin kanssa

1- $\overline{6}$ -etyyli-indatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3-tert-butyyliamino-propanoli-(2):ta

Esimerkki 6

1- $\sqrt{6}$ -metyyli-indatsolyyli-(4)-oksi $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{1}$ -metyylimerkapto-propyyli-(2)-amino $\sqrt{7}$ -propanoli-(2)

Seosta, jossa on 3,0 g 4-(2,3-epoksi-propoksi)-6-metyyli-indatsolia ja 15 ml metyyllitioisopropyyliamiinia typen suojaamana sekoitetaan 8 tuntia 50-60°C:ssa. Haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jäännökseen lisätään noin 40 ml eetteriä ja muutama tippa metanolia. Hiertämisen ja täydellisen kiteytymisen jälkeen suodatetaan ja pestään sen jälkeen eetterillä .

Saanto: 3,2 g (70,4 % teor.)

Sp. 91-94°C

Kiteyttämällä uudelleen etikkaesteristä käyttämällä aktiivihiihtä ja valkaisumaata saadaan 1,7 g värittömiä kiteitä, sp. 102-104°C.

4-(2,3-epoksi-propoksi)-6-metyyli-indatsolia saadaan seuraavasti:

Seosta, jossa on 18 g esimerkissä 4 selostettua asetyyliyhdistettä, 200 ml metyleenikloridia ja 100 ml nestemäistä ammoniakkia sekoitetaan 8 tuntia. Haihdutetaan kuiviin ja jäännöstä käsitellään veden kanssa. Saanto: 14,5 g värittömiä kiteitä, sp. 123-125°C.

Sp. metyleenikloridista (-80°C:seen jäädyttämisen jälkeen) uudelleen kiteytettynä 138-139°C, joskin aine sulaa hitaammin lämmitettäessä alhaisemmassa lämpötilassa.

Esimerkki 7

1- $\sqrt{6}$ -metyyli-indatsolyyli-(4)-oksi $\sqrt{7}$ -3-(metyylitio-tert.butyyliamino)-propanoli-(2)

3,0 g 4-(2,3-epoksi-propoksi)-6-metyyli-indatsolia sekoitetaan 15 ml:n kanssa metyyllitio-tert.butyyliamiinia 12 tuntia typen suojaamana 50-60°C:ssa. Vakuuissa kuiviin haihduttamisen jälkeen jäännöstä hierretään eetterin kanssa.

Saanto: 3,8 g (80,0 % teor.).

Sp. 110-112°C.

Kiteyttämällä uudelleen etikkaesteristä käyttämällä aktiivihiihtä ja valkaisumaata siitä saadaan 2,8 g värittömiä kiteitä, sp. 113-115°C.

Esimerkki 8

1- $\sqrt{6}$ -metyyli-indatsolyyli-(4)-oksi $\sqrt{7}$ -3-isopropyyliamino-propanoli-(2)

0,5 g 4-(3-kloori-2-hydroksi-propoksi)-6-metyyli-indatsolia lämmitetään 100 ml:ssa isopropyyliamiinia lasiautoklaavissa 9 päivää 70°C:ssa.

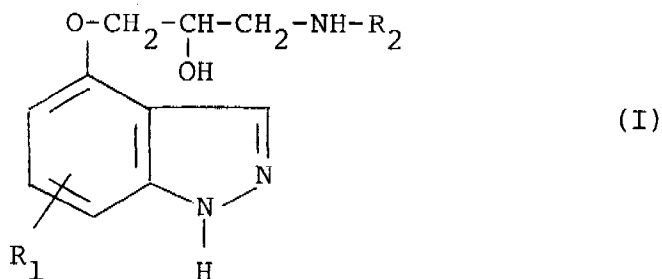
Haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan veteen, tehdään alkaliseksi ja uutetaan kloroformilla. Kuivauksen jälkeen (Na_2SO_4) haihdutetaan kuiviin ja jäännös (0,55 g) kiteytetään uudelleen etikkaesteristä käyttämällä valkaisumaata. Saadaan kiteitä, joiden sp. on $154-156^\circ\text{C}$, ja joiden sulamispiste ei laske seoksena esimerkin 4 mukaisesti 1-asetyyli-4-(2,3-epoksi-propoksi)-6-metyyli-indatsolista saadun tuotteen kanssa.

Lähtöaineena käytettävää 4-(3-kloori-2-hydroksi-propoksi)-6-metyyli-indatsolia valmistetaan seuraavasti:

Liuos, jossa on 2,7 g 4-(2,3-epoksi-propoksi)-6-metyyli-indatsolia 10 ml:ssa jääetikkaa lisätään sekoittaen 10 ml:aan huoneen lämpötilassa suolahapolla kyllästettyä jääetikkaa. Seoksen oltua tunnin ajan huoneen lämpötilassa se kaadetaan 300 ml:aan vettä ja neutraloidaan natriumvetykarbonaatilla, jolloin erottuu sitkeätä öljyä, joka muuttuu pitkähkön sekoittamisen tai tolueenin kanssa hiertämisen jälkeen kiinteäksi aineeksi. Kiteyttämällä uudelleen tolueenista käyttämällä valkaisumaata saadaan värittömiä neulasia, sp. $171-172^\circ\text{C}$.

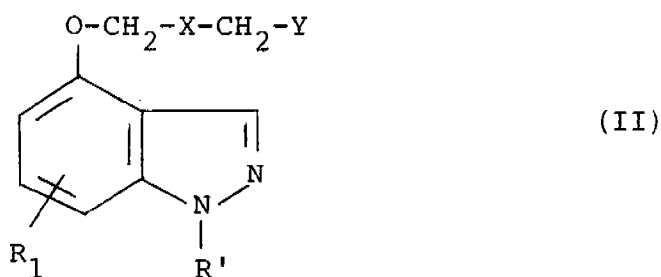
Patenttivaatimus

Menetelmä indatsolyyli-(4)-oksi-propanoliamiini-johdannaisten, joilla on β -reseptoreja salpaava vaikutus, ja joiden yleiskaava I on



jossa R_1 merkitsee vetyä tai 1-3 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, ja

R_2 merkitsee 3-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, joka mahdollisesti voi olla substituoitu metyylimerkaptoryhmällä, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, jonka yleiskaava II on



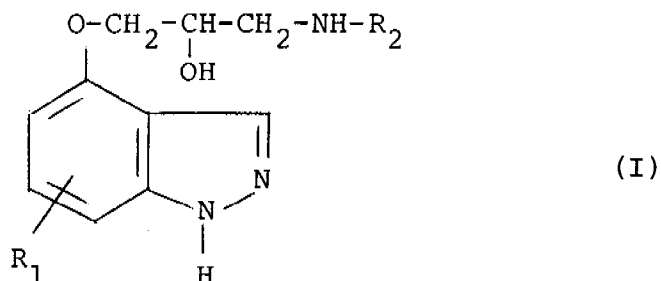
annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka yleiskaava III on



joissa kaavoissa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, R' merkitsee vetyä tai asyyliryhmää, toinen ryhmistä Y ja Z merkitsee aminoryhmää ja toinen reaktiokkyistä ryhmää ja X merkitsee ryhmää $\geq C=O$ tai $\geq CH-A$, jossa A voi olla hydroksyyli-ryhmä tai myös yhdessä Y:n kanssa happiatomi, ja reaktion jälkeen mahdollisesti läsnäoleva suojaryhmä R' lohkaistaan, sekä siinä tapauksessa, että X merkitsee ryhmää $\geq C=O$, tämä pelkistetään ja mahdollisesti näin saadut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan farmakologisesti hyväksyttäviksi suoloikseen.

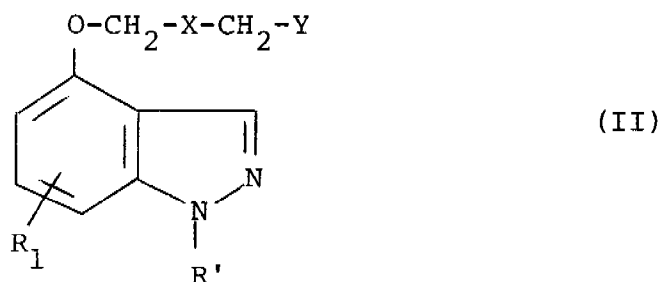
Patentkrav

Förfarande för framställning av indazolyl-(4)-oxi-propanol-aminoderivat med β -reseptorblockerande verkan, och med den allmänna formeln I



vari R_1 betecknar väte eller en alkylgrupp med 1-3 kolatomer, och

R_2 betecknar en alkylgrupp med 3-4 kolatomer, som eventuellt kan vara substituerad med en metylmerkaptogrupp, ävensom deras fysiologiskt acceptabla salter, k ä n n e t e c k n a t av, att man omsätter en förening med den allmänna formeln II



med en förening med den allmänna formeln III



i vilka R_1 och R_2 har den ovan anförda betydelsen, R' betecknar väte eller en acylgrupp, ^{den} en av grupperna Y och Z betecknar en aminogrupp och den andra en reaktiv grupp och X betecknar ~~en~~ ^{en} grupp $>C=O$ eller $>CH-A$, varvid A kan beteckna en hydroxylgrupp eller ~~även~~ tillsammans med Y en syreatom, och efter genomföringen av reaktionen avspjälkar den eventuellt förefintliga skyddsgruppen R' , ävensom, för det fall att X betecknar gruppen $>C=O$, reducerar denna och eventuellt överför så erhållna föreningar med den allmänna formeln I till farmakologiskt acceptabla salter därav.