



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 307/80
C 07 D 307/86



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

628 338

⑳ Gesuchsnummer: 9978/76

⑦③ Inhaber:
Kakenyaku Kako Co., Ltd., Chuo-ku/Tokyo (JP)

㉒ Anmeldungsdatum: 05.08.1976

③⑩ Priorität(en): 20.10.1975 JP 50-126534
01.01.1976 JP 51-351
21.01.1976 JP 51-6074
21.01.1976 JP 51-6075

⑦② Erfinder:
Kiyoshi Ito, Otsu-shi/Shiga-ken (JP)
Mitsuo Hayashida, Kyoto-shi/Kyoto-fu (JP)
Teruo Nakanishi, Kyoto-shi/Kyoto-fu (JP)
Kazuhiko Kimura, Otsu-shi/Shiga-ken (JP)
Michiko Nagahara, Yasu-gun/Shiga-ken (JP)
Masahiko Ikemoto, Koga-gun/Shiga-ken (JP)

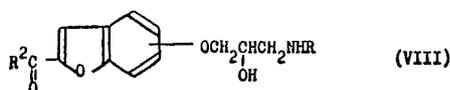
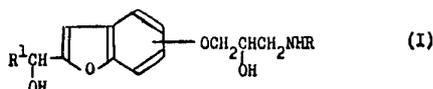
㉔ Patent erteilt: 26.02.1982

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 26.02.1982

⑦④ Vertreter:
Ritscher & Seifert, Zürich

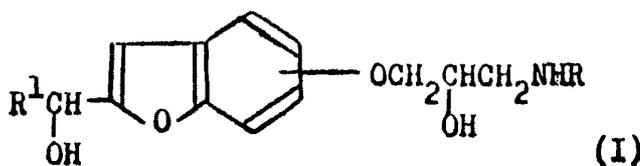
⑤④ Verfahren zur Herstellung von Benzofuranderivaten.

⑤⑦ Neue, therapeutisch brauchbare Benzofuranderivate der Formel (I) oder die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze hiervon werden hergestellt, indem man ein Benzofuranderivat der Formel (VIII) als solches oder als Salz reduziert und gegebenenfalls nachträglich das gewünschte Säureadditionssalz bildet. Die Bedeutung der Symbole ergibt sich aus Anspruch 1. Benzofuranderivate der Formel (VIII), in der R² eine niedrige Alkoxygruppe bedeutet, ergeben Benzofuranderivate der Formel (I), in der R¹ Wasserstoff ist.

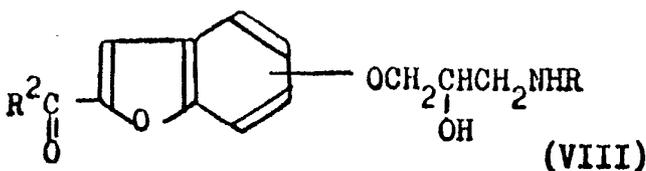


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Benzofuranderivaten der Formel (I)



worin R¹ ein Wasserstoffatom, eine niedrige Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, R eine niedrige Alkylgruppe ist und die substituierte Propoxygruppe in der 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung des Benzofuranrings steht, oder der pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze hiervon, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Benzofuranderivat der Formel (VIII)



worin R² eine niedrige Alkylgruppe, eine niedrige Alkoxygruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, R die zuvor gegebene Bedeutung besitzt und die substituierte Propoxygruppe in der 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung des Benzofuranrings steht, oder sein Säureadditionssalz reduziert, wobei ein Benzofuranderivat der Formel (VIII), worin R² eine niedrige Alkoxygruppe bedeutet, ein Benzofuranderivat der Formel (I) ergibt, worin R¹ ein Wasserstoffatom bedeutet.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R² eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R² eine Methylgruppe bedeutet.

4. Verfahren nach Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass R² eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet.

5. Nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 hergestelltes Benzofuranderivat der Formel (I) oder Säureadditionssalz dieser Verbindung.

6. Benzofuranderivat nach Patentanspruch 5, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 2.

7. Benzofuranderivat nach Patentanspruch 5, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 3.

8. Benzofuranderivat nach Patentanspruch 5, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 4.

Zur Behandlung von Krankheiten des Kreislaufsystems oder des peripheren Nervensystems gibt es viele Arzneimittel. Trotzdem besteht Bedarf für die Entwicklung weiterer, verbesserter Medikamente.

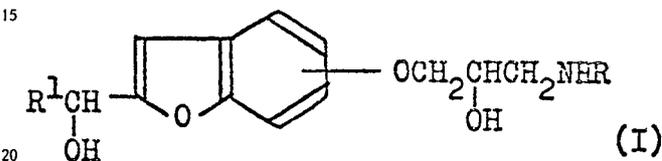
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Herstellung neuer Verbindungen, die zur Behandlung und Verhütung von Krankheiten des Kreislaufsystems oder des peripheren Nervensystems geeignet sind. Überraschenderweise wurde gefunden, dass neue Benzofuranderivate der in Patentanspruch 1 angegebenen Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze überlegene pharmakologische Aktivitäten bieten und therapeutisch für die Verhütung und Behandlung von Krankheiten des Kreislaufsystems oder des periphe-

ren Nervensystems, insbesondere für Herzkrankheiten, Hypertonie und Hyperthyreose verwendet werden können.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der neuen Benzofuranderivate (I) und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze ist gekennzeichnet durch die in Patentanspruch 1 genannten Merkmale.

Die Benzofuranderivate der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze bieten überlegene β -adrenergische Blockierungsaktivität und lokale anästhetische Aktivität und sind für die Verhütung und Behandlung von Herzkrankheiten, Hypertonie und Hyperthyreose nützlich.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen sind Benzofuranderivate der Formel (I)



worin R¹ ein Wasserstoffatom, eine niedrige Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, R eine niedrige Alkylgruppe bedeutet und die substituierte Propoxygruppe in den 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Stellungen des Benzofuranrings steht, und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.

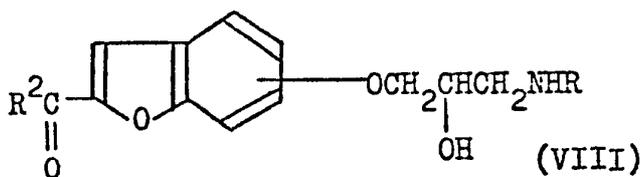
Geeignete Beispiele von niedrigen Alkylgruppen für die Gruppe R¹ in der Formel (I) sind geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl und tert.-Butyl. Geeignete Beispiele von niedrigen Alkylgruppen, die durch R dargestellt werden, sind geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl und tert.-Butyl. Von diesen sind verzweigte Alkylgruppen mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Isopropyl, Isobutyl, sek.-Butyl und tert.-Butyl, besonders bevorzugt.

Geeignete Beispiele von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen der Benzofuranderivate (I) sind anorganische Säureadditionssalze, wie Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate und Nitrate, und organische Säureadditionssalze, wie Acetate, Oxalate, Succinate, Malate, Maleate, Tartrate und Tannate.

Die Verbindungen (I) und ihre Salze bieten bessere β -adrenergische Blockierungsaktivitäten und lokale Anästhesieaktivitäten, jedoch niedrigere Toxizitäten, als bekannte Verbindungen, die die gleichen pharmakologischen Aktivitäten besitzen. Sie sind somit nützliche Arzneimittel für die Verhütung und Behandlung von Krankheiten des Kreislaufsystems oder des peripheren Nervensystems, insbesondere von Herzkrankheiten, wie Herzarrhythmie und Angina pectoris, Hypertonie und Hyperthyreose.

Wegen ihrer pharmakologischen Aktivität sind besonders bevorzugte Verbindungen (I) solche, worin R¹ eine Methylgruppe und R eine verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, z. B. 2-(1-Hydroxyäthyl)-7-(2-hydroxy-3-sec.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-(1-Hydroxyäthyl)-7-(2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-(1-Hydroxyäthyl)-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran, 2-(1-Hydroxyäthyl)-6-(2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-(1-Hydroxyäthyl)-5-(2-hydroxy-3-sec.-butylaminopropoxy)-benzofuran und 2-(1-Hydroxyäthyl)-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran. Von diesen sind am meisten bevorzugten Verbindungen 2-(1-Hydroxyäthyl)-7-(2-hydroxy-3-sec.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-(1-Hydroxyäthyl)-7-(2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropoxy)-benzofuran und 2-(1-Hydroxyäthyl)-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran.

Die als Ausgangsstoffe des erfindungsgemässen Verfahrens verwendeten Benzofuranderivate haben die Formel (VIII)



Sie können als solche oder in Form von Säureadditionssalzen eingesetzt werden. In Formel (VIII) bedeutet R² eine niedrige Alkylgruppe, eine niedrige Alkoxygruppe oder eine Phenylgruppe, R hat die zuvor gegebene Bedeutung und die substituierte Propoxygruppe steht in der 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung des Benzofuranrings.

Bei den Benzofuranderivaten (VIII) sind geeignete Beispiele von niedrigen Alkylgruppen für die Gruppe R² geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl und tert.-Butyl. Geeignete Beispiele von niedrigen Alkoxygruppen sind geradkettige oder verzweigt-kettige Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy und tert.-Butoxy.

Beispiele von Benzofuranderivaten (VIII) sind z. B. 2-Acetyl-7-(2-hydroxy-3-sec.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-Acetyl-7-(2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-Acetyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran, 2-Acetyl-6-(2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-Acetyl-5-(2-hydroxy-3-sec.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-Acetyl-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran, 2-Acetyl-3-(2-hydroxy-3-sec.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-Propionyl-7-(2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-n-Butyryl-7-(2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-Isobutyryl-4-(2-hydroxy-3-sec.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-n-Valeryl-7-(2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-Isovaleryl-7-(2-hydroxy-3-sec.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-Pivaloyl-4-(2-hydroxy-3-sec.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-Methoxycarbonyl-7-(2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-Methoxycarbonyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran, 2-n-Butoxycarbonyl-4-(3-hydroxy-3-tert.-butylaminopropoxy)-benzofuran, 2-Benzoyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran, 2-Benzoyl-4-(2-hydroxy-3-sec.-butylaminopropoxy)-benzofuran. Von diesen sind Benzofuranderivate (VIII), worin R² eine Methylgruppe bedeutet, besonders bevorzugt.

Beispiele von Säureadditionssalzen der Benzofuranderivate (VIII) sind anorganische Säureadditionssalze, wie Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate und Nitrate, und organische Säureadditionssalze, wie Acetate, Oxalate, Succinate, Malate, Maleate, Tartrate und Tannate. Diese Säureadditionssalze können leicht nach einem üblichen Verfahren, z. B. durch Umsetzung eines Benzofuranderivats (III) mit der entsprechenden Säure in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, hergestellt werden.

Die Reduktion eines Benzofuranderivats (VIII) kann nach einem üblichen Reduktionsverfahren durchgeführt werden. Die folgenden Reduktionsverfahren werden bevorzugt verwendet.

Bei dem ersten Reduktionsverfahren wird ein Reduktionsmittel, wie Lithium-aluminiumhydrid, Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Diboran, verwendet. Als Reaktionslösungsmittel werden üblicherweise Methanol, Äthanol, Dioxan, Tetrahydrofuran und ihre Gemische verwendet. Die Reduktion wird üblicherweise bei einer Temperatur von 5 bis 50 °C während einer Zeit von 10 bis 180 Minuten durchgeführt.

Bei dem zweiten Reduktionsverfahren wird als Reduktionsmittel ein Metall, wie Natriumäthylat oder Aluminiumalkylat, verwendet. Geeignete Beispiele von Aluminiumalkylaten sind Aluminiumäthylat, Aluminiumisopropylat und Aluminium-tert.-butylat. Als Reaktionslösungsmittel wird üblicherweise ein Alkohol, wie Äthanol, Isopropanol, tert.-Butanol, ein Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol, Xylol, verwendet. Die Reduktion wird üblicherweise bei einer Temperatur von 25 bis 130 °C während einer Zeit von 30 Minuten bis 5 Stunden durchgeführt.

Das dritte Reduktionsverfahren ist ein katalytisches Reduktionsverfahren. Als Katalysator kann man irgendeinen Katalysator, wie Raney-Nickel oder Palladium-auf-Kohle, verwenden. Als Reaktionslösungsmittel kann man üblicherweise Methanol, Äthanol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Cyclohexan, Wasser oder ihre Gemische verwenden. Die Reduktion wird im allgemeinen bei Normaldruck oder erhöhtem Druck bei einer Temperatur von 15 bis 30 °C und einer Zeit von 30 Minuten bis 20 Stunden durchgeführt.

Bei dem vierten Reduktionsverfahren wird eine aromatische Aldehyd-Keton-Reductase verwendet, die häufig vorkommt, z. B. in Mikroorganismen und Organen, wie der Leber, den Nieren, dem Blut und dem Darmtrakt von Tieren, wie Kaninchen, Hamstern, Mäusen und Ratten. Die Reduktion kann durchgeführt werden, indem man ein Benzofuranderivat (VIII) mit der aromatischen Aldehyd-Keton-Reductase und, gegebenenfalls, ihrem Coenzym in an sich bekannter Weise inkubiert. Die Inkubation wird üblicherweise in wässrigem Medium bei einem pH-Wert von 5 bis 9, bevorzugt 6,5 bis 7,5, bei einer Temperatur von 5 bis 50 °C durchgeführt.

Zusätzlich zu den oben beschriebenen, bekannten Reduktionsverfahren kann die Reduktion eines Benzofuranderivats (VIII) durchgeführt werden, indem man seine alkalische Lösung stehenlässt. Geeignete Beispiele von alkalischen Reagentien sind Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid.

Bei dem obigen Reduktionsverfahren ergibt ein Benzofuranderivat (VIII), worin R² eine niedrige Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe bedeutet, ein Benzofuranderivat (I), worin R¹ die entsprechende niedrige Alkylgruppe oder Phenylgruppe bedeutet, und ein Benzofuranderivat (VIII), worin R² eine niedrige Alkoxygruppe bedeutet, ergibt ein Benzofuranderivat (I), worin R¹ ein Wasserstoffatom bedeutet.

Das als Ausgangsmaterial verwendete Benzofuranderivat (VIII) kann leicht nach einer Vielzahl von Verfahren hergestellt werden, z. B. nach Verfahren, die in der US-PS 3 853 923 beschrieben sind. Das Benzofuranderivat (VIII) kann durch Umsetzung eines entsprechenden Benzofuranderivats (VII) mit einem entsprechenden primären Amin (VI) oder durch Umsetzung eines Benzofuranderivats (IV) mit einem Propanolderivat (III) der nachfolgend angegebenen Formeln hergestellt werden.

Wenn die nach den oben beschriebenen Verfahren hergestellten Benzofuranderivate (I) freie Basen sind, können sie leicht in ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze in an sich bekannter Weise überführt werden, z. B. durch Behandlung der freien Base mit einer Säure und, gegebenenfalls, in Anwesenheit eines geeigneten organischen Lösungsmittels, wie Methanol oder Äthanol. Beispielen von Säuren, die verwendet werden können, sind anorganische Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Salpetersäure, und organische Säuren, wie Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Apfelsäure, Weinsäure und Tanninsäure.

Die Benzofuranderivate (I) besitzen 1 bis 4 asymmetrische Kohlenstoffatome, und eine Vielzahl von Stereoisomeren kann auftreten. Gegenstand der Erfindung sind alle Stereoisomeren und ihre Gemische.

Die Benzofuranderivate (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze sind neue Verbindungen

und besitzen überlegene pharmakologische Aktivitäten. Beispielsweise verbessern die Benzofuranderivate (I) das Elektrokardiogramm bei Hypoxie oder Isoproterenolbelastung und unterdrücken die isoproterenol-induzierte Erhöhung bei der myocardinalen Kontraktionskraft und der Herzrate und erniedrigen den Blutdruck. Daraus folgt, dass sie überlegene β -adrenergische Blockierungsaktivitäten besitzen. Die Benzofuranderivate (I) besitzen auch niedrigere Toxizitäten als die üblichen β -adrenergischen Blockierungsmittel. Die Benzofuranderivate (I) sind somit für die Verhütung und Behandlung von Krankheiten, wie Herzkrankheiten, z. B. Herzarrhythmie und Angina pectoris, Hypertonie und Hyperthyreose, nützlich.

Die überlegenen pharmakologischen Aktivitäten der neuen Verbindungen (I) werden erreicht, wenn sie in einer Dosis von etwa 10 bis etwa 200 mg/Tag verabreicht werden. Als Verabreichungsverfahren kann man irgendwelche bekannten Verfahren, wie die orale Verabreichung, die hyperdermische Injektion oder die intravenöse Injektion, verwenden.

Die Verbindungen (I) können in einer Vielzahl von Zubereitungsformen vorliegen, wie als Tabletten, Kapseln, Pulver, Granulate oder Injektionen. Die Zubereitungen können nach an sich bekannten Verfahren unter Verwendung üblicher Trägerstoffe oder Verdünnungsmittel hergestellt werden. Beispiele solcher Träger sind Bindemittel, feste Verdünnungsmittel, flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe u. ä., wie Stärke, Lactose, mikrokristalline Cellulose, Zucker, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid, Talk, Wasser für die Injektion und normale Salzlösung.

Die zur Herstellung von Verbindungen (VIII) durch die oben erwähnten Umsetzungen (III) + (IV) bzw. (VI) + (VII) geeigneten Verbindungen sind folgende:

Die Verbindungen (III) sind Propanolderivate der Formel (III)



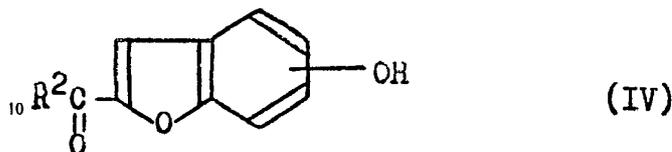
worin X ein Halogenatom bedeutet und R die zuvor gegebene Bedeutung besitzt, und können als solche oder als Säureadditionssalze verwendet werden.

Geeignete Beispiele von Halogenatomen, die als X in den Propanolderivaten (III) bezeichnet werden, sind Chlor, Brom und Jod. Von diesen ist das Chloratom am meisten bevorzugt. Beispiele von Propanolderivaten (III) sind z. B. 1-Methylamino-3-chlor-2-propanol, 1-Äthylamino-3-chlor-2-propanol, 1-n-Propylamino-3-chlor-2-propanol, 1-Isopropylamino-3-chlor-2-propanol, 1-n-Butylamino-3-chlor-2-propanol, 1-Isobutylamino-3-chlor-2-propanol, 1-sec.-Butylamino-3-chlor-2-propanol, 1-tert.-Butylamino-3-chlor-2-propanol, 1-Methylamino-3-brom-2-propanol, 1-Äthylamino-3-brom-2-propanol, 1-n-Propylamino-3-brom-2-propanol, 1-Isopropylamino-3-brom-2-propanol, 1-n-Butylamino-3-brom-2-propanol, 1-Isobutylamino-3-brom-2-propanol, 1-sec.-Butylamino-3-brom-2-propanol, 2-tert.-Butylamino-3-brom-2-propanol, 2-Methylamino-3-jod-2-propanol, 1-Äthylamino-3-jod-2-propanol, 1-n-Propylamino-3-jod-2-propanol, 1-Isopropylamino-3-jod-2-propanol, 1-n-Butylamino-3-jod-2-propanol, 1-Isobutylamino-3-jod-2-propanol, 1-sec.-Butylamino-3-jod-2-propanol und 1-tert.-Butylamino-3-jod-2-propanol. Von diesen sind Propanolderivate (III), die eine verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen besitzen, mehr bevorzugt.

Beispiele von Säureadditionssalzen der Propanolderivate (III) sind anorganische Säureadditionssalze, wie Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate und Nitrate, und organische Säureadditionssalze, wie Acetate, Oxalate, Succinate, Malate, Maleate, Tartrate und Tannate. Diese Säureadditionssalze können leicht in an sich bekannter Weise, z. B. durch Umsetzung eines Propanolderivats (III) mit einer entsprechenden Säure in

einem geeigneten organischen Lösungsmittel, hergestellt werden.

Die zur Herstellung der Verbindungen (VIII) durch Umsetzung mit den Propanolderivaten (III) geeigneten Benzofuranderivate (IV) entsprechen der Formel (IV)



worin R^2 die oben angegebene Bedeutung hat und die Hydroxygruppe in der 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung des Benzofuranrings steht.

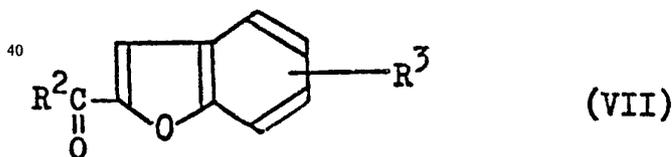
Geeignete Beispiele von niedrigen Alkylgruppen in dem Benzofuranderivat (IV) für die Gruppe R^2 sind geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl und tert.-Butyl. Geeignete Beispiele für die niedrige Alkoxygruppe für R^2 sind geradkettige oder verzweigt-kettige Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy und tert.-Butoxy.

Wenn die Verbindungen (VIII) durch die Umsetzung (VI) + (VII) hergestellt werden sollen, kann als Verbindung der Formel (VI)



beispielsweise Methylamin, Ethylamin, n-Propylamin, Isopropylamin, n-Butylamin, Isobutylamin, sek.-Butylamin und tert.-Butylamin verwendet werden. Primäre Amine (VI) mit verzweigter Alkylgruppe und mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen werden für viele Zwecke bevorzugt.

Die Amine (VI) können in an sich bekannter Weise mit Benzofuranderivaten der Formel (VII)



worin R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, zu den Verbindungen (VIII) umgesetzt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

50 Beispiel 1
2-(1-Hydroxyäthyl)-7-(2-hydroxy-3-sec.-butylaminopropoxy)-benzofuran

In einem Gemisch aus 20 ml Dioxan und 2 ml Wasser löst man 0,61 g 2-Acetyl-7-(2-hydroxy-3-sec.-butylaminopropoxy)-benzofuran. 0,05 g Natriumborhydrid werden unter Kühlen mit Eis zugegeben. Das entstehende Gemisch wird 1 h bei Zimmertemperatur gerührt und dann in 100 ml Eis-Wasser gegossen. Nach Zugabe von Natriumchlorid zum Aussalzen wird das Gemisch mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das darin enthaltene Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird aus Benzol-Petroläther (3:2, ausgedrückt durch das Volumen) umkristallisiert; man erhält 0,54 g einer weissen, pulverförmigen Verbindung mit einem Fp. von 88 bis 90 °C.

Die Elementaranalyse, das IR-Spektrum, das Dünnschichtchromatogramm und das NMR-Spektrum der erhaltenen Verbindung werden bestimmt. Dabei wird sie als 2-(1-

Hydroxyäthyl)-7-(2-hydroxy-3-*sek.*-butylaminopropoxy)-benzofuran identifiziert.

Das Dünnschichtchromatogramm wird unter Verwendung von Kieselgel (eingetragenes Warenzeichen) HF₂₅₄ (hergestellt von Merck & Co., Inc.) als Adsorptionsmittel und Benzol-Äthanol-28% ammoniakalisches Wasser (6:4:0,3, ausgedrückt durch das Volumen) als Entwickler bestimmt. Aus dem Dünnschichtchromatogramm wird der R_F-Wert der Verbindung berechnet. Das NMR-Spektrum wird auf gleiche Weise wie in Bezugsbeispiel 1 bestimmt.

Die Elementaranalyse, die charakteristischen IR-Banden, der R_F-Wert und die δ-Werte der Verbindungen sind die folgenden.

Elementaranalyse für C₁₇H₂₅O₄N

berechnet:	C 66,42%	H 8,20%	N 4,56%
gefunden:	C 66,71%	H 8,30%	N 4,32%

Charakteristische IR-Banden (cm⁻¹):

ν_{OH} 3375, 3325; ν_{NH} 3250; ν_{C=C} 1627, 1602, 1589;

R_F-Wert bei der Dünnschichtchromatographie (TLC): 0,41;

δ-Werte (ppm):

0,92 (3H, T), 1,11 (3H, D), 1,50 (2H, Q), 1,65 (3H, D), 2,50 bis 3,20 (6H, M), 4,20 (3H, M), 5,06 (1H, Q), 6,64 (1H, S), 6,80 bis 7,40 (3H, M).

Beispiel 2

2-(1-Hydroxyäthyl)-7-(2-hydroxy-3-*tert.*-butylaminopropoxy)-benzofuran

0,61 g 2-Acetyl-7-(2-hydroxy-3-*tert.*-butylaminopropoxy)-benzofuran werden in einem Gemisch aus 20 ml Dioxan und 2 ml Wasser gelöst. Dann werden unter Kühlen mit Eis 0,05 g Natriumborhydrid zugegeben. Das entstehende Gemisch wird 1 h bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gleiche Weise wie in Beispiel 1(A) beschrieben behandelt. Man erhält einen Rückstand, der aus Benzol umkristallisiert wird. 0,49 g einer weissen, pulverförmigen Verbindung, Fp. 126 bis 127 °C, werden erhalten. Die Elementaranalyse, die charakteristischen IR-Banden, der R_F-Wert und die δ-Werte der Verbindung sind die folgenden:

Elementaranalyse für C₁₇H₂₅O₄N

berechnet:	C 66,42%	H 8,20%	N 4,56%
gefunden:	C 66,28%	H 8,37%	N 4,61%

Charakteristische IR-Banden (cm⁻¹):

ν_{OH} 3375; ν_{NH} 3200; ν_{C=C} 1635, 1605, 1595;

R_F-Wert bei TLC: 0,33;

δ-Werte (ppm):

1,14 (9H, S), 1,63 (3H, D), 2,60 bis 3,20 (5H, M), 4,19 (3H, M), 5,04 (1H, Q), 6,62 (1H, S), 6,80 bis 7,50 (3H, M).

Beispiel 3

2-(1-Hydroxyäthyl)-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran

(A) In einem Gemisch aus 20 ml Dioxan und 2 ml Wasser werden 0,58 g 2-Acetyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran gelöst. Unter Kühlen mit Eis werden 0,05 g Natriumborhydrid zugegeben. Das entstehende Gemisch wird 1 h bei Zimmertemperatur gerührt und dann auf gleiche Weise wie in Beispiel 1(A) unter Bildung eines Rückstands behandelt. Der so erhaltene Rückstand wird aus Benzol-Petroläther (1:1,

ausgedrückt durch das Volumen) umkristallisiert. Man erhält 0,53 g einer weissen, pulverförmigen Verbindung, Fp. 77 bis 81 °C. Die Elementaranalyse, die charakteristischen IR-Banden, der R_F-Wert und die δ-Werte der Verbindung sind die folgenden:

Elementaranalyse für C₁₆H₂₃O₄N

berechnet:	C 65,51%	H 7,90%	N 4,78%
gefunden:	C 65,43%	H 7,94%	N 4,83%

Charakteristische IR-Banden (cm⁻¹):

ν_{OH} 3375; ν_{NH} 3350; ν_{C=C} 1627, 1600, 1589;

15 R_F-Wert bei TLC: 0,25;

δ-Werte (ppm):

1,06 (6H, D), 1,58 (3H, D), 2,60 bis 3,00 (3H, M), 3,43 (3H, S), 3,90 bis 4,30 (3H, M), 4,98 (1H, Q), 6,67 (1H, S), 6,75 bis 7,15 (3H, M).

20

(B) 0,61 g 2-Acetyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran werden bei einem pH-Wert von 7,0 30 min bei einer Temperatur von 37 °C zusammen mit einer Enzymfraktion, die durch Zentrifugieren von 80 g Kaninchenleber-Homogenat bei 25 einer Zentrifugenkraft von 10⁵ g erhalten wurde, und Coenzym (NADPH-bildendes System) inkubiert. Zur Beendigung der Reaktion gibt man eine 2n wässrige Natriumhydroxidlösung zu. Dieses Reaktionsgemisch wird mit Äther extrahiert und dann wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der so erhaltene Rückstand wird aus Benzol-Petroläther (1:1, ausgedrückt durch das Volumen) umkristallisiert; man erhält 0,4 g einer weissen, pulverförmigen Verbindung. Fp. 77 bis 81 °C. Man stellt fest, dass die Elementaranalyse, die charakteristischen IR-Banden, der R_F-Wert und die δ-Werte der Verbindung ähnlich denen der in Beispiel 3(A) erhaltenen Verbindung sind.

(C) Eine Lösung aus 0,61 g 2-Acetyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran in 100 ml Äthanol wird zusammen mit 0,5 g Raney-Nickel-Katalysator in ein Reaktionsgefäß gegeben und etwa 10 h in einem Wasserstoffgasstrom bei Normaldruck geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird zur Entfernung des Katalysators filtriert, und dann wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Der so erhaltene Rückstand wird aus Benzol-Petroläther (1:1, ausgedrückt durch das Volumen) umkristallisiert; man erhält 0,41 g einer weissen, pulverförmigen Verbindung, Fp. 77 bis 81 °C. Man stellt fest, dass die Elementaranalyse, die charakteristischen IR-Banden, der R_F-Wert und die δ-Werte der Verbindung ähnlich denen der in Beispiel 3(A) erhaltenen Verbindung sind.

(D) In 30 ml Isopropanol werden 0,61 g 2-Acetyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran und 0,21 g Aluminiumisopropylat gelöst. Das entstehende Gemisch wird unter Rühren am Rückfluss erwärmt. Dabei wird das gebildete Aceton abdestilliert und Isopropanol zugetropft. Wenn kein Aceton mehr abdestilliert, wird das Reaktionsgemisch in Eis-55 Wasser gegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert und der so erhaltene Rückstand wird aus Benzol-Petroläther (3:2, ausgedrückt durch das Volumen) umkristallisiert. Man erhält 0,51 g einer weissen, pulverförmigen Verbindung, Fp. 77 bis 81 °C. Man stellt fest, dass die Elementaranalyse, die charakteristischen IR-Banden, der R_F-Wert und die δ-Werte der Verbindung ähnlich denen der in Beispiel 3(A) erhaltenen Verbindung sind.

Beispiel 4

2-(1-Hydroxyäthyl)-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran-hydrochlorid

In 10 ml Äthyläther löst man 0,1 g 2-(1-Hydroxyäthyl)-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran, hergestellt

wie in Beispiel 3(A), und dann wird Chlorwasserstoffsäuregas zur Ausfällung eines weissen Niederschlags eingeblasen. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Äthylacetat umkristallisiert; man erhält 0,08 g farbloses, nadelförmiges Hydrochlorid, Fp. 83 bis 88 °C.

Beispiel 5

2-(1-Hydroxyäthyl)-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran-acetatsalz

In 20 ml Äthylacetat löst man 0,75 g des in Beispiel 3(A) erhaltenen 2-(1-Hydroxyäthyl)-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofurans, und dann werden 200 mg Essigsäure und 10 ml Äther zugegeben. Das entstehende Gemisch wird so, wie es ist, über Nacht an einem kalten Platz stehengelassen. Man erhält 0,8 g farbloses, nadelartiges Acetatsalz, Fp. 104 bis 107 °C.

Beispiel 6

2-(1-Hydroxyäthyl)-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran

In einem Gemisch aus 20 ml Dioxan und 2 ml Wasser löst man 0,58 g 2-Acetyl-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran, 0,05 g Natriumborhydrid wird unter Eiskühlung zugegeben. Das entstehende Gemisch wird 1 h bei Zimmertemperatur gerührt und dann auf gleiche Weise wie in Beispiel 1(A) behandelt. Der so erhaltene Rückstand wird aus Äther-Petroläther (1:1, ausgedrückt durch das Volumen) umkristallisiert. Man erhält 0,31 g einer weissen, pulverförmigen Verbindung, Fp. 64 bis 66 °C. Die Elementaranalyse, die charakteristischen IR-Banden, der R_f -Wert und die δ -Werte der Verbindungen sind die folgenden:

Elementaranalyse für $C_{16}H_{23}O_3N$

berechnet:	C 65,51%	H 7,90%	N 4,78%
Gefunden:	C 65,73%	H 7,91%	N 4,59%

Charakteristische IR-Banden (cm^{-1}):
 ν_{OH} 3350; ν_{NH} 3280; $\nu_{C=C}$ 1609, 1595;

R_f -Wert bei TLC: 0,27

δ -Werte (ppm):

1,26 (6H, D), 1,73 (3H, D), 2,50 bis 3,20 (6H, M), 4,00 bis 4,20 (3H, M), 5,04 (1H, Q), 6,64 (1H, DD), 6,68 (1H, S), 7,1 bis 7,4 (2H, M).

Beispiel 7

2-(1-Hydroxyäthyl)-5-(2-hydroxy-3-sec.-butylaminopropoxy)-benzofuran

In einem Gemisch aus 20 ml Dioxan und 2 ml Wasser löst man 0,61 g 2-Acetyl-5-(2-hydroxy-2-sec.-butylaminopropoxy)-benzofuran. Dazu gibt man unter Eiskühlen 0,05 g Natriumborhydrid. Das entstehende Gemisch wird 1 h bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gleiche Weise wie in Beispiel 1(A) behandelt. Der erhaltene Rückstand wird aus Aceton-Petroläther (1:1, ausgedrückt durch das Volumen) umkristallisiert. Man erhält 0,45 g einer weissen, pulverförmigen Verbindung, Fp. 94 bis 96 °C. Die Elementaranalyse, die charakteristischen IR-Banden, der R_f -Wert und die δ -Werte der Verbindung sind die folgenden:

Elementaranalyse für $C_{17}H_{25}O_4N$

berechnet:	C 66,42%	H 8,20%	N 4,56%
gefunden:	C 66,78%	H 7,98%	N 4,49%

Charakteristische IR-Banden (cm^{-1}):
 ν_{OH} 3360; ν_{NH} 3280; $\nu_{C=C}$ 1612, 1608.

R_f -Wert bei TLC: 0,38;

δ -Werte (ppm):

0,99 (3H, T), 1,09 (3H, D), 1,47 (2H, D), 1,61 (3H, D), 2,50 bis 3,20 (6H, M), 3,90 bis 4,20 (3H, M), 5,01 (1H, Q), 6,57 (1H, S), 6,86 (1H, D), 6,99 (1H, DD), 7,39 (1H, D).

5

Beispiel 8

2-(1-Hydroxyäthyl)-6-(2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropoxy)-benzofuran

In einem Gemisch aus 20 ml Dioxan und 2 ml Wasser löst man 0,61 g 2-Acetyl-6-(2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropoxy)-benzofuran. Das entstehende Gemisch wird auf gleiche Weise wie in Beispiel 1(A) unter Bildung eines rohen Rückstands behandelt. Der erhaltene Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert. Man erhält 0,54 g einer weissen, pulverförmigen Verbindung, Fp. 129 bis 131 °C. Die Elementaranalyse, die charakteristischen IR-Banden, der R_f -Wert und die δ -Werte der Verbindung sind die folgenden:

Elementaranalyse für $C_{17}H_{25}O_4N$

20

berechnet:	C 66,42%	H 8,20%	N 4,56%
gefunden:	C 66,54%	H 8,13%	N 4,80%

Charakteristische IR-Banden (cm^{-1}):

ν_{OH} 3325; ν_{NH} 3275; $\nu_{C=C}$ 1628, 1588

R_f bei TLC: 0,27

δ -Werte (ppm):

1,16 (9H, S), 1,62 (3H, D), 2,60 bis 3,00 (5H, M), 3,90 bis 4,10 (3H, M), 5,03 (1H, Q), 6,58 (1H, S), 6,93 (1H, DD), 7,07 (1H, D), 7,747 (1H, D).

Beispiel 9

2-(1-Hydroxybutyl)-7-(2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropoxy)-benzofuran

In einem Gemisch aus 20 ml Dioxan und 2 ml Wasser löst man 0,66 g 2-Butyryl-7-(2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropoxy)-benzofuran. 0,05 g Natriumborhydrid werden unter Eiskühlen zugegeben. Das entstehende Gemisch wird auf gleiche Weise wie in Beispiel 1(A) behandelt; man erhält 0,43 g einer gelben, öligen Verbindung. Die Elementaranalyse, die charakteristischen IR-Banden, der R_f -Wert und die δ -Werte der Verbindung sind die folgenden:

45

Elementaranalyse für $C_{19}H_{29}O_4N$

berechnet:	C 68,03%	H 8,71%	N 4,18%
gefunden:	C 68,57%	H 8,63%	N 4,24%

50

Charakteristische IR-Banden (cm^{-1}):

ν_{OH} 3375; ν_{NH} 3300; $\nu_{C=C}$ 1622, 1602, 1590;

R_f -Wert bei TLC: 0,35;

55

δ -Werte (ppm):

0,93 (3H, T), 1,11 (9H, S), 1,46 (2H, M), 1,91 (2H, Q), 2,75 (2H, D), 3,70 (3H, S), 4,23 (3H, M), 4,81 (1H, T), 6,60 (1H, S), 6,75 bis 7,40 (3H, M).

60

Beispiel 10

2-(α -Hydroxybenzyl)-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran

In 20 ml Dioxan löst man 0,2 g 2-Benzoyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran. 0,02 g Natriumborhydrid werden unter Eiskühlen zugegeben. Das entstehende Gemisch wird auf gleiche Weise wie in Beispiel 1(A) unter Bildung eines Rückstands behandelt. Der Rückstand wird aus Aceton-Petrol-

65

äther (1:1, ausgedrückt durch das Volumen) umkristallisiert; man erhält 0,1 g einer weissen, pulverförmigen Verbindung, Fp. 135 bis 139 °C. Die Elementaranalyse, die charakteristischen IR-Banden, der R_f -Wert und die δ -Werte der Verbindung sind die folgenden:

Elementaranalyse für $C_{21}H_{25}O_4N$

berechnet: C 70,96% H 7,09% N 3,94%
 gefunden: C 70,88% H 7,16% N 3,79%

Charakteristische IR-Banden (cm^{-1}):
 ν_{OH} 3330; ν_{NH} 3280; $\nu_{C=C}$ 1620, 1600, 1590;

R_f -Wert bei TLC: 0,39;

δ -Werte (ppm):

1,12 (6H, D), 2,70 bis 3,20 (3H, M), 3,40 (3H, S), 4,41 (3H, M), 5,96 (1H, S), 6,40 (1H, S), 6,60 bis 7,60 (8H, M).

Beispiel 11

2-Hydroxymethyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran und sein Acetatsalz

In 30 ml Tetrahydrofuran löst man 0,61 g 2-Äthoxycarbonyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-benzofuran. 0,05 g Lithium-aluminiumhydrid werden unter Eiskühlen zugegeben. Das entstehende Gemisch wird 3 h bei Zimmertemperatur gerührt und dann in 150 ml Eis-Wasser gegossen. Nach Zugabe von Natriumchlorid zur Aussalzung wird das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Schicht über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und das darin enthaltene Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 0,48 g einer schwachgelben, öligen Verbindung. Die Verbindung wird auf ähnliche Weise wie in Beispiel 5 behandelt; man erhält 0,4 g eines weissen, pulverförmigen Acetatsalzes, Fp. 144 bis 147 °C. Die Elementaranalyse des Acetatsalzes ist die folgende:

Elementaranalyse für $C_{17}H_{25}O_6N$

berechnet: C 60,16% H 7,43% N 4,13%
 gefunden: C 59,87% H 7,21% N 4,38%

Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen können in an sich bekannter Art zur Konfektionierung mit geeigneten Trägerstoffen vermischt bzw. tablettiert, in Kapseln abgefüllt, zu Lösungen angesetzt oder in anderer Weise zur Verwendung als Arzneimittel verarbeitet werden.

10 Aktivitätstest A Versuch 1

Unter Verwendung anästhesierter Ratten wird die Inhibition durch die gemäss den Beispielen 1-3 und 6-9 erhaltenen Verbindungen gegenüber einer isoproterenol-induzierten Abnahme im Blutdruck gemessen. Isoproterenol wird in einer Dosis von 1 $\mu g/kg$ verabreicht. Die zu prüfenden Verbindungen und Isoproterenol werden durch intravenöse Injektion verabreicht.

Zum Vergleich wird der gleiche Versuch, wie oben beschrieben, mit Propranolol durchgeführt, das üblicherweise als β -adrenergisches Blockierungsmittel bzw. Blockmittel verwendet wird.

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle I aufgeführt. In Tabelle I wird die Inhibition als 50%ige Inhibition (ED_{50}) ausgedrückt.

Versuch 2

Es werden Mäuse verwendet, und die akuten Toxizitäten (LD_{50}) der gemäss den Beispielen 1 bis 3 und 6 bis 9 erhaltenen Verbindungen werden bestimmt. Die zu prüfenden Verbindungen werden intravenös als normale Salzlösungen davon verabreicht.

Zum Vergleich wird der gleiche Versuch, wie oben beschrieben, unter Verwendung von Propranolol durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle I aufgeführt.

Aus den bei den Versuchen 1 und 2 erhaltenen ED_{50} - und LD_{50} -Werten werden der Sicherheitsbereich (LD_{50}/ED_{50}) und die relativen Stärken (relativer Sicherheitsbereich, wenn der Sicherheitsbereich von Propranolol mit 1 angenommen wird) bestimmt. Diese Werte sind in Tabelle I aufgeführt.

Tabelle I

Verbindung	Inhibition gegenüber Blutdruck-Abnahme ED_{50} ($\mu g/kg$)	Akute Toxizität LD_{50} (mg/kg)	Sicherheitsbereich LD_{50}/ED_{50}	Relative Stärke
Beispiel 1	2,58	101,56	39 364	7,24
Beispiel 2	2,85	125,28	43 957	8,09
Beispiel 3	3,75	74,33	19 821	3,65
Beispiel 6	13,67	69,74	5 101	0,94
Beispiel 7	-	71,73	-	-
Beispiel 8	-	87,42	-	-
Propranolol	7,30	39,68	5 435	1,00

Aktivitätstest B

Die Oberflächenanästhesiewirkung wird nach dem von Murmann et al. [W. Murmann, M. Saceani-Guelfi und A. Gamba in Boll. Chim. Farm. 105, 292 (1966)] beschriebenen Verfahren bestimmt. Fünf männliche weisse Meerschweinchen, die etwa 400 g wiegen, werden verwendet. Die bei Beispiel 3 erhaltene Verbindung und Propranolol werden in normaler Salzlösung gelöst. Je 0,1 ml der Lösung werden in den konjunktivalen Sack eines Auges eingeträufelt und auf das andere Auge wird normale Salzlösung angewendet. Die Kornea wird mit einem stimulierenden Haar zur Hervorrufung des Blinkeffektes berührt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle II aufgeführt.

Tabelle II

Verbindung	Konzentration der Verbindung (Gew.-%)	Blinkreflex-Zeit (min \pm S.E.)
Beispiel 3	0,5	8,0 \pm 2,00
Beispiel 3	2,5	29,8 \pm 7,80
Propranolol	0,5	56,0 \pm 2,35