


Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

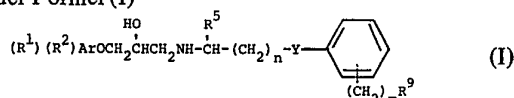
(11)

622 491

(21) Gesuchsnummer: 7810/79 (62) Teilgesuch von: 11967/75 (22) Anmeldungsdatum: 16.09.1975 (30) Priorität(en): 01.11.1974 SE 7413789 (24) Patent erteilt: 15.04.1981 (45) Patentschrift veröffentlicht: 15.04.1981	(73) Inhaber: Aktiebolaget Hässle, Mölndal 1 (SE) (72) Erfinder: Enar Ingemar Carlsson, Kungälv (SE) Gustav Benny Roger Samuelsson, Mölndal (SE) Axel Karl Gunnar Aberg, Asa station (SE) (74) Vertreter: Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich
--	---

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Hydroxypropylamine.

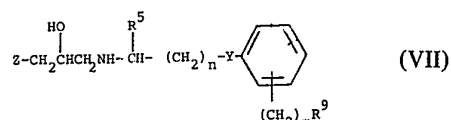
- (57) Zur Herstellung von neuen Hydroxypropylaminen der Formel (I)



mit R^1 , R^2 , R^5 und R^9 gemäss Patentanspruch 1 und Y -O- oder -CH₂-, n eine ganze Zahl von 0 bis 5, m eine ganze Zahl von 0 bis 2 und Ar die Phenylgruppe, sowie von therapeutisch zulässigen Säureadditionssalzen dieser Verbindungen wird von einer Verbindung der Formel (VI)



ausgegangen. M steht darin für Wasserstoff oder ein Alkalimetall. Die Verbindung der Formel (VI) wird mit einer Verbindung der Formel (VII)



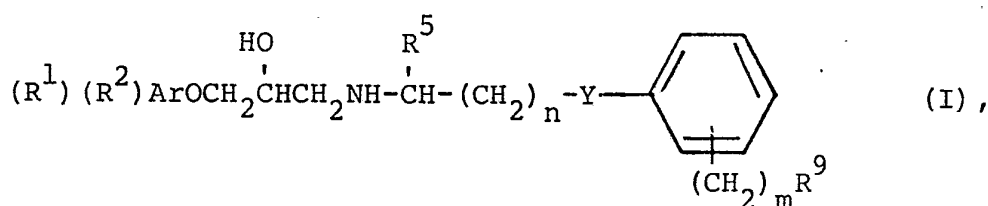
umgesetzt.

Falls gewünscht, werden die erhaltenen isomeren Gemische in die reinen Isomeren aufgetrennt. Erhaltene freie Basen können in ihre Salze umgewandelt werden.

Die Verbindungen zeigen blockierende Wirkung auf die β -Rezeptoren und können zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden.

PATENTANSPRÜCHE

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

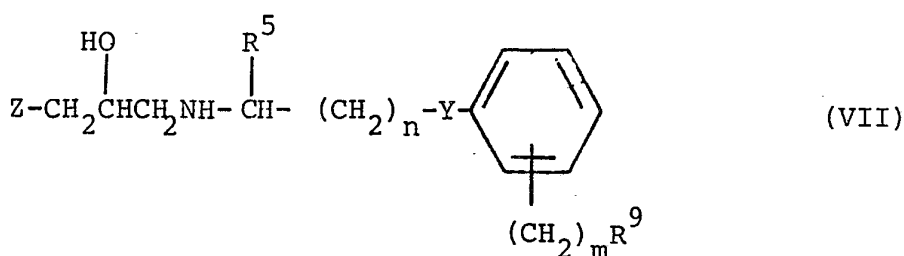


worin R^1 in 2- oder 3-Stellung die Gruppe $-CH_2CH=CH_2$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, Alkoxyalkyl, $HOCH_2CH_2NHCOCH_2O$, $CH_3OCH_2CH_2NHCOCH_2O$ oder $-CH=NOR$ mit R Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, R^2 Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy, R^5 Wasserstoff oder Methyl und R^9 Wasserstoff oder $-CONH_2$, Y $-O-$ oder $-CH_2-$, n eine ganze Zahl von 0 bis 5, m eine ganze Zahl von 0 bis 2 und Ar die Phenylgruppe bedeuten, sowie von therapeutisch zulässigen Säureadditionssal-

zen dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel (IV)



worin Ar , R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben und M Wasserstoff oder ein Alkalimetall ist, mit einer Verbindung der Formel (VII)



worin R^5 , R^9 , Y , n und m die oben angegebenen Bedeutungen haben und Z eine reaktionsfähige, veresterte Hydroxylgruppe bedeutet, umgesetzt wird und erhaltene freie Basen in ihre Säureadditionssalze umgewandelt werden.

2. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltenen isomeren Gemische der Formel I in die reinen Isomeren getrennt werden.

3. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

- 1-[2-(4-Carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-allylphenoxy)-propanol-(2),
- 1-[2-(4-Carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-methoxyäthyl)-phenoxy-propanol-(2),

3. 1-[1-Methyl-2-(4-carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-allylphenoxy)-propanol-(2),

4. 1-[1-Methyl-2-(2-methylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-allylphenoxy)-propanol-(2),

5. 1-[1-Methyl-2-(4-methylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-allylphenoxy)-propanol-(2),

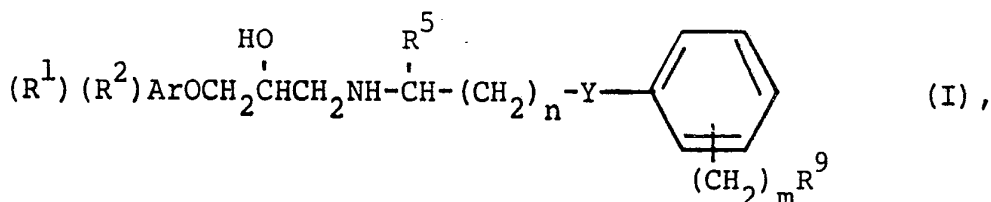
6. 1-[1-Methyl-2-(4-carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-methylisonitrosomethylphenoxy)-propanol-(2),

40 7. 1-[2-(4-Carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(3-allylphenoxy)-propanol-(2)

oder ein therapeutisch zulässiges Salz dieser Verbindungen hergestellt wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Hydroxypropylamine mit blockierender Wirkung auf die β -Rezeptoren, die zur Behandlung kardiovaskulä-

rer Erkrankungen dienen können. Die neuen Verbindungen haben die Formel (I)



worin R^1 in 2- oder 3-Stellung die Gruppe $-CH_2CH=CH_2$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, Alkoxyalkyl, $HOCH_2CH_2NHCOCH_2O$, $CH_3OCH_2CH_2NHCOCH_2O$ oder $-CH=NOR$ mit R Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, R^2 Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy, R^5 Wasserstoff oder Methyl und R^9 Wasserstoff oder $-CONH_2$, Y $-O-$ oder $-CH_2-$, n eine ganze Zahl von 0 bis 5, m eine ganze Zahl von 0 bis 2 und Ar die Phenylgruppe bedeuten.

60 R^1 als Alkoxyalkyl hat bis zu 7 Kohlenstoffatome, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome in jeder Alkylkette, und jedes Alkyl kann geradkettig oder verzweigt sein. Alkoxyalkyl R^1 ist daher beispielsweise Methoxymethyl, Methoxyäthyl, Äthoxyäthyl, Isopropoxyäthyl, n-Propoxymethyl oder tert.-Butyloxymethyl.

65 R^1 kann $-CH=NOR$ sein, worin R Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, beispielsweise Isonitrosomethyl, Methylisonitrosomethyl, Äthyl-

isonitrosomethyl, n-Propylisonitrosomethyl, Isopropylisonitrosomethyl.

R² als Halogen ist beispielsweise Chlor, Fluor oder Brom.

R² als Alkyl hat bis zu 7, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome und ist geradkettig oder verzweigt und kann beispielsweise Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl sein.

R² als Alkoxy hat bis zu 7 Kohlenstoffatome, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome und ist geradkettig oder verzweigt und kann beispielsweise Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder tert.-Butoxy sein.

m ist vorzugsweise 0 oder 1.

n ist vorzugsweise 1 oder 2.

Den Stand der Technik beschreiben beispielsweise die BE-Patentschrift Nr. 750 430, das NL-Patentgesuch Nr. 7 106 642 sowie die DE-Offenlegungsschriften 2 135 678 und 2 357 849.

In diesen Veröffentlichungen werden β -Rezeptor blockierende Verbindungen beschrieben, die eine carbamylsubstituierte Phenoxyäthylaminogruppe aufweisen.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von neuen Hydroxypropylaminen der Formel I ist im Patentanspruch 1 definiert.

Die neuen, erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen haben wertvolle pharmakologische Eigenschaften. So blockieren sie beispielsweise die Herz- β -Rezeptoren, was durch die Bestimmung des Antagonismus der Tachycardie nach intravenöser Injektion von 0,5 μ g/kg von d/l-Isoproterenolsulfat an einer anästhesierten Katze bei einer intravenösen Dosis von 0,002 bis 2 mg/kg gezeigt werden kann. Ferner blockieren sie die vaskulären β -Rezeptoren, was durch die Bestimmung des Antagonismus der Vasodilatation nach intravenöser Injektion von 0,5 μ g/kg von d/l-Isoproterenolsulfat an einer anästhesierten Katze bei einer intravenösen Dosis von 3 mg/kg oder mehr gezeigt werden kann. Sie sind daher selektiv für das Herz.

Die neuen, erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können als kardioselektive Antagonisten von adrenergischen β -Rezeptorstimulatoren verwendet werden, beispielsweise zur Behandlung von Exogen oder Endogen verursachten Arrhythmien und Angina pectoris. Man kann sie auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer, wertvoller pharmakologisch wirksamer Verbindungen verwenden.

Die folgenden Verbindungen werden besonders bevorzugt:

1. 1-[2-(4-Carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-allylphenoxy)-propanol-(2),
2. 1-[2-(4-Carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-methoxyäthyl)-phenoxy-propanol-(2),
3. 1-[1-Methyl-2-(4-carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-allylphenoxy)-propanol-(2),
4. 1-[1-Methyl-2-(2-methylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-allylphenoxy)-propanol-(2),
5. 1-[1-Methyl-2-(4-methylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-allylphenoxy)-propanol-(2),
6. 1-[1-Methyl-2-(4-carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-methylisonitrosomethylphenoxy)-propanol-(2),
7. 1-[2-(4-Carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(3-allylphenoxy)-propanol-(2).

Die Umsetzungen können in an sich bekannter Weise in Abwesenheit oder in Gegenwart von Verdünnungsmitteln und/oder Kondensationsmitteln und/oder Katalysatoren, bei Raumtemperatur oder bei einer erhöhten Temperatur möglicherweise in einem geschlossenen Gefäss durchgeführt werden.

Je nach den Verfahrensbedingungen und den verwendeten Ausgangsmaterialien wird das Endprodukt entweder in freier Form oder in Form seines Säureadditionssalzes, das in den Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung eingezogen ist, erhalten.

So können beispielsweise basische, neutrale oder gemischte Salze sowie Hemiamino, Sesqui- oder Polyhydrate erhalten werden. Die Säureadditionssalze der erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen können in an sich bekannter Weise in die freien Verbindungen übergeführt werden, indem z.B. basische Mittel wie Alkalien, oder Ionenaustauscher verwendet werden. Andererseits können erhaltene freie Basen Salze mit organischen oder anorganischen Säuren bilden. Bei der Herstellung von Säureadditionssalzen werden nur solche Säuren verwendet, die geeignete therapeutisch zulässige Salze bilden. Solche Säuren sind beispielsweise Chlorwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure, aliphatische, alicyclische, aromatische oder heterocyclische Carbon- oder Sulfonsäuren, wie beispielsweise Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glycol-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Citronen-, Ascorbin-, Malein-, Hydroxymalein-, Brenztrauben-, Phenyllessig-, Benzoe-, p-Aminobenzoe-, Anthranil-, p-Hydroxybenzoe-, Salicyl-, p-Aminosalicyl- oder Embonsäure, Methansulfon-, Äthansulfon-, Hydroxyäthansulfon- oder Äthylensulfonsäuren, Halogenbenzolsulfon-, Toluolsulfon- oder Naphthylsulfonsäuren oder Sulfanilsäure, Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin.

Diese oder andere Salze der neuen erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen wie beispielsweise Picrate, können als Reinigungsmittel für die erhaltenen freien Basen dienen, indem die freien Basen in Salze übergeführt werden, indem diese abgetrennt und dann aus diesen Salzen die Basen wiederum in Freiheit gesetzt werden. Zuzufolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze versteht es sich, dass – falls möglich – die entsprechenden Salze anstelle der freien Verbindungen verwendet werden können.

Die neuen erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen können je nach der Wahl der Ausgangsmaterialien und der Verfahren in Form von optischen Antipoden oder Racematen vorliegen, oder sie können, falls sie mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, als ein Isomerengemisch (Racematgemisch) vorliegen.

Die isomeren Mischungen (Racematgemische), die erhalten werden, können je nach den physikalisch-chemischen Unterschieden zwischen den Komponenten in die beiden stereoisomeren (diastereomeren) Formen getrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Die erhaltenen Racemate können nach an sich bekannten Methoden getrennt werden, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mittels Mikroorganismen oder durch Umsetzung mit optisch aktiven Säuren, wobei die Salze der Verbindung gebildet werden, die dann beispielsweise aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit in die Diastereomeren getrennt werden, aus denen mit geeigneten Mitteln die Antipoden freigesetzt werden. Geeignete optisch aktive Säuren sind z.B. die L- und D-Formen der Weinsäure, Di-o-tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Kampfersulfonsäure oder Chinasäure. Vorzugsweise wird der aktivere Teil der beiden Antipoden isoliert.

Zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens werden vorzugsweise solche Ausgangsmaterialien verwendet, die zu Gruppen in den Endstoffen führen, die in erster Linie besonders erwünscht sind und insbesondere zu den speziell beschriebenen und bevorzugten Endprodukten führen.

Die Ausgangsmaterialien sind an sich bekannt oder können, falls sie neu sein sollten, nach an sich bekannten Verfahren erhalten werden.

Bei der klinischen Anwendung können die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen normalerweise oral, rektal oder durch Injektion in Form eines pharmazeutischen Präparats, das eine aktive Verbindung entweder als freie Base oder

als pharmazeutisch zulässiges, nichttoxisches Säureadditionssalz, z. B. das Hydrochlorid, Lactat, Acetat, Sulfamat oder dergleichen, in Kombination mit einem pharmazeutisch zulässigen Trägerstoff enthält, angewendet werden. Die Erwähnung der neuen erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen bezieht sich entweder auf die freie Aminbasis oder die Säureadditionssalze dieser Basen, auch wenn die Verbindungen allgemein erwähnt oder speziell beschrieben werden, vorausgesetzt, dass der Zusammenhang, in dem diese Ausdrücke verwendet werden, z. B. in den Beispielen, mit dieser breiten Auslegung übereinstimmt. Der Trägerstoff kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Verdünnungsmittel oder eine Kapsel sein. Üblicherweise trägt die Menge an wirksamer Verbindung von 0,1 bis 95% des Gewichtes des Präparates, vorzugsweise von 0,5 bis 20 Gew.% bei Präparaten zur Injektion und 2 bis 50 Gew.% bei Präparaten für orale Verabreichung.

Beispiel

3 g Natrium wurden in 100 ml Äthanol aufgelöst. In die Lösung wurden anschliessend 19,5 g 2-[N-(2-Hydroxyäthyl)-carbamyl(methoxy)-phenol] und 19 g 1-[2-(4-Carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-chlorpropanol-2 gegeben. Die Reaktionsmischung wurde nun in einem Autoklav auf siedendem Wasserbad 15 Stunden lang erwärmt. Anschliessend wurde der in der Reaktionsmischung ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 2n HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Die erhaltene wässrige Phase wurde mittels 2n NaOH-Lösung alkalisiert und

mit Äther extrahiert. Nachdem die abgetrennte Ätherphase über K_2CO_3 getrocknet worden war, wurde das Cyclamat des 1-[2-(4-Carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-[2-(N-(2-hydroxyäthyl)-carbamylmethoxy)-phenoxy]-propanol-2 ausgefällt. Der Schmelzpunkt der erhaltenen Verbindung lag bei 146 bis 155° C.

Mittels des gleichen Verfahrens wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 10 1-[2-(4-Carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-allylphenoxy)-propanol-(2),
 - 1-[4-Carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-chlor-5-methylphenoxy)-propanol-(2),
 - 1-[2-(4-Carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-methoxyäthyl)-phenoxy-propanol-(2),
 - 15 1-[1-Methyl-2-(4-carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-allylphenoxy)-propanol-(2),
 - 1-[1-Methyl-2-(2-methylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-allylphenoxy)-propanol-(2),
 - 20 1-[1-Methyl-2-(4-methylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-allylphenoxy)-propanol-(2),
 - 1-[1-Methyl-2-(4-carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(2-methylisobutylphenoxy)-propanol-(2),
 - 1-[2-(4-Carbamylphenoxy)-äthylamino]-3-(3-allylphenoxy)-propanol-(2) und
 - 25 1-[2-(4-Carbamoyl-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-chlorphenoxy)-propanol-(2)
- sowie die Verbindungen der Formel I mit

Ar	R ¹	R ²	R ⁵	n	m	R ⁹	Schmelzpunkt (°C)
Phenyl	2-CH ₂ =CH-CH ₂ O-	H	H	1	0	4-NH ₂ CO-	136-7 (HCl)
Phenyl	2-CH ₂ =C-CH ₂ O-	H	H	1	0	4-NH ₂ CO-	215 (HCl)
Phenyl	2-NH ₂ COCH ₂ -	H	H	1	0	4-NH ₂ CO-	176 (HCl)
Phenyl	2-HOCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ O-	H	H	1	0	4-NH ₂ CO-	66 (p-OH-Benzoat)
Phenyl	2-CH ₂ =CH-CH ₂ O-	H	H	2	0	4-NH ₂ CO-	200 (HCl)
Phenyl	2-CH ₂ =CH-CH ₂ O	H	H	4	0	4-NH ₂ CO-	Öl (HCl)
1,2,5-Thiadiazolyl		4-Cl	H	1	0	4-NH ₂ CO-	>250 (HCl)