



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

227305

(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 15 02 80
(21) (PV 1055-80)
(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

(72) Autor vynálezu

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

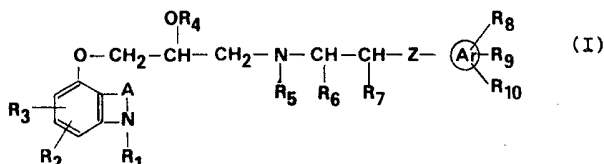
(73) Majitel patentu

BÖEHRINGER MANNHEIM GmbH, MANNHEIM (NSR)

(54) Způsob přípravy heterocyklických oxypropanolaminových derivátů

1

Vynález se týká způsobu 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, methoxykarbonylovou skupinu 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, methylenovou 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

227305

skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyloxyskupinu, allyloxyskupinu, 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 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ skupinu a

A znamená skupinu X_1-Y_1 , ve které X_1 představuje methylenový nebo $-\text{NR}_{11}-$ zbytek, přičemž R_{11} značí vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a Y_1 představuje methylenový zbytek nebo skupinu $>\text{C}=\text{Q}$, přičemž Q značí kyslík nebo síru, nebo skupinu

$X_2=Y_2$, ve které X_2 a Y_2 mohou být stejné nebo rozdílné a značí atom dusíku nebo $-\text{CR}_{12}-$ skupinu, přičemž R_{12} představuje vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo methoxykarbonylovou skupinu, přičemž pro případ, že $X_2=Y_2$ představuje $-\text{CH}=\text{N}-$ skupinu a R_1 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu, může také tato být umístěna vzhledem ke schopnosti tautomerie indazolů také na atomu dusíku pro Y_2 s pravidlem, že Y_1 nebo Y_2 je spojen se zbytkem $\text{N}-\text{R}_1$ obecného vzorce I, přičemž pro případ, že Q znamená atom kyslíku nebo $X_2=Y_2-\text{CR}_{12}=\text{CR}_{12}-$ skupinu a Z valenční vazbu, nebo pro případ, že X_1-Y_1 představuje $-\text{NR}_{11}-\text{C}=\text{O}-$ skupinu a Z atom kyslíku nebo valenční vazbu, nemohou být buď oba zbytky R_2 a R_3 současně atom vodíku nebo R_7 a R_8 musí dohromady tvořit $-\text{CH}_2-\text{O}-$ můstek,

a jejich farmakologických vhodných solí.

Protože mají sloučeniny vzorce I asymetrické atomy uhlíku, jsou dále předmětem 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 prevenci 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 methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, terc.butyl nebo n-hexyl. Obzvláště však přichází v úvahu methylová nebo ethylová skupina. Alkylenový zbytek případně vytvořený společně substituenty R_2 a R_3 má 3 až 4, s výhodou 3 atomy uhlíku.

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

Alkoxy skupiny substituentů R_8 , R_9 a R_{10} obsahují 1 až 6, s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku, jako například methoxy-, ethoxy, propoxy-, butoxy nebo pentoxy skupina. Výhodná je methoxy-, ethoxy- a propoxy skupina.

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

Alkanoylové skupiny substituentů R_1 , R_4 , R_8 , R_9 a R_{10} a alkanoylová část alkanoyloxy-alkylové skupiny v definici substituentů R_2 a R_3 a alkanoylaminoskupina substituentů R_8 ,

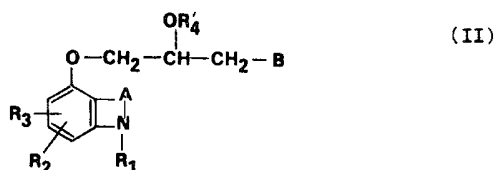
R_9 a R_{10} obsahují 1 až 8, s výhodou 1 až 5 atomů uhlíku, přičemž jejich alkylové skupiny mohou být přímé, rozvětvené nebo cyklické. Výhodný je formylový, acetylový nebo pivaloylový zbytek.

Jako alkylendioxy skupina s 1 až 2 atomy uhlíku společně vytvořená substituenty R_8 a R_9 přichází v úvahu methylen- a ethylendioxy skupina.

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

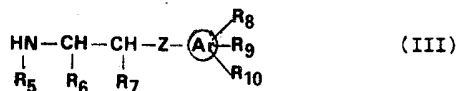
Pod halogenem se rozumí podle vynálezu fluor, chlor, brom a jod, obzvláště fluor, chlor a brom.

Příprava nových sloučenin obecného vzorce I se vyznačuje tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde R_1 , R_2 , R_3 a A mají výše uvedený význam, B představuje reaktivní skupinu a R_4' má výše uvedený význam pro R_4 nebo dohromady s B znamená valenční vazbu,

se sloučeninou obecného vzorce III



kde R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} a Z a Ar mají výše uvedený význam;

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.

Reaktivní zbytky B ve sloučeninách obecného vzorce II jsou obzvláště zbytky kyseliny, např. kyselin halogenovodíkových a sulfonových. Obzvláště výhodné jsou chloridy, mesyloxy- a tosyloxy-zbytky.

Způsob podle vynálezu se účelně provádí v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, např. vodě, methanolu, ethanolu, n-butanolu, dioxanu, dimethylformamidu nebo hexamethyltri- amidu kyseliny fosforečné, popřípadě 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 způsobu podle vynálezu jsou zpravidla sloučeniny známé z literatury. Nové sloučeniny se získají obecně analogicky podle způsobů popsaných pro přípravu těchto známých sloučenin. Aminy obecného vzorce III se mohou např. připravit reakcí halo-

genalkylnitrilů s příslušnými fenoly, naftoly nebo arylovými sloučeninami (např. chloracetonnitrilu a fenolu) a následující hydrogenací za přítomnosti amoniaku.

Jako případně dodatečně prováděná přeměna jednoho ze substituentů $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_8, R_9, R_{10}$ nebo R_{12} ve sloučeninách obecného vzorce I na jiný, definici definovaný zbytek $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_8, R_9, R_{10}$ nebo R_{12} přichází např. v úvahu dodatečná acylace OH-skupiny na alkanoyloxy- nebo aroyloxy skupinu, redukce alkoxykarbonylové skupiny na hydroxymethylový zbytek, hydrolýza alkanoyloxymethylové skupiny na hydroxymethylový zbytek, redukce alkanoyloxymethylové skupiny na methylové 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 vazajícího kyselinu, jako např. pyridinu nebo triethylaminu.

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

Hydrolýza alkanoyloxymethylových skupin R_2 a/nebo R_3 ve sloučeninách obecného vzorce I na hydroxymethylové 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_8, R_9, 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 chlorovodíkovou, bromovodíkovou, fosforečnou, sírovou, octovou, citronovou, 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 kafrsulfonová.

Pro přípravu léčiv se smíchají sloučeniny vzorce I známým způsobem s vhodnými farmaceutickými nosiči, aromatickými, chuťovými látkami a barvivy a vytvářejí 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 kapalném nebo pevném 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 přísadu je např. vitanový nebo citranový pufr, ethanol, komplexotvorná látka (jako ethylendiamintetraoctová kyselina a její netoxické soli), vysokomolekulární polymery (jako kapalný polyethylenoxid) k regulaci viskozity.

Jako pevné nosiče přicházejí např. v úvahu škroby, laktóza, mannit, methylcelulóza, talek, vysoce disperzní kyselina křemičitá, vysokomolekulární mastné kyseliny (jako kyselina stearová), želatina, agar-agar, fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, živočišné a rostlinné tuky a pevné vysokomolekulární polymery (jako polyethylenglykoly). 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-/2,6-dimethoxyfenoxy/ethylamino]propoxy)-7-methyl-3-propyl-2-benzimidazolion,
 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-allyloxyfenoxy/ethylamino]propoxy)-6-methylindol
 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methylmerkaptofenoxy/ethylamino]propoxy)-1-formylindolin
 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-sulfamoylfenoxy/ethylamino]propoxy)indazol
 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-ethylendioxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol
 4-(2-hydroxy-3-[2-/3-ethoxy-4-methoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol
 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4,5-trimethoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol
 4-(2-hydroxy-3-[2-/3-methoxy-4-hydroxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol
 4-(2-hydroxy-3-[2-/3-hydroxy-4-n-butoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol
 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dihydroxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol
 4-(2-hydroxy-3-[3-/3,4-dimethoxyfenyl/propylamino]propoxy)indazol
 4-(2-hydroxy-3-[1-/3,4-dimethoxyfenyl/propyl-2-amino]propoxy)indazol
 1-methyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol
 1-methyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indolin
 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenylmerkapt/ethylamino]propoxy)-1-formylindolin
 4-(2-benzoyloxy-3-[2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol
 4-(2-hydroxy-3-[1-/3,4-dihydroxyfenyl/-2-amino-1-propanol]propoxy)-6-methylindol

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-[1-methyl-3-fenyl/propylamino]propoxy)-6-methylindol-benzoát

4,9 g 4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-methylindolu (DE-OS 25 08 251) a 3,7 g 1-methyl-3-fenyl/-propylaminu se míchá 18 hodin v 50 ml n-butanolu, zahustí se ve vakuu a třepe se s 1N kyselinou mléčnou a etherem. Po vysrážení báze zředěným hydroxidem sodným se extrahuje směsí ether/octan 1:1 a čistí se chromatograficky na silikagelu směsí methylenchlorid/methanol 9:1. Získaná báze se rozpustí v octanu, přidá se ekvivalentní množství kyseliny benzoové a odseje se. Získá se 2,0 g 4-(2-hydroxy-3-[1-methyl-3-fenyl/propylamino]propoxy)-6-methylindol-benzoátu o teplotě tání 119 až 122 °C (18 % teorie).

P ř í k l a d 2

Analogickým způsobem, jak popsáno v příkladu 1, se získá:

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
a) 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethyl- amino]propoxy)-6-methylindol-benzoát z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-methylindolu a 2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylaminu	27	147 až 148 (octan)
b) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-pyridinyl/ethylamino]- propoxy)-6-methylindol-di-p-nitrobenzoát z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-methylindolu a 2-/2-pyridinyl/ethylaminu	16	146 (methanol)
c) 4-[2-hydroxy-3-/2-fenoxyethylamino/propoxy]- -6-methyl-indolbenzoát z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-methylindolu a 2-fenoxyethylaminu	16	123 až 125 (éter)
d) 4-(2-hydroxy-3-[1-methyl-2-fenyl/ethylamino]- propoxy)-6-methylindolbenzoát z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-methylindolu a 1-methyl-2-fenyl/ethylaminu	20	125 až 128 (octan)
e) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/ethyl- amino]propoxy)-6-methylindol z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-methylindolu a 2-/2-methoxyfenoxy/ethylaminu	19	123 až 125 (octan)
f) 4-(2-hydroxy-3-[2-/4-karbamidofenoxy/ethyl- amino]-propoxy)-6-methylindol z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-methylindolu a 2-/4-karbamidofenoxy/ethylaminu	19	128 až 130 (methanol)
g) 4-[2-hydroxy-3-/benzo[b]-1,4-dioxan-2-yl-methyl- amino/propoxy]-6-methylindol-p-chlorbenzoát z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-methylindolu a 2-/aminomethyl/-1,4-benzo[b]dioxanu	14	168 až 170 (octan)
h) 4-[2-hydroxy-3-/2-fenoxy-N-benzylpropylamino/- propoxy]-6-methylindol z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-methylindolu a 2-fenoxy-N-benzyl-propylaminu	95	olej
i) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/-N-benzyl- propylamino]propoxy)-6-methylindol z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-methylindolu a 2-/2-methoxyfenoxy/-N-benzyl-propylaminu	95	olej
j) 4-(2-hydroxy-3-[2-/5-karbamido-2-pyridoxy/-N- benzyl-ethylamino]propoxy)-6-methylindol z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-methylindolu a 2-/5-karbamido-2-pyridoxy/-N-benzylethylaminu	76	olej
k) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-benzylloxyfenoxy/ethylami- no]-propoxy)-6-methylindol z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-methylindolu a 2-/2-benzylloxyfenoxy/ethylaminu	16	olej
l) 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimethoxyfenyl/- ethylamino]-propoxy)-6-methoxykarbonylindol z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-methoxykarbonylindolu a 2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylaminu	59	145 až 147 (isopropanolether)
m) 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylamino] propoxy)-6-hydroxymethylindol z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-hydroxymethylindolu a 2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylaminu	35	60 (amorfní)

pokračování

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
n) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-allyloxyfenoxy/-ethylamino]propoxy)-6-methylindol z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-methylindolu a 2-/allyloxyfenoxy/ethylaminu	36	125 (methanol)

Příklad 3

2-ethoxykarbonyl-4-[2-hydroxy-3-/2-fenyl-propylamino/propoxy]-6-methylindol

3,6 g 2-ethoxykarbonyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/-6-methylindolu (DE-OS 2 626 890) a 1,76 g 3-fenyl-propylaminu se míchá v 5 ml hexamethyltriimidu kyseliny fosforečné při teplotě místnosti až do úplné reakce, rozpustí se ve vodě a etheru, etherová fáze se extrahuje 1N-kyselinou vinnou a báze se uvolní roztokem uhličitanu draselného. Po vytřepání s etherem, sušení a odpaření zůstane 2,0 g 2-ethoxykarbonyl-4-[2-hydroxy-3-/3-fenyl-propylamino/propoxy]-6-methylindolu o teplotě tání 127 °C (33 % teorie).

Příprava acetátu

1,4 g 2-ethoxykarbonyl-4-[2-hydroxy-3-/3-fenyl-propylamino/propoxy]-6-methylindolu se rozpustí za mírného zahřívání v 10 ml octanu, přidá se 0,2 molu kyseliny octové a po ochlazení se odsaje. Získá se 1,3 g 2-ethoxykarbonyl-4-[2-hydroxy-3-/3-fenyl-propylamino/propoxy]-6-methylindolu jako acetátu o teplotě tání 155 °C.

Příklad 4

Analogickým způsobem, jak popsáno v příkladu 3, se získá:

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
a) 2-ethoxykarbonyl-4-(2-hydroxy-3-[1-methyl-3-fenyl/-propylamino]propoxy)-6-methylindol z 2-ethoxykarbonyl-4-/2,3-epoxypropoxy/-6-methylindolu a 1-methyl-3-fenyl/propylaminu	28	133 až 134 (octan)
b) 2-ethoxykarbonyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-pyridinyl/-ethylamino]propoxy)-6-methylindol-benzoát z 2-ethoxykarbonyl-4-/2,3-epoxypropoxy/-6-methylindolu a 2-/2-pyridinyl/ethylaminu	20	129 až 131 (octan)
c) 2-ethoxykarbonyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/4-pyridinyl/ethylamino]propoxy)-6-methylindol z 2-ethoxykarbonyl-4-/2,3-epoxypropoxy/-6-methylindolu a 2-/4-pyridinyl/ethylaminu	32	133 až 134 (ether)
d) 2-ethoxykarbonyl-4-[2-hydroxy-3-/2-fenoxy-ethylamino/propoxy]-6-methylindol-benzoát z 2-ethoxykarbonyl-4-/2,3-epoxypropoxy/-6-methylindolu a 2-fenoxyethylaminu	24	147 (octan)
e) 2-ethoxykarbonyl-4-(2-hydroxy-3-[1-methyl-2-fenoxy/ethylamino]propoxy)-6-methylindol-benzoát z 2-ethoxykarbonyl-4-/2,3-epoxypropoxy/-6-methylindolu a 1-methyl-2-fenoxyethylaminu	23	135 až 137 (ether)

pokračování

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpuštědlo)
f) 2-ethoxykarbonyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxy-fenoxy/ethylamino]propoxy)-6-methylindol 2-ethoxykarbonyl-4-/2,3-epoxypropoxy-6-methylindolu a 2-/2-methoxyfenoxy/ethylaminu	21	145 až 147 (octan)
g) 2-ethoxykarbonyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/4-karbamidofenoxy/ethylamino]propoxy)-6-methylindol-acetát 2-ethoxykarbonyl-4-/2,3-epoxypropoxy/-6-methylindolu a 2-/4-karbamidofenoxy/ethylaminu	18	160 až 165 (octan)
h) 2-ethoxykarbonyl-4-[2-hydroxy-3-/benzo[b]-1,4-dioxan-2-yl-methylamino/propoxy]-6-methylindol 2-ethoxykarbonyl-4-/2,3-epoxypropoxy/-6-methylindolu a 2-/aminomethyl-/1,4-benzo[b]dioxanu	25	135 až 137 (ether)

P ř í k l a d 5

4-[2-hydroxy-3-/3-fenyl-propylamino/propoxy]indazol

5 g 4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 25 g 3-fenyl-propylaminu se míchá 20 hodin při 50 °C. Přebytný amin se oddestiluje ve vakuu, zbytek se rozetře s etherem, odsaje se a překrystaluje se z octanu. Získá se 4,3 g 4-[2-hydroxy-3-/fenylpropylamino/propoxy]indazolu o teplotě tání 122 až 124 °C (50 % teorie).

P ř í k l a d 6

4-(2-hydroxy-3-[1-methyl-2-fenoxy/-ethylamino]propoxy)indazol

5 g 4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 4,17 g 1-methyl-2-fenoxyethylaminu se zahřívá 20 hodin v 10 ml 1,2-dimethoxyethanu na 50 °C. Po rozetření s acetonem, odsátí a překrystalování z isopropanolu se získá 3,7 g 4-(2-hydroxy-3-[1-methyl-2-fenoxy/ethylamino]propoxy)-indazolu o teplotě tání 175 až 177 °C (41 % teorie).

P ř í k l a d 7

2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol

17 g 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 20 g 2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylaminu se míchá 20 hodin při 70 °C. Přebytný amin se rozpustí rozmícháním s etherem a odsaje se. Získá se 19,1 g žádané sloučeniny o teplotě tání 101 až 102 °C (74 % teorie).

P ř í k l a d 8

Analogickým způsobem, jak popsáno v příkladu 7, se získá:

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-benzyloxy-fenoxy/ethylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 2-/2-benzyloxyfenoxy/ethylaminu	91	81 až 83 (ethanol)

P ř í k l a d 9

2-benzyl-4-[2-hydroxy-3-/2-fenoxy-ethylamino/propoxy]indazol

5 g 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 2,6 g 2-fenoxyethylaminu se zahřívá 48 hodin v 10 ml 1,2-dimethoxyethanu na 50 °C. Zahustí se, rozpustí se v methylenchloridu a čistí se chromatograficky na silikagelovém sloupci za použití eluentů methylenchlorid: octan 8:2 a octanu. Po odpaření se získá 4,2 g žádané sloučeniny jako viskózního oleje (56 % teorie).

P ř í k l a d 10

Analogickým způsobem, jak popsáno v příkladu 9, se získá:

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
a) 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/-ethylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 2-/2-methoxyfenoxy/ethylaminu	52	olej
b) 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/propylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 2-/2-ethoxyfenoxy/propylaminu	83	olej
c) 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/4-pyridyl/ethylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 2-/4-pyridyl/ethylaminu	51	olej
d) 2-benzyl-4-[2-hydroxy-3-/benzo[b]-1,4-dioxan-2-yl-methylamino/propoxy]indazol z 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 2-/aminomethyl/-1,4-benzo[b]dioxanu	47	olej
e) 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-ethylen-dioxyfenyl/-ethylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 2-/3,4-ethylenedioxyfenyl/ethylaminu	76	165 až 168 (isopropanol)
f) 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3-ethoxy-4-methoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 2-/3-ethoxy-4-methoxyfenyl/ethylaminu	85	olej

pokračování

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
g) 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4,5-trimethoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 2-/3,4,5-trimethoxyfenyl/ethylaminu	88	olej
h) 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/4-benzyloxy-3-methoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 2-/4-benzyloxy-3-methoxyfenyl/ethylaminu	78	96 až 98 (methanol)
i) 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3-benzyloxy-4-butoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 2-/3-benzyloxy-4-butoxyfenyl/ethylaminu	80	olej
j) 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dibenzyloxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 2-/3,4-dibenzyloxyfenyl/ethylaminu	84	olej
k) 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-pyridoxy/ethylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 2-/2-pyridoxy/ethylaminu	64	olej

P ř í k l a d 11

2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxy-fenoxy/-N-benzylpropylamino]propoxy)indazol

4,2 g 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 3,85 g 2-/2-hydroxy-fenoxy/-N-benzyl-propylaminu se vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem ve 30 ml dioxanu v dusíkové atmosféře, zahustí se, rozpustí se v methylenchloridu a čistí se chromatografií na silikagelovém sloupci. Po odpaření se získá 5,8 g žádané sloučeniny jako viskózního oleje (72 % teorie).

P ř í k l a d 12

Analogickým způsobem, jak popsáno v příkladu 11, se získá:

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/4-acetamidofenoxy/-N-benzyl-ethylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu a 2-/4-acetamidofenoxy/-N-benzyl-ethylaminu	67	olej

2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazol použitý jako výchozí produkt se může připravit následujícím způsobem:

9,2 g směsi hydrid sodný - parafin (55 až 60 % suspenze) se vnese za chlazení a pod dusíkovou atmosférou do roztoku 47,1 g 2-benzyl-4-hydroxyindazolu ve 250 ml dimethylformamidu, po skončeném vývinu vodíku se přikape 19 ml epibromhydrinu a míchá se 16 hodin při teplotě místnosti. Potom se vmíchá do 1,5 l vody, extrahuje se methylenchloridem a čistí

se na silikagelovém sloupci směsí methylenchlorid : methanol 99:1. Po rozetření se směsí ligroin : ether 1:1 a odsátí se získá 30 g 2-benzyl-4-/2,3-epoxy-propoxy/indazolu o teplotě tání 66 až 68 °C (51 % teorie).

P ř í k l a d 13

4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimethoxy-fenyl/ethylamino]propoxy)-1-formylindolin-benzoát

2,2 g 4-/2,3-epoxy-propoxy/-1-formylindolinu a 1,8 g 2-/3,4-dimethoxy-fenyl/ethylaminu se míchá v 50 ml n-butanolu 18 hodin při teplotě místnosti, zahustí se ve vakuu a rozpustí se v etheru a 1N kyselině mléčné. Vodná fáze se zalkalizuje 2N hydroxidem sodným a extrahuje se methylenchloridem. Po sušení a odpaření zůstanou 4 g surového produktu. Tento se čistí na silikagelovém sloupci směsí methylenchlorid-methanol 95:5. Získá se 1,3 g čisté báze, která se rozpustí v 50 ml octanu a přidá se ekvivalentní množství kyseliny benzoové. Po odsátí se získá 1,3 g 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimethoxy-fenyl/ethylamino]propoxy)-1-formylindolin-benzoátu o teplotě tání 136 až 138 °C (24 % teorie).

P ř í k l a d 14

Analogickým způsobem, jak popsáno v příkladu 13, se získá:

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
a) 4-(2-hydroxy-3-[2-/4-fluorfenoxi/ethylamino]-propoxy)-1-formylindolin-benzoát z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-1-formylindolinu a 2-/4-fluorfenoxi/ethylaminu	20	121 až 123 (octan)
b) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxi/ethylamino]propoxy)-1-formylindolin-benzoát z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-1-formylindolinu a 2-/2-methoxyfenoxi/ethylaminu	19	78 až 79 (octan)
c) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxi/-N-benzyl-propylamino]propoxy)-1-formylindolin z 4-/2,3-epoxypropoxy/-1-formylindolinu a 2-/2-methoxyfenoxi/-N-benzyl-propylaminu	90	olej
d) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-benzylloxyfenoxi/-N-benzyl-ethylamino]propoxy)-1-formylindolin z 4-/2,3-epoxypropoxy/-1-formylindolinu a 2-/2-benzylloxyfenoxi/-N-benzylethylaminu	95	olej
e) 4-[2-hydroxy-3-/2-fenylethylamino/propoxy]-1-formylindolin z 4-/2,3-epoxypropoxy/-1-formylindolinu a 2-fenylethylaminu	18	121 až 123 (octan)
f) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-chlorfenoxi/ethylamino]propoxy)-1-formylindolin z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-1-formylindolinu a 2-/2-chlorfenoxi/ethylaminu	15	104 až 107 (octan)
g) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methylmerkaptofenoxi/-ethylamino]propoxy)-1-formylindolin z 4-/2,3-epoxy-propoxy/-1-formylindolinu a 2-/methylmerkaptofenoxi/ethylaminu	20	129 až 130 (methanol)

P ř í k l a d 15

Analogickým způsobem, jak popsáno v příkladu 6, se získá:

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpuštědlo)
a) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-allylfenoxy/ethyl- amino propoxy]indazol) z 4-/2,3-epoxypropoxy/indazolu a 2-/2-allylfenoxy/ethylaminu	47	125 až 126 (octan)
b) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-allyloxyfenoxy/- ethylamino]propoxy)indazol z 4-/2,3-epoxypropoxy/indazolu a 2-/2-allyloxyfenoxy/ethylaminu	45	137 až 139 (octan)

P ř í k l a d 16

4-[2-hydroxy-3-/2-fenoxy-propylamino/ppropoxy]-6-methylindol-p-chlorbenzoát

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

P ř í k l a d 17

Analogickým způsobem, jak popsáno v příkladu 16, se získá:

Označení	Výtěžek % teorie	Teplota tání °C (rozpuštědlo)
a) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/propyl- amino]propoxy)-6-methylindol z 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/-N-benzyl- propylamino]propoxy)-6-methylindolu	58	104 až 106 (octan)
b) 4-(2-hydroxy-3-[2-/5-karbamido-2-pyridoxy/- ethylamino]propoxy)-6-methylindol-di-p-chlorbenzoát z 4-(2-hydroxy-3-[2-/5-karbamido-2-pyridoxy/-N- benzylethylamino]propoxy)-6-methylindolu	10	141 až 143 (isopropanol)
c) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/ethyl- amino]propoxy)-6-methylindolbenzoát z 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-benzoyloxyfenoxy/ethyl- amino propoxy]-6-methylindolu	72	85 až 90 (methanol)

P ř í k l a d 18

4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylamino]propoxy)-6-hydroxymethylindol

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-dimethoxyfenyl/ethylamino]propoxy)-6-methoxykarbo-
nylindolu 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 methylenchloridu/methanol 9:1. Báze se vysráží etherem a odsaje se. Získá se 2,4 g 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylamino]propoxy)-6-hydroxymethylindolu o teplotě slinutí 60 °C (51 % teorie).

P ř í k l a d 19

4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol

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

Rozpuštěním v ethanolu a přidavkem éterického roztoku kyseliny solné se získá hydrochlorid o teplotě tání 157 až 159 °C.

Analogickým způsobem, jak popsáno výše se získá:

Označení	Výtěžek %	Teplota tání °C (rozpouštědlo)
a) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/-ethylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-benzylloxyfenoxy/ethylamino]propoxy)indazolu	41	137 až 139 (isopropanol)
b) 4-[2-hydroxy-3-/2-fenoxyethylamino/-propoxy]indazol z 2-benzyl-4-[2-hydroxy-3-/2-fenoxyethylamino/propoxy]indazolu	88	134 až 135 (octan)
c) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/ethylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/-ethylamino]propoxy)indazolu	82	106 až 107 (octan)
d) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/-propylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/propylamino]propoxy)indazolu	58	127 až 128 (octan)
e) 4-(2-hydroxy-3-[2-/4-pyridyl/ethylamino]-propoxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/4-pyridyl/-ethylamino]propoxy)indazolu	72	123 až 125 (octan)
f) 4-[2-hydroxy-3-/benzo[b]-1,4-dioxan-2-yl-methylamino/propoxy]indazol z 2-benzyl-4-[2-hydroxy-3/benzo[b]-1,4-dioxan-2-yl-methylamino/propoxy]indazolu	54	142 až 143 (octan)
g) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/propylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/-N-benzyl-propylamino]propoxy)indazolu	57	92 až 95 (octan)
h) 4-(2-hydroxy-3-[2-/4-acetamidofenoxy/-ethylamino]propoxy)indazol z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/4-acetamidofenoxy/-N-benzyl-ethylamino]propoxy)indazolu	49	130 až 133 (ethanol) (voda)

pokračování

Označení	Výtěžek %	Teplota tání °C (rozpuštědlo)
i) 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-ethylendioxyfenyl/-ethylamino]propoxy)indazol Z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-ethylendioxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazolu	59	125 až 126 (octan)
j) 4-(2-hydroxy-3-[2-/3-ethoxy-4-methoxyfenyl/-ethylamino]propoxy)indazol Z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3-ethoxy-4-methoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazolu	73	118 až 119 (octan)
k) 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4,5-trimethoxyfenyl/-ethylamino]propoxy)indazol Z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4,5-trimethoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazolu	63	171 až 172 (octan)
l) 4-(2-hydroxy-3-[2-/4-hydroxy-3-methoxyfenyl/-ethylamino]propoxy)indazol Z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-/2-/4-benzyloxy-3-methoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazolu	57	139 až 141 (isopropanol) (octan)
m) 4-(2-hydroxy-3-[2-/4-butoxy-3-hydroxyfenyl/-ethylamino]propoxy)indazol Z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3-benzyloxy-4-butoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazolu	55	94 až 97 (octan)
n) 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dihydroxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazolacetát Z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dibenzyloxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazolu	46	160 až 162 (ethanol)
o) 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-pyridoxy/ethylamino]propoxy)indazol Z 2-benzyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-pyridoxy/-ethylamino]propoxy)indazolu	52	113 až 115 (octan)

P ř í k l a d 20

1-pivaloyl-4-(2-pivaloyloxy-3-[2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol-hydrochlorid

Směs 4,2 g 4-(2-hydroxy-3-[2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol-hydrochloridu, 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 21

4-(2-pivaloyloxy-3-[2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol

4,0 g 1-pivaloyl-4-(2-pivaloyloxy-3-[2-/3,4-dimethoxyfenyl/ethylamino]propoxy)indazol-hydrochloridu se zahřívá 2,5 hodiny pod zpětným chladičem se 150 ml isopropylaminu. Zahustí se, rozpustí se v etheru, třepá se s 1N hydroxidem sodným, a organická fáze se čistí chromatograficky na silikagelovém sloupci (eluens; methylenchlorid:octan 1:1). Získá se 2,7 g žádané sloučeniny jako olej (85 % teorie).

P ř í k l a d 22

4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxypopylamino]propoxy)-1-formylindolin-benzoát

6,7 g 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxypopylamino]propoxy)-1-formylindolinu se hydrogenuje ve 250 ml methanolu a 20 ml triethylaminu při teplotě místnosti a 0,1 MPa tlaku vodíku za použití 2 g 10% paládía 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-methoxyfenoxypopylamino]propoxy)-1-formylindolin-benzoátu o teplotě tání 131 až 133 °C (31 % teorie).

P ř í k l a d 23

Analogickým způsobem jak popsáno v příkladu 36, se získá:

Označení	Výtěžek %	Teplota tání °C (rozpuštědlo)
4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxypopylamino]propoxy)-1-formylindolin-acetát	41	171 až 173 (octan)
4-(2-hydroxy-3-[2-/2-benzyloxyfenoxypopylamino]propoxy)-1-formylindolinu		

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

4-/2,3-epoxy-propoxy/-1-formylindolin

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

62 g 2-benzyloxy-6-nitrofenylethanolu 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 získají 74 g 2-/2-benzyloxy/-6-nitrofenylethylesteru kyseliny p-toluensulfonové o teplotě tání 96 až 98 °C (86 % teorie, vztaženo na 2-benzyloxy-6-nitrotoluen).

74 g 2-/2-benzyloxy-6-nitrofenyl/ethylesteru kyseliny p-toluensulfonové se rozpustí ve 2 l ethylenglykolmonomethylesteru, přidá se 5 g 10% paládía 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 methylátu sodného. Po míchání přes noc se zahustí a zbytek se rozpustí ve vodě a octanu. Z octanového zbytku se získá po rozetřetí s isopropylalkoholem a odsátím 15,8 g 4-/2,3-epoxy-propoxy/-1-formylindolinu o teplotě tání 88 až 89 °C (42 % teorie).

P ř í k l a d 24

Byly připraveny tablety:

Každá obsahuje 10 mg 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxy-fenoxy/ethylamino]propoxy)-7-methyl-2-benzimidazolinonhydrochloridu. Tablety byly připraveny podle následujícího složení:

4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/ethylamino]-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.

Způsobem podle vynálezu se připraví:

4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/propylamino]propoxy)-7-methyl-2-benzimidazolinon-hydrochlorid, t. t. 228 až 230 °C,

4-[2-hydroxy-3-/3,4-dimethoxyfenethylamino/propoxy]-7-methyl-2-benzimidazolinon-hydrochlorid, t. t. 204 až 206 °C.

4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/ethylamino]propoxy)-7-methyl-2-benzimidazolinon-hydrochlorid, t. t. 262 až 263 °C,

6,7-dimethyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methylfenoxy/ethylamino]propoxy)-2-benzimidazolinon-hydrochlorid, t. t. 273 až 274 °C,

4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/ethylamino]-propoxy)-7-methyl-2-benzimidazolinon-hydrochlorid, t. t. 202 až 203 °C.

4-[2-hydroxy-3-/2-fenoxyethylamino/propoxy]-7-methyl-2-benzimidazolinonhydrochlorid, t. t. 231 až 233 °C,

4-[2-hydroxy-3-/2-fenoxyethylamino/propoxy]-6-methyl-2-benzimidazolinonhydrochlorid, t. t. 250 až 252 °C,

4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/ethylamino]propoxy)-6-methyl-2-benzimidazolinon-hydrochlorid, t. t. 213 až 215 °C,

4-[2-hydroxy-3-/3,4-dimethoxyfenethylamino/propoxy]-6-methyl-2-benzimidazolinon-hydrochlorid, t. t. 260 až 262 °C,

4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/propylamino]propoxy)-7-methyl-benzimidazol-hydrochlorid, t. t. 103 až 105 °C,

4-[2-hydroxy-3-/3,4-dimethoxyfenethylamino/propoxy]benzimidazolhydrochlorid, t. t. 255 až 256 °C,

4-[2-hydroxy-3-/3,4-dimethoxyfenethylamino propoxy]-7-methyl-benzimidazolhydrochlorid, t. t. 254 až 256 °C,

4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/ethylamino]propoxy)-7-methyl-benzimidazolhydrochlorid, t. t. 229 až 231 °C,

6,7-dimethyl-4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methylfenoxy/ethylamino]propoxy)benzimidazolhydrochlorid, t. t. 106 až 109 °C,

4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/ethylamino]propoxy)-7-methylbenzimidazolhydrochlorid, t. t. 219 až 221 °C,

4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/ethylamino]propoxy)benzimidazol-hydrochlorid, t. t. 115 až 118 °C,

4-[2-hydroxy-3-benzo[b]-1,4-dioxan-2-ylmethylamino/propoxy]-benzimidazol-hydrochlorid, t. t. 105 až 107 °C,

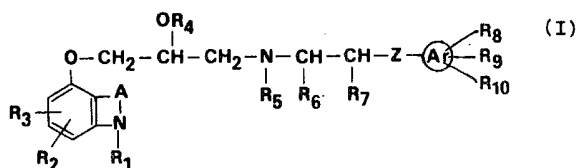
4-[2-hydroxy-3-benzo[b]-1,4-dioxan-2-yl-methylamino/propoxy]benzimidazol-hydrochlorid, t. t. 105 až 107 °C,

4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/propylamino]propoxy)benzimidazol-hydrochlorid, t. t. 115 až 118 °C,

4-[2-hydroxy-3-/3,4-dimethoxyfenethylamino/propoxy]-2,7-dimethylbenzimidazol-hydrochlorid, t. t. 167 až 169 °C,
 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-propoxyfenoxy/ethylamino] propoxy)-2,7-dimethyl-benzimidazolhydrochlorid, t. t. 143 až 145 °C,
 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxy-4-methylfenoxy/ethylamino] propoxy)-2,7-dimethylbenzimidazolhydrochlorid, t. t. 165 až 167 °C,
 4-[2-hydroxy-3-/3,4-dimethoxyfenethylamino/propoxy] benzotriazolhydrochlorid, t. t. 123 až 124 °C,
 4-[2-hydroxy-3-/3,4-dimethoxyfenethylamino/propoxy]-7-methyl-benzotriazol-hydrochlorid, t. t. 184 až 186 °C,
 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/ethylamino] propoxy) benzotriazolhydrochlorid, t. t. 113 až 115 °C,
 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/ethylamino] propoxy)-7-methyl-benzotriazol-hydrochlorid, t. t. 109 až 111 °C,
 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/ethylamino] propoxy) benzotriazol-hydrochlorid, t. t. 200 až 203 °C,
 4-[2-hydroxy-3-/2-methoxyfenethylamino/propoxy] benzotriazolhydrochlorid, t. t. 82 až 85 °C,
 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-allyloxyfenoxy/propylamino] propoxy) benzotriazol-hydrochlorid, t. t. 143 až 145 °C,
 4-[2-hydroxy-3-/3,4-dimethoxyfenethylamino/propoxy -2-benzimidazolinthion-hydrochlorid, t. t. 108 až 110 °C,
 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-methoxyfenoxy/propylamino] propoxy)-7-methyl-2-benzimidazolinthion-benzoát, t. t. 169 až 170 °C,
 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/ethylamino] propoxy)-6,7-cyklopenteno-2-benzimidazolinon-hydrochlorid, t. t. 145 až 155 °C,
 4-(3-[2-/3,4-dimethoxyfenyl/-ethylamino]-2-hydroxypropoxy)-6,7-cyklopenteno-2-benzimidazolinon-hydrochlorid, t. t. 193 až 195 °C,
 4-[2-hydroxy-3-/2-fenoxypopylamino/propoxy]-6,7-cyklopenteno-2-benzimidazolinon-hydrochlorid, t. t. 261 až 263 °C,
 4-(2-hydroxy-3-[2-/2-hydroxyfenoxy/ethylamino] propoxy)-6,7-cyklopenteno-benzimidazol, t. t. 182 až 183 °C,
 4-(2-hydroxy-3-[1-/3,4-dimethoxyfenyl/propyl-2-amino] propoxy) indazol, t. t. 113 až 115 °C,
 4-(2-hydroxy-3-[3-/3,4-dimethoxyfenyl/propylamino] propoxy) indazol-benzoát, t. t. 131 až 134 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

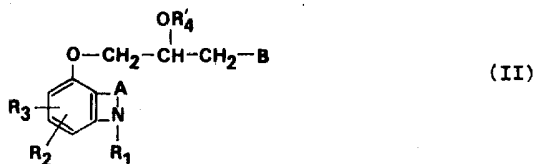
Způsob přípravy heterocyklických oxypropanolaminových derivátů obecného vzorce I



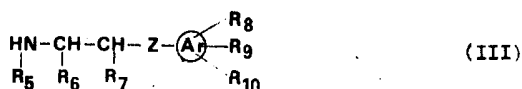
kde

- 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, methoxykarbonylovou skupinu 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, methylenovou 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 s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzyloxy skupinu, allyloxy skupinu, alkylothioskupinu 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_1-Y_1 , ve které X_1 představuje methylenový nebo $-NR_{11}$ -zbytek, přičemž R_{11} značí vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a Y_1 představuje methylenový zbytek nebo skupinu $>C=Q$, přičemž Q značí kyslík nebo síru, nebo
 skupinu $X_2=Y_2$, ve které X_2 a Y_2 mohou být stejné nebo rozdílné a značí atom dusíku nebo $-CR_{12}-$ skupinu, přičemž R_{12} představuje vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo methoxykarbonylovou skupinu, přičemž pro případ, že $X_2=Y_2$ představuje $-CH=N-$ skupinu a R_1 alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu, může být tato umístěna vzhledem ke schopnosti tautomerie indazolů také na atom dusíku pro Y_2 , s pravidlem, že Y_1 nebo Y_2 je spojen se zbytkem $N-R_1$ obecného vzorce I, přičemž pro případ, že Q znamená atom kyslíku nebo $X_2=Y_2$ znamená $-CR_{12}=CR_{12}-$ skupinu a Z valenční vazbu, nebo pro případ, že X_1-Y_1 představuje $-NR_{11}-C=O$ -skupinu, a Z atom kyslíku nebo valenční vazbu, nemohou být buď oba zbytky R_2 a R_3 současně atom vodíku nebo R_7 a R_8 musí dohromady tvořit $-CH_2-O-$ můstek, a jejich farmakologicky vhodných solí, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde R_1 , R_2 , R_3 a A mají výše uvedený význam, B představuje reaktivní skupinu a R_4 má výše udaný význam pro R_4 nebo dohromady s B znamená valenční vazbu, se sloučeninou obecného vzorce III



kde R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , Z a Ar mají výše uvedený význam

a popřípadě 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 výše 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 popřípadě přemění na farmakologicky vhodné soli.