



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200213

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 231/56

(22) Přihlášeno 29 04 77
(21) (PV 2840-77)
(32)(31)(33) Právo přednosti
od 30 04 76 (P 26 19 165.1)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 30 11 79

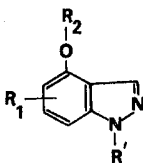
(45) Vydáno 15 06 83

(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

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,

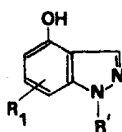
R₂ benzyl nebo skupinu $-\text{CH}_2\underset{\text{Y}}{\text{CH}}\text{CH}_2-\text{X}$,

ve které X znamená halogen nebo sulfonátový zbytek a Y hydroxylovou skupinu nebo X a Y představují společně atom kyslíku.

Bylo zjištěno, že nové sloučeniny obecného vzorce I představují cenné meziprodukty pro přípravu prospěšných, farmakologicky účinných látek. Jednoduchými reakcemi sloučenin obecného vzorce I, kde R₂ představuje skupinu $\text{CH}_2\underset{\text{Y}}{\text{CH}}\text{CH}_2-\text{X}$, s nízkými alkylaminy, jako isopropyl-

aminem a terc.butylaminem, se mohou získat 3-indazolyl-(4)-oxy-propanol-(2)-aminy, které jsou vhodné jako inhibitory adrenoergických beta-receptorů k léčení nebo prevenci 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 4-hydroxy-indazol obecného vzorce II.



(II)

ve kterém mají R_1 a R' výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III,



(III)

ve kterém

R_2 má výše uvedený význam a

Z představuje halogen nebo sulfonátový zbytek,

příčemž se sloučeniny vzorce I, kde $R_2 = 2,3$ -epoxy-propylskupina a R_1 a R' mají výše uvedený význam, popřípadě přemění adicí silné kyseliny na příslušné 3-X, 2-OH-propoxy sloučeniny, kde X má výše uvedený význam.

Reakce se s výhodou provádí v organickém rozpouštědle inertním za zvolených podmínek za přídavku zásady při teplotě místnosti nebo zahříváním. Jako rozpouštědla jsou vhodná za účelem získání acylové skupiny R' aprotická, jako dimethylformamid a dimethylsulfoxid, jako zásady přicházejí v úvahu hydridy sodný, avšak také uhličitany alkalického kovu.

Jako sloučeniny vzorce III přicházejí v úvahu estery 2,3-epoxypropanolu s halogenovodíkovými kyselinami, jako epichlorhydrin a epibromhydrin, avšak také se sulfonovými kyselinami, jako s kyselinou methansulfonovou a p-toluensulfonovou.

Sloučeniny vzorce II, ve kterých R' znamená acetylovou nebo benzoylovou skupinu, která chrání dusíky indazolu před alkylací, jsou nové. Jejich příprava se provádí tím způsobem, že se sloučenina obecného vzorce IV,



(IV)

ve kterém

R_1 má výše uvedený význam,

R_2 znamená benzylovou skupinu a

R' znamená acetylovou nebo benzoylovou skupinu,

nitrosuje, cyklizuje a potom se odštěpí benzylová skupina.

Podle tohoto způsobu se 3-acylamino-2-methylfenylbenzylether obecného vzorce IV nitrosuje, například isoamylnitritem 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.

Syntéza indazolu je popsána v SRN patentu 2 155 545.

Dodatečná přeměna sloučenin vzorce I na jiné sloučeniny vzorce I se může provádět podle známých metod. 4-(2,3-epoxypropoxy)indazoly se mohou převést adicí silných kyselin na

reaktivní sloučeniny vzorce I, kde X je halogen nebo sulfonátový zbytek a Y hydroxylová skupina, nebo naopak se získají z posledně jmenovaných sloučenin odštěpením kyseliny za použití silné zásady epoxidy.

Dále se mohou získat sloučeniny vzorce I, ve kterých reaktivní zbytek X představuje methansulfonyloxy- nebo také p-toluensulfonyloxy skupinu, reakcí 4-(2,3-dihydroxypropoxy)-indazolu s chloridem kyseliny methansulfonové nebo p-toluensulfonové za přítomnosti terciárního aminu. Jako rozpouštědla jsou vhodná inertní organická rozpouštědla, jako například toluen, ether, tetrahydrofuran, jako terciární aminy přicházejí v úvahu například triethylamin, N-ethyl-diisopropylamin, avšak také pyridin, přičemž poslední může také fungovat jako rozpouštědlo. Výhodná teplota pro tyto reakce je v rozmezí -30°C a teploty místnosti.

Použité 4-(2,3-dihydroxypropoxy)indazoly se získají hydrolýzou příslušných acetonidů, které jsou přístupné reakcí sloučenin vzorce II s glycerinacetonid-p-toluensulfonátem.

Rovněž je možné ze sloučenin obecného vzorce I, kde R' znamená acetylovou nebo benzoylevou 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-(2,3-epoxypropoxy)indazol

K 17 g 1-acetyl-4-hydroxy-indazolu, rozpuštěného ve 200 ml absolutního dimethylsulfoxidu, se přidá za míchání 5 g suspenze hydridu sodného (55 až 60 % v parafinu) a po ukončení vývinu vodíku 30 g 2,3-epoxypropylesteru kyseliny p-toluensulfonové v 10 g částech. Zahřívá se ještě 2 hodiny na 60°C , nalije se do 2 litrů vody, okyselí se kyselinou octovou a extrahuje se methylenchloridem.

Extrakt se promyje vodou, po sušení síranem sodným se přidá bělicí hlinka a ve vakuu se zahustí do sucha. Zbytek se roztírá při -40°C se 100 až 200 ml methanolu, odsaje se a promyje methanolem. Výtěžek: 12,5 g bezbarvých krystalů, t. t. 83°C .

P ř í k l a d 2

1-Acetyl-4-(2,3-epoxypropoxy)-6-methylindazol

19 g 1-acetyl-4-hydroxy-6-methylindazolu, 16,4 g epibromhydrinu a 16,6 g uhlíčitanu draselného se míchá 20 hodin při 60°C ve 100 ml dimethylformamidu. Nalije se na vodu, extrahuje se methylenchloridem, extrakt se upraví po sušení síranem sodným bělicí hlinkou a zahustí se ve vakuu do sucha. Po rozpuštění ve 100 ml methanolu krystaluje produkt: 11,0 g bezbarvých krystalů, t. t. 105 až 107°C .

Analogickým postupem se získá:

- a) 1-acetyl-4-(2,3-epoxypropoxy)-5-methylindazol, t. t. 75 až 76°C ;
- b) 1-acetyl-4-(2,3-epoxypropoxy)-7-methylindazol, t. t. 108 až 109°C ;
- c) 1-acetyl-4-(2,3-epoxypropoxy)-6-ethylindazol, t. t. 77 až 78°C .

P ř í k l a d 3

4-(2,3-Epoxypropoxy)indazol

1-Acetyl-4-(2,3-epoxypropoxy)indazol se míchá 4 hodiny ve směsi methylenchlorid-kapalný amoniak (chlazení suchým ledem). Zahuštěním ve vakuu se získá nahnědlý olej, který je pro další reakci dostatečně čistý. Rozmícháním s vodou se získá béžový produkt o t. t. cca 60 °C (po tavení opět pevný, s t. t.₂ > 260 °C).

P ř í k l a d 4

4-(2,3-Epoxypropoxy)-6-methylindazol

18 g 1-acetyl-4-(2,3-epoxypropoxy)-6-methylindazolu se míchá 8 hodin ve 200 ml methylenchloridu a 100 ml kapalného amoniaku. Zahustí se do sucha a ke zbytku se přidá voda. Výtěžek: 14,5 g bezbarvých krystalů, t. t. 123 až 125 °C.

Po překrystalování z methylenchloridu (po ochlazení na -80 °C) t. t. 138 až 139 °C, avšak látka při pomalejším zahřívání taje při nižší teplotě.

Analogickým způsobem se získá:

4-(2,3-epoxypropoxy)-5-methylindazol, t. t. 76 až 78 °C.

P ř í k l a d 5

4-(3-Chlor-2-hydroxypropoxy)-6-methylindazol

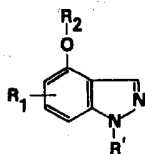
Roztok 2,7 g 4-(2,3-epoxypropoxy)-6-methylindazolu v 10 ml ledové kyseliny octové se vnese za míchání do 10 ml ledové kyseliny octové, nasycené při teplotě místnosti se nalije do 300 ml vody a neutralizuje se kyselým uhlíkatým sodným, přičemž se oddělí viskózní olej, který po delším míchání nebo roztírání s toluenem ztuhne. Z toluenu se za použití bělicí hlínky získají bezbarvé jehlice, t. t. 171 až 172 °C.

Analogicky se mohou připravit reakcí příslušných 4-hydroxy-indazolů s benzylchloridem následující sloučeniny:

- a) 1-acetyl-4-benzyloxyindazol: t. t. 97 °C;
- b) 1-acetyl-4-benzyloxy-6-methylindazol: t. t. 91 až 93 °C;
- c) 1-acetyl-4-benzyloxy-5-methylindazol: t. t. 108 až 109 °C;
- d) 1-acetyl-4-benzyloxy-7-methylindazol: t. t. 90 až 92 °C;
- e) 1-acetyl-4-benzyloxy-6-ethylindazol: t. t. 109,5 až 110,5 °C;
- f) 4-benzyloxy-6-methylindazol: t. t. 105 až 107 °C;
- g) 4-benzyloxy-5-methylindazol: t. t. 94 až 95 °C;
- h) 4-benzyloxy-7-methylindazol: t. t. 175 až 177 °C;
- i) 4-benzyloxyindazol;
- j) 4-benzyloxy-6-ethylindazol.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy indazolových derivátů obecného vzorce I,

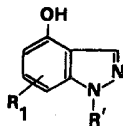


(I)

ve kterém znamená

- R_1 vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R' vodík nebo acetylovou skupinu nebo benzoylovou skupinu,
 R_2 benzyl nebo skupinu $-\text{CH}_2\underset{\text{Y}}{\text{CH}}\text{CH}_2-\text{X}$,

ve které X znamená halogen nebo sulfonátový zbytek a Y hydroxylovou skupinu nebo X a Y představují společně atom kyslíku,
 vyznačený tím, že se 4-hydroxy-indazol obecného vzorce II,



(II)

ve kterém mají R_1 a R' výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III,



(III)

ve kterém

- R_2 má výše uvedený význam a
 Z představuje halogen nebo sulfonátový zbytek,
 přičemž se sloučeniny vzorce I, kde $R_2 = 2,3\text{-epoxypropyl}$ skupina a R_1 a R' mají výše uvedený význam, popřípadě přemění adicí silné kyseliny na příslušné 3-X, 2-OH-propoxy sloučeniny, kde X má výše uvedený význam.