

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 297 380 B1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag der Patentschrift: **05.10.94**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07D 403/12, C07D 209/42,  
C07D 209/34, C07D 209/12,  
A61K 31/40**

(21) Anmeldenummer: **88109770.3**

(22) Anmeldetag: **20.06.88**

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

(54) **Indolylpropanole, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung sowie die Verbindungen enthaltende Zubereitungen.**

(30) Priorität: **27.06.87 DE 3721260**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: **04.01.89 Patentblatt 89/01**

(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung: **05.10.94 Patentblatt 94/40**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE**

(56) Entgegenhaltungen:  
**FR-A- 2 567 885**

(73) Patentinhaber: **Belersdorf-Lilly GmbH/  
Wiesingerweg 25  
D-20253 Hamburg (DE)**

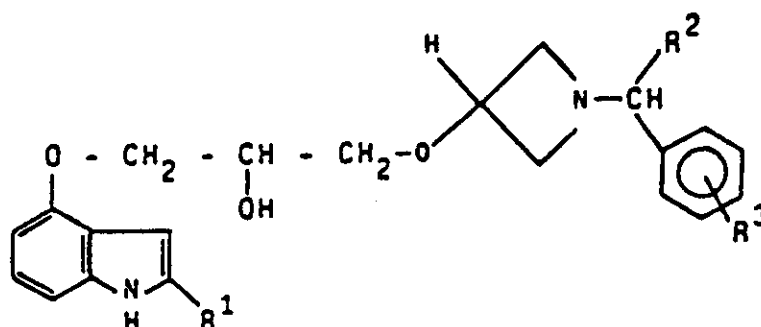
(72) Erfinder: **Stenzel, Wolfgang, Dr.  
Lerchenweg 8  
D-2057 Reinbek (DE)  
Erfinder: Armah, Ben, Dr.  
Hemmingstedter Weg 123f  
D-2000 Hamburg 52 (DE)  
Erfinder: Beuttler, Thomas, Dr.  
Hans-Lange-Strasse 8  
D-2000 Hamburg 55 (DE)**

(74) Vertreter: **Hudson, Christopher Mark et al  
Erl Wood Manor  
Windlesham Surrey GU20 6PH (GB)**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

## Beschreibung

Gegenstand der Erfindung sind neue substituierte Indolylpropanole der Formel I



in der

R¹ eine Cyano-, Carboxamid-, Alkoxy-carbonyl-, Hydroxyl- oder Acetylgruppe bedeutet,

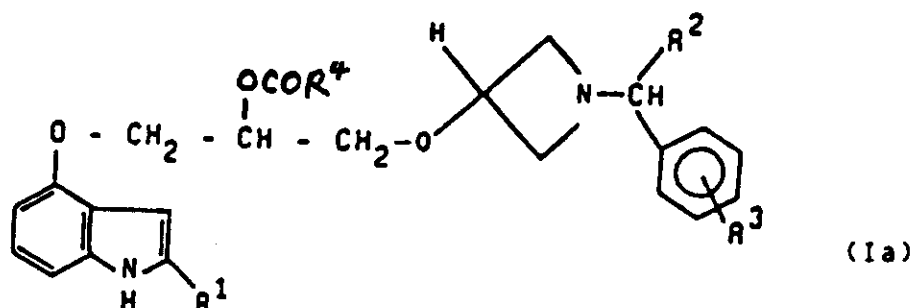
R² Pyridinyl, Thienyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, das durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Difluormethoxy, Difluormethylthio, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluorethoxy, Alkoxyalkoxy, Cycloalkylalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkoxy, Alkylsulfanylalkoxy, Alkylsulfonylalkoxy, Alkoxyalkylthio, Alkoxyalkylsulfanyl, Alkoxyalkylsulfonyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfanylalkyl, Alkylsulfonylalkyl und Dialkylaminoalkoxy mono- oder disubstituiert ist, und

R³ Wasserstoff, Alkoxy, Halogen, Difluormethoxy, Difluormethylthio, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluorethoxy, Alkoxyalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkoxy, Alkylsulfanylalkoxy, Alkylsulfonylalkoxy, Alkoxyalkylthio, Alkoxyalkylsulfanyl, Alkoxyalkylsulfonyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfanylalkyl, Alkylsulfonylalkyl oder Dialkylaminoalkoxy bedeutet,

oder ein physiologisch verträgliches hydrolysierbares Derivat davon, in dem die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie ihre tautomeren Formen und ihre Salze sowie Säureadditionssalze, wobei in allen vorstehend genannten Fällen Alkyl der Alkylgruppen oder von Alkylteilen oder Alkylanteilen von Gruppen jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl beziehungsweise Alkylen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und Cycloalkyl 3 bis 7 Kohlenstoffatome besitzt, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung und Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten.

Physiologisch hydrolysierbare Derivate sind Derivate, die unter physiologischen Bedingungen zu den entsprechenden Verbindungen gespalten werden, die eine Hydroxygruppe in 2-Stellung der Propoxy-Seitenkette aufweisen.

Eine Gruppe von solchen Derivaten in veresterter Form der Verbindungen der Formel I besteht z.B. aus den Verbindungen der Formel Ia



worin R¹, R², R³ und Y die obengenannte Bedeutung besitzen, und

R⁴ für Alkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Phenylalkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, im Phenylring durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen monosubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, im Phenylring durch Halogen mit einer Ordnungs-

zahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, oder im Phenylring durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mono- oder gleich oder verschieden di- oder gleich oder verschieden trisubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen steht.

5 Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der Propoxy-Seitenkette in unveresterter Form vorliegt.

Der Einfachheit halber sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in nur einer durch Formel I wiedergegebenen tautomeren Form definiert. Die Erfindung erstreckt sich jedoch auf alle tautomeren Formen der Verbindungen. Insbesondere wird die Oxindolform der in 2-Stellung durch Hydroxy substituierten Indolgruppe

10 umfaßt.  
Obgleich pharmazeutisch verträgliche Salze und Säureadditionssalze der neuen Verbindungen der Formeln I und Ia und deren tautomere Formen bevorzugt sind, liegen alle Salze innerhalb des Bereichs der Erfindung. Alle Salze sind wertvoll zur Herstellung der Verbindungen, selbst wenn das spezielle Salz nur als Zwischenprodukt gewünscht wird, wie zum Beispiel, wenn das Salz nur für Zwecke der Reinigung oder

15 Identifizierung gebildet wird, oder wenn es als ein Zwischenprodukt bei der Herstellung eines pharmazeutisch verträglichen Salzes, beispielsweise durch Ionenaustauschverfahrensweisen, verwendet wird.  
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze enthalten asymmetrische Kohlenstoffatome. Daher sind auch die verschiedenen optischen Isomeren sowie die Diastereoisomeren Gegenstand der Erfindung ebenso wie die Salze und Additionssalze dieser Verbindungen mit Säuren. Die Racemate können

20 nach an sich bekannten Methoden in ihre optischen Antipoden aufgetrennt werden.  
Bevorzugt sind Verbindungen, in denen das asymmetrische Kohlenstoffatom C<sup>(1)</sup> im Propanolaminteil der Formel I die S-Konfiguration besitzt.

Mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung strukturell verwandte Verbindungen sind in der europäischen Patentschrift Nr. 25 111 und der deutschen Offenlegungsschrift 35 24 955 beschrieben. Die

25 Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden aber von diesen Offenbarungen weder spezifisch offenbart noch nahegelegt.  
Soweit nicht anders angegeben, können die erfindungsgemäßen Alkylgruppen und Alkylteile beziehungsweise Alkylenteile von Gruppen geradkettig oder verzweigt sein und sie besitzen jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome.  
30 Beispiele für solche einmal oder mehrfach Alkyl oder Alkylen enthaltende Gruppen sind Alkoxy, Alkoxyalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkoxy, Alkoxyalkylthio oder Dialkylalkoxy. Bevorzugte Alkyl- oder Alkenteile sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Butyl beziehungsweise entsprechend Methylen, Ethylen, n- oder Isopropylen und Butylen.

Erfindungsgemäße Cycloalkylalkoxygruppen, z.B. R<sup>2</sup>, besitzen 4 bis 13 Kohlenstoffatome, insbesondere

35 4 bis 9 Kohlenstoffatome.  
Die Alkoxyreste der Cycloalkylalkoxygruppen haben 1 bis 6 Kohlenstoffatome, bevorzugt werden Methylen, Ethylen und Propylen als Alkylenreste der Alkoxyreste.

Erfindungsgemäße Cycloalkylgruppen, z.B. R<sup>2</sup>, und -teile wie Cycloalkylreste von Cycloalkylalkoxygruppen besitzen 3 bis 7 Kohlenstoffatome, insbesondere 3 bis 6 Kohlenstoffatome. Besonders bevorzugt sind

40 Cyclopropyl und Cyclohexyl.  
Halogenreste R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> sind vorzugsweise F, Cl, Br, insbesondere F oder Cl. Alkyl oder Alkylteil der Alkoxygruppe des Substituenten R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> sind C<sub>1-6</sub>-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl, n- und Isopropyl und Butyl.

Bevorzugte Reste R<sup>3</sup> sind Wasserstoff, Alkoxy und Halogen, insbesondere aber Wasserstoff.

45 Bevorzugte Alkoxygruppen der Alkoxy-carbonylgruppe R<sup>1</sup> besitzen 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, Kohlenstoffatome. Besonders bevorzugt sind Methoxy und Ethoxygruppen. Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> Cyano.

Trifluorethoxyreste von R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> sind vorzugsweise F<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>O-Reste.

Pyridinyl ist vorzugsweise Pyridin-4-yl und Thienyl ist vorzugsweise Thien-3-yl.

Vorzugsweise ist R<sup>2</sup> Phenyl oder substituiertes Phenyl, insbesondere aber Phenyl. Die Phenylgruppe

50 kann eine oder zwei der genannten Substituenten tragen, die gleich oder verschieden sein können. Sind die Phenylgruppen disubstituiert, dann sind die Substituenten vorzugsweise gleich.  
Substituierte Phenylgruppen R<sup>2</sup> sind mit den angegebenen Substituenten vorzugsweise in 3- und/oder 4-Stellung substituiert, insbesondere in 4-Stellung monosubstituiert. Ebenso befindet sich der Rest R<sup>3</sup> vorzugsweise in der 3- oder 4-Stellung, insbesondere in der 4-Stellung.

55 Vorzugsweise ist R<sup>3</sup> Wasserstoff. Besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel I oder Ia in der R<sup>3</sup> Wasserstoff bedeutet und die übrigen Reste die angegebene Bedeutung haben, insbesondere aber ist dann R<sup>2</sup> Phenyl.

Alkoxyalkoxy-, Alkoxyalkyl-, Alkylthioalkoxy-, Alkylsulfinylalkoxy-, Alkylsulfonylalkoxy-, Alkoxyalkylthio-, Alkoxyalkylsulfinyl-, Alkoxyalkylsulfonyl-, Alkylthioalkyl-, Alkylsulfinylalkyl-, Alkylsulfonylalkyl oder Dialkylaminoalkoxy-Substituenten R<sup>3</sup> oder solche Substituenten der Phenylgruppe des Restes R<sup>2</sup> besitzen vorzugsweise 2 - 6, insbesondere 2 - 4 oder 3 - 6 oder 3 - 4 oder aber 2 Kohlenstoffatome. Bevorzugte Alkyl- oder

Alkylenteile in diesen Resten sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl bzw. entsprechend Methylen, Ethylen und Propylen. Sie sind vorzugsweise endständig substituiert. Besonders bevorzugte Reste dieser Art sind Alkoxyethoxy, Alkoxyethyl-, Alkylthioethoxy, Alkylsulfinylethoxy, Alkylsulfonylethoxy, Alkoxyethylthio, Alkoxyethylsulfinyl, Alkoxyethylsulfonyl, Alkylthiomethyl, Alkylsulfinylmethyl, Alkylsulfonylmethyl und 2-Dimethylaminoethoxy.

Besonders bevorzugte Reste R<sup>3</sup> und Substituenten des Phenylkerns von R<sup>2</sup> sind Difluormethoxy und Alkoxyalkoxy, vorzugsweise Alkoxyethoxy, insbesondere Methoxyethoxy und Alkoxyalkyl, vorzugsweise Alkoxyethyl-, insbesondere Methoxyethyl-. Insbesondere wird 2-Methoxyethoxy bevorzugt.

Eine bevorzugte Verbindung ist

4-(3-(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril, und Salze und physiologisch hydrolysierbaren Derivate davon, insbesondere mit der S-Konfiguration am C<sup>(1)</sup> im Propanolaminanteil.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, ihre physiologisch verträglichen Salze und Säureadditionssalze sowie deren physiologisch hydrolysierbaren Derivate sind therapeutische Wirkstoffe, besitzen hohe pharmakologische Wirkung und sind wertvolle Arzneimittel. Insbesondere zeigen sie positiv inotrope, vasodilatierende und antiarrhythmische Wirkung und eignen sich zur Behandlung von Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Hypertonie, koronaren Herzerkrankungen, peripheren und zentralen arteriellen Durchblutungsstörungen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können beim Menschen oral oder parenteral in einer Dosierung von 1 - 800 mg, vorzugsweise 10 - 200 mg, besonders bevorzugt 20 - 100 mg pro Tag, angewendet werden, insbesondere in unterteilten Dosen, zum Beispiel dreimal täglich. Diese Dosierungen sind vorteilhaft für die Behandlung der vorstehend genannten Krankheiten, insbesondere von Herzinsuffizienz und/oder Hypertonie und Arrhythmien.

Die positiv inotrope Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde am Meerschweinchen-Papillarmuskel bestimmt (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 304, 37, 1978). Die Konzentration der Substanz im Organbad betrug jeweils 10<sup>-4</sup> mol/l. Die maximale prozentuale Steigerung der Kontraktionsamplitude wurde jeweils an drei Papillarmuskeln bestimmt und betrug mindestens 50%.

Gemäß der Erfindung werden pharmazeutische Zusammensetzungen geschaffen, die eine Verbindung der Formel I oder die unter physiologischen Bedingungen zu den erfindungsgemäßen Verbindungen hydrolysierbaren Derivate, wie z.B. Ester oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze, zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmittel oder Träger enthalten.

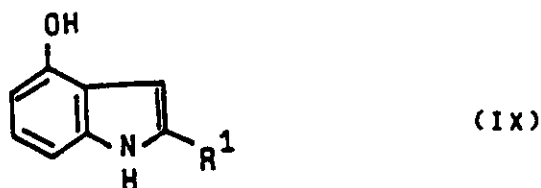
Die Verbindungen gemäß der Erfindung können mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmitteln oder Trägern und gegebenenfalls mit anderen Hilfsmitteln vermischt und beispielsweise oral oder parenteral verabreicht werden. Sie können oral in Form von Tabletten, Dragees, Sirups, Suspensionen und Flüssigkeiten oder parenteral in Form von Lösungen oder Suspensionen verabreicht werden. Oral zu verabreichende Präparate können einen oder mehrere Zusätze wie Süßungsmittel, Aromatisierungsmittel, Farbstoffe und Konservierungsmittel enthalten. Tabletten können den Wirkstoff mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfsmitteln vermischt enthalten, zum Beispiel inerten Verdünnungsmitteln wie Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Lactose und Talk, Granulierungsmitteln und Mitteln, die den Zerfall der Tabletten bei oraler Verabreichung fördern wie Stärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat, Stearinsäure und Talk.

Geeignete Trägerstoffe sind beispielsweise Milchzucker (Lactose), Gelatine, Maisstärke, Stearinsäure, Ethanol, Propylenglycol, Ether des Tetrahydrofurfurylalkohols und Wasser.

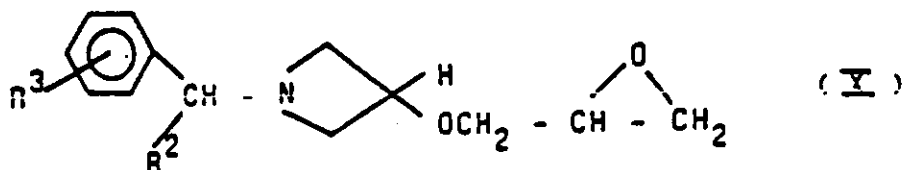
Die Tabletten können nach bekannten Arbeitsweisen überzogen werden, um den Zerfall und die Resorption im Magen-Darmtrakt zu verzögern, wodurch die Aktivität des Wirkstoffs sich über eine längere Zeitspanne erstrecken kann. Ebenso kann in den Suspensionen der Wirkstoff mit Hilfsmitteln vermischt sein, die für die Herstellung solcher Zusammensetzungen üblich sind, zum Beispiel Suspendiermitteln wie Methylcellulose, Tragacanth oder Natriumalginat, Netzmitteln wie Lecithin, Polyoxyethylenstearat und Polyoxyethylensorbitanmonooleat und Konservierungsmitteln wie Ethylparahydroxybenzoat. Kapseln können den Wirkstoff als einzigen Bestandteil oder vermischt mit einem festen Verdünnungsmittel wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin enthalten. Die injizierbaren Präparate werden ebenfalls in an sich bekannter Weise formuliert. Die pharmazeutischen Präparate können den Wirkstoff in einer Menge von 0,1 bis 90%, insbesondere 1 bis 90%, enthalten, wobei der Rest ein Trägerstoff oder Zusatzstoff ist. Im Hinblick auf die Herstellung und Verabreichung werden feste Präparate wie Tabletten und Kapseln bevorzugt. Vorzugsweise

enthalten die Präparate den Wirkstoff in einer Menge von 5 - 50 mg.

Die Verbindungen der Formel I, können hergestellt werden durch Umsetzung der bekannten Indolderivate der Formel IX

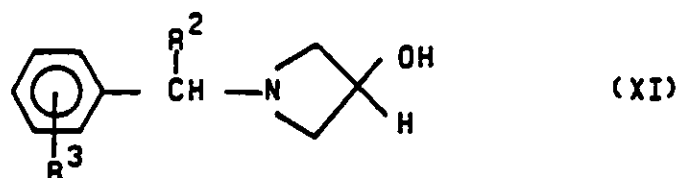


mit Verbindungen der Formel X



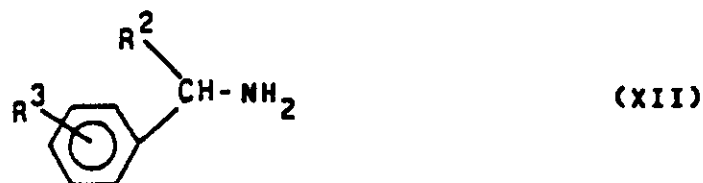
wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die obengenannte Bedeutung haben. Die Umsetzungen können in wäßrigem Dioxan oder in anderen geeigneten Lösungsmitteln in Gegenwart von Alkali, vorzugsweise Natronlauge durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur kann zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Gemisches liegen. Sie liegt vorzugsweise zwischen 50 und 70°C.

Die Verbindungen der Formel X, in der R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die obengenannte Bedeutung haben, können hergestellt werden durch Umsetzung von bekannten oder nach bekannten Verfahren herstellbaren Verbindungen der Formel XI, in der R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die obengenannte Bedeutung haben,



mit Epichlorhydrin in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Alkali, vorzugsweise Natronlauge bei Temperaturen zwischen 0°C bis 50°C, vorzugsweise Raumtemperatur.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XI können hergestellt werden durch Umsetzung von Benzhydrylaminen der allgemeinen Formel XII



in der R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die angegebene Bedeutung haben, mit Epichlorhydrin in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis Siedetemperatur des Gemisches, insbesondere bei 70°C.

Die Verbindungen der Formel XII können nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren hergestellt werden (Literatur: Beilstein, viertes Ergänzungswerk 12, Systemnummer 1734 und Najer et al., Bl. 1959, 352 - 355).

Eine gegebenenfalls erforderliche Veresterung der Hydroxygruppe in der 3-Amino-propoxy-Seitenkette kann analog zu für die Herstellung analoger Ester von 3-Amino-2-hydroxypropoxyaryl-Verbindungen bekannten Methoden durchgeführt werden, nötigenfalls unter selektiven Bedingungen, falls andere reaktionsfähige Gruppen vorliegen.

Die verwendeten Ausgangsmaterialien sind bekannt oder können nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können sowohl Basen als auch Säuren beziehungsweise amphoter sein und daher in der Form ihrer Salze oder Säureadditionssalze aus den Reaktionsgemischen isoliert werden. Sie lassen sich als Basen mit geeigneten anorganischen oder organischen Säuren nach bekannten Verfahren in Salze überführen oder bilden als Säuren mit Basen Salze.

Bevorzugt werden physiologisch verträgliche Salze oder Säureadditionssalze. Hierfür sind als anorganische Säuren beispielsweise Schwefelsäure oder Halogenwasserstoffsäuren, zum Beispiel Salzsäure, und als organische Säuren, zum Beispiel Fumarsäure, Maleinsäure, Zitronensäure und Weinsäure, geeignet. Zur Herstellung wird die heiße alkoholische Lösung der Base mit der alkoholischen Lösung einer geeigneten Säure versetzt, und man erhält nach Etherzusatz das Salz. Bevorzugte Salze sind die Alkali-, Erdalkali- und Ammoniumsalze der Verbindungen der Formel I, die mit den entsprechenden Basen, insbesondere Natrium-, oder Kaliumhydroxid erhalten werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I weisen am Kohlenstoffatom 2 der Propoxyseitenkette ein Chiralitätszentrum auf und können, abhängig von den Substituenten, weitere asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen und daher als Racemate und Diastereoisomere vorliegen. Diastereoisomere können in bekannter Weise aufgrund der physikalisch-chemischen Unterschiede ihrer Bestandteile in ihre racemischen Modifikationen getrennt werden. Racemate können nach bekannten Methoden getrennt werden, beispielsweise durch Umkristallisieren in optisch aktiven Lösungsmitteln, durch Mikroorganismen oder Reaktion mit einer optisch aktiven Säure oder Base, die mit der racemischen Verbindung ein Salz bildet, Trennung der Diastereoisomeren durch fraktionierte Kristallisation und Freisetzung der Enantiomeren durch geeignete Mittel. Besonders geeignete optisch aktive Säuren sind beispielsweise die d- und l-Formen der Weinsäure, Ditoluylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Kamphersulfonsäure oder Pyrrolidon-carbonsäure. Geeignete optisch aktive Basen sind alpha-Phenyläthylamin, Menthylamin, Ephedrin, Brucin und Chinin. Vorteilhafterweise wird der aktivere der Antipoden isoliert. Gemäß der Erfindung ist es jedoch auch möglich, die reinen Enantiomeren durch asymmetrische Synthese zu erhalten.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

#### Herstellungsbeispiel

##### 1-(Diphenylmethyl)-3-(2,3-epoxypropoxy)-azetidin

37,5 g Diphenylmethyl-azetidin-3-ol werden bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus 250 ml Dimethylsulfoxid und 150 ml 5%iger Natronlauge gelöst, mit 65 ml Epichlorhydrin versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird mit 300 ml Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 29.0 g

1-(Diphenylmethyl)-3-(2,3-epoxypropoxy)-azetidin

Kp. 174 - 176°C 0.2 mbar

##### Beispiel 1

##### 4-(3-(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indol-2-carboxamid

8,8 g 4-Hydroxy-1H-indol-2-carboxamid werden in 250 ml 0.8 prozentiger Natronlauge gelöst und mit einer Lösung von 16,3 g 1-(Diphenylmethyl)-3-(2,3-epoxypropoxy)-azetidin in 250 ml Dioxan versetzt. Man läßt das Gemisch 4 Stunden bei Raumtemperatur stehen und erwärmt dann weitere 20 Stunden auf 60°C. Das Reaktionsgemisch wird dann in 1 l Eiswasser eingerührt und zweimal mit je 500 ml Methylenchlorid extrahiert. Man trocknet die organische Phase mit Kaliumcarbonat und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird zweimal mit je 100 ml Diisopropylether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 7.1 g

4-(3-(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indol-2-carboxamid

Schmp. 186°C

## Beispiel 2

## 4-(3-(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril

5 10,0 g 4-(3-(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indol-2-carboxamid werden in einem Gemisch aus 112 ml Dioxan und 10 g Pyridin gelöst und bei 10°C mit 10 ml Trifluoracethanhydrid in 10 ml Dioxan versetzt. Nach zweistündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Gemisch in Eiswasser eingeührt. Man extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht erst mit verdünnter NaOH, dann mit Wasser, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Chloroform).

10 Ausbeute: 9,3 g (41%) 4-(3-(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril  
Schmp. : 83 - 85°C

## Beispiel 3

15

## Herstellung von Ampullen

Ampullen, die die im folgenden genannten Bestandteile enthalten, lassen sich in bekannter Weise herstellen. Der Wirkstoff wird in Wasser und 1,2-Propandiol gelöst und unter Stickstoff in Glasampullen  
20 abgefüllt.

25

|                                                                                 |        |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 4-(3-(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril | 2 mg   |
| 1,2-Propandiol                                                                  | 0,8 ml |
| dest. Wasser ad                                                                 | 2,0 ml |

## Beispiel 4

## 30 Herstellung von Tabletten und Kapseln

Tabletten und Kapseln, welche die nachstehend angegebenen Bestandteile enthalten, werden nach bekannten Arbeitsweisen hergestellt. Diese sind für die Behandlung der vorstehend genannten Krankheiten, insbesondere der Herzinsuffizienz in Dosierungsmengen von jeweils einer Tablette oder Kapsel dreimal  
35 täglich geeignet.

40

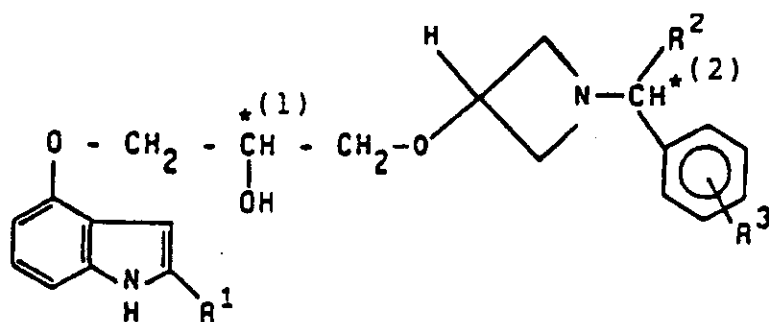
45

| Bestandteile                                                                    | Gewicht (mg) |        |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------|
|                                                                                 | Tablette     | Kapsel |
| 4-(3-(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril | 30           | 10     |
| Tragacanth                                                                      | 10           |        |
| Lactose                                                                         | 247,5        | 300    |
| Maisstärke                                                                      | 25           |        |
| Talk                                                                            | 15           |        |
| Magnesiumstearat                                                                | 2,5          |        |

Analog zu den vorstehenden Beispielen 1 und 2 können die in der folgenden Tabelle angegebenen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I erhalten werden, (Beispiele 1 - 11):

50

55



"rac" bedeutet racemisch. Soweit nicht durch R<sup>4</sup> anders angegeben, liegt die 2-Hydroxygruppe der Propoxyamino-Seitenkette in nichtveresterter Form vor.

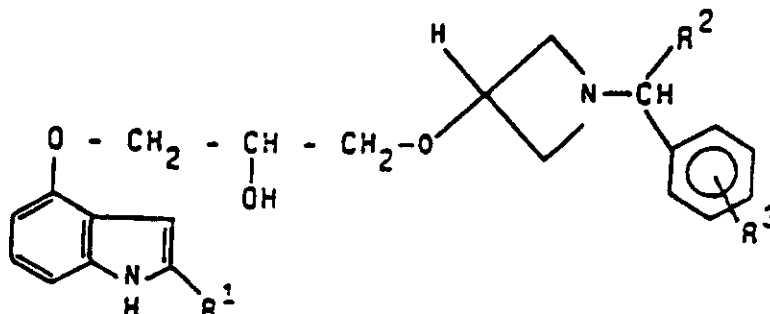
"---" bedeutet, daß kein asymmetrisches Kohlenstoffatom vorliegt.

| Beispiel | R <sup>1</sup>    | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                     | Konfig.-<br>C <sup>*</sup> (1) | Konfig.-<br>C <sup>*</sup> (2) | Schmp. °C |
|----------|-------------------|----------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|
| 3        | CN                | Phenyl         | 3-OCH <sub>3</sub>                                 | rac                            | rac                            |           |
| 4        | CN                | Phenyl         | 2-Cl                                               | rac                            | rac                            |           |
| 5        | CN                | 4-Cl-Phenyl    | 4-Cl                                               | rac                            | — — —                          |           |
| 6        | CN                | Phenyl         | 4-Cl                                               | rac                            | rac                            |           |
| 7        | CN                | Phenyl         | 4-OCH <sub>3</sub>                                 | rac                            | rac                            |           |
| 8        | CONH <sub>2</sub> | Phenyl         | H                                                  | rac                            | — — —                          | 186       |
| 9        | CN                | 4-F-Phenyl     | 4-F                                                | rac                            | — — —                          | 78 - 80   |
| 10       | CN                | Phenyl         | H                                                  | S                              | — — —                          | 79        |
| 11       | CN                | Phenyl         | O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | rac                            | rac                            |           |

## Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, NL, SE

## 1. Substituierte Indolylpropanole der Formel I



in der

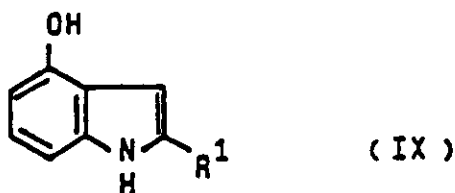
R¹ eine Cyano-, Carboxamid-, Alkoxycarbonyl-, Hydroxyl- oder Acetylgruppe bedeutet,  
 R² Pyridinyl, Thienyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, das durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl,  
 Alkoxy, Difluormethoxy, Difluormethylthio, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluorethoxy, Alkoxyal-  
 koxy, Cycloalkylalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkoxy, Alkylsulfanylalkoxy, Alkylsulfonylalkoxy, Alkoxyal-  
 kylthio, Alkoxyalkylsulfanyl, Alkoxyalkylsulfonyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfanylalkyl, Alkylsulfonylalkyl und  
 Dialkylaminoalkoxy mono- oder disubstituiert ist, und  
 R³ Wasserstoff, Alkoxy, Halogen, Difluormethoxy, Difluormethylthio, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio,  
 Trifluorethoxy, Alkoxyalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkoxy, Alkylsulfanylalkoxy, Alkylsulfonylalkoxy, Al-  
 koxyalkylthio, Alkoxyalkylsulfanyl, Alkoxyalkylsulfonyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfanylalkyl, Alkylsulfonylalkyl  
 oder Dialkylaminoalkoxy bedeutet,

oder ein physiologisch verträgliches hydrolysierbares Derivat davon, in dem die Hydroxygruppe in 2-  
 Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie ihre tautomeren Formen  
 und ihre Salze sowie Säureadditionssalze, wobei in allen vorstehend genannten Fällen Alkyl der  
 Alkylgruppen oder von Alkylteilen oder Alkylanteilen von Gruppen jeweils geradkettiges oder verzweig-  
 tes Alkyl beziehungsweise Alkylen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und Cycloalkyl 3 bis 7  
 Kohlenstoffatome besitzt.

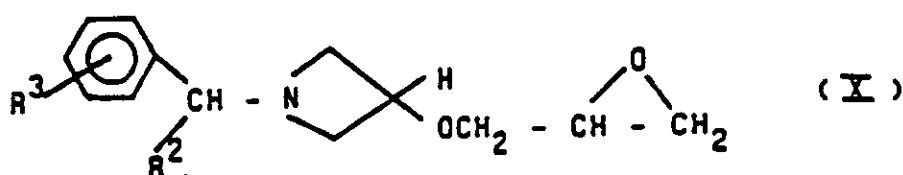
## 2. 4-(3-(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril

## 3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 in der R¹ eine Cyano- bzw. Nitrilgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man entsprechende Verbindungen der Formel I, in der R¹ eine Carboxamidgruppe bedeutet, dehydratisiert.

## 4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man Indolderivate der Formel IX



in der R¹ die oben angegebene Bedeutung hat, mit Verbindungen der Formel X



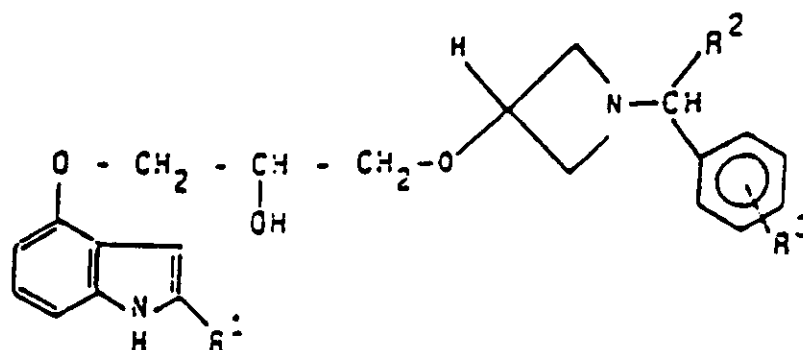
10 in der R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die angegebene Bedeutung haben, umsetzt, und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls verestert und in Salze überführt.

15 5. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder deren physiologisch verträgliche Salze und gegebenenfalls übliche Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel enthält.

6. Verbindung gemäß Anspruch 1 als pharmazeutischer Wirkstoff, insbesondere zur Behandlung von Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Hypertonie, koronaren Herzerkrankungen, peripheren und zentralen arteriellen Durchblutungsstörungen.

## 20 Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : ES

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I,



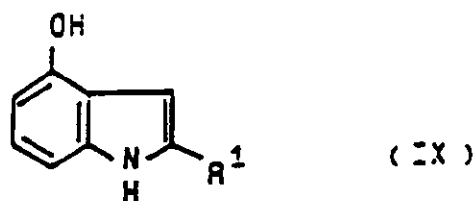
in der

R<sup>1</sup> eine Cyano-, Carboxamid-, Alkoxycarbonyl-, Hydroxyl- oder Acetylgruppe bedeutet,

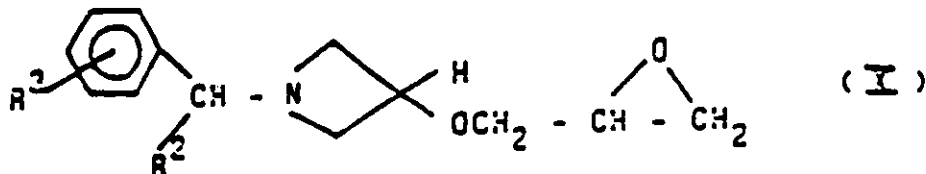
40 R<sup>2</sup> Pyridinyl, Thienyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl bedeutet, das durch Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Alkoxy, Difluormethoxy, Difluoremethylthio, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluorethoxy, Alkoxyalkoxy, Cycloalkylalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkoxy, Alkylsulfinylalkoxy, Alkylsulfonylalkoxy, Alkoxyalkylthio, Alkoxyalkylsulfinyl, Alkoxyalkylsulfonyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl und Dialkylaminoalkoxy mono- oder disubstituiert ist, und

45 R<sup>3</sup> Wasserstoff, Alkoxy, Halogen, Difluormethoxy, Difluormethylthio, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluorethoxy, Alkoxyalkoxy, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkoxy, Alkylsulfinylalkoxy, Alkylsulfonylalkoxy, Alkoxyalkylthio, Alkoxyalkylsulfinyl, Alkoxyalkylsulfonyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl oder Dialkylaminoalkoxy bedeutet,

oder ein physiologisch verträgliches hydrolysierbares Derivat davon, in dem die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresteter Form vorliegt, sowie ihre tautomeren Formen und ihre Salze sowie Säureadditionssalze, wobei in allen vorstehend genannten Fällen Alkyl der Alkylgruppen oder von Alkylteilen oder Alkylanteilen von Gruppen jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkyl beziehungsweise Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und Cycloalkyl 3 bis 7 Kohlenstoffatome besitzt, dadurch gekennzeichnet, daß man Indolderivate der Formel IX



10 in der R¹ die oben angegebene Bedeutung hat, mit Verbindungen der Formel X



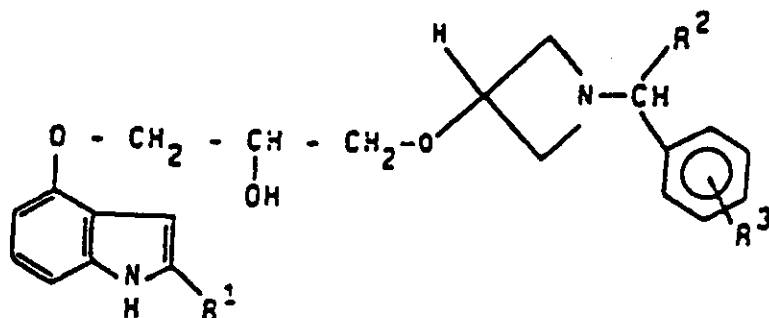
20 in der R² und R³ die angegebene Bedeutung haben, umsetzt, und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls verestert und in Salze überführt.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, in der R¹ eine Cyano- bzw. Nitrilgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man entsprechende Verbindungen der Formel I, in der R¹ eine Carboxamidogruppe bedeutet, dehydratisiert.
3. Verfahren zur Herstellung gemäß Anspruch 2 von 4-(3-(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril.

### 30 Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, NL, SE

1. Substituted indolylpropanols of the formula I



in which

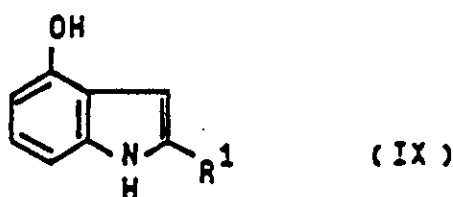
- R¹ is a cyano, carboxamide, alkoxycarbonyl, hydroxyl or acetyl group,
- R² is pyridinyl, thienyl, phenyl or substituted phenyl, which is mono- or disubstituted by halogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy, difluoromethoxy, difluoromethylthio, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, trifluoroethoxy, alkoxyalkoxy, cycloalkylalkoxy, alkoxyalkyl, alkylthioalkoxy, alkylsulphanylalkoxy, alkylsulphonylalkoxy, alkoxyalkylthio, alkoxyalkylsulphinyl, alkoxyalkylsulphonyl, alkylthioalkyl, alkylsulphanylalkyl, alkylsulphonylalkyl and dialkylaminoalkoxy, and
- R³ is hydrogen, alkoxy, halogen, difluoromethoxy, difluoromethylthio, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, trifluoroethoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkylthioalkoxy, alkylsulphanylalkoxy, alkylsulphonylalkoxy, alkoxyalkylthio, alkoxyalkylsulphinyl, alkoxyalkylsulphonyl, alkylthioalkyl, alkylsulphanylalkyl, alkylsulphonylalkyl or dialkylaminoalkoxy, or a physiologically tolerated hydrolysable derivative thereof in which the hydroxyl group in

the 2-position of the 3-aminopropoxy side chain is present in esterified form, and their tautomeric forms and their salts and acid addition salts, wherein, in all the abovementioned cases, alkyl or alkyl groups or of alkyl moieties or alkylene moieties of groups in each case is straight-chain or branched alkyl or alkylene having 1 to 6 carbon atoms and cycloalkyl has 3 to 7 carbon atoms.

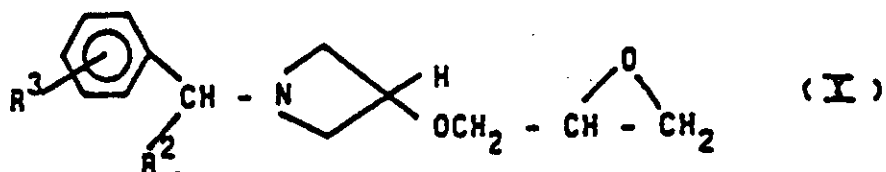
2. 4-(3-(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indole-2-carbonitrile.

3. Process for the preparation of compounds of the formula I according to Claim 1, in which R<sup>1</sup> is a cyano or nitrile group, characterized in that corresponding compounds of the formula I in which R<sup>1</sup> is a carboxamido group are dehydrated.

4. Process for the preparation of compounds of the formula I according to Claim 1, characterized in that indole derivatives of the formula IX



in which R<sup>1</sup> has the abovementioned meaning, are reacted with compounds of the formula X



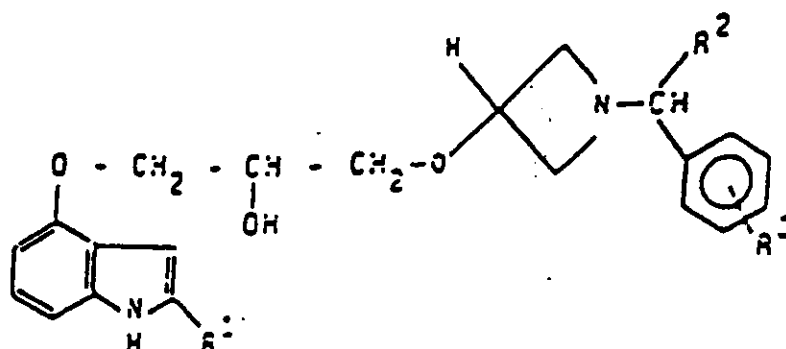
in which R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> have the meaning given, and, if appropriate, the resulting compounds are esterified and converted into salts.

5. Pharmaceutical preparation, characterized in that it comprises one or more of the compounds according to Claim 1 or physiologically tolerated salts thereof and if appropriate customary carrier substances and/or diluents.

6. Compound according to Claim 1 as a pharmaceutical active compound, in particular for the treatment of cardiac insufficiency, disturbances in cardiac rhythm and hypertension, coronary heart diseases and disturbances in peripheral and central arterial circulation.

Claims for the following Contracting State : ES

1. Process for the preparation of the compounds of the formula I



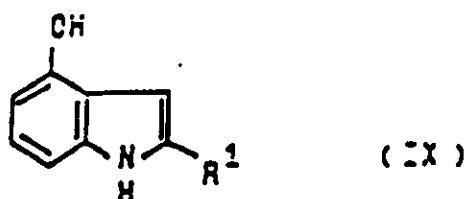
in which

R¹ is a cyano, carboxamide, alkoxycarbonyl, hydroxyl or acetyl group,

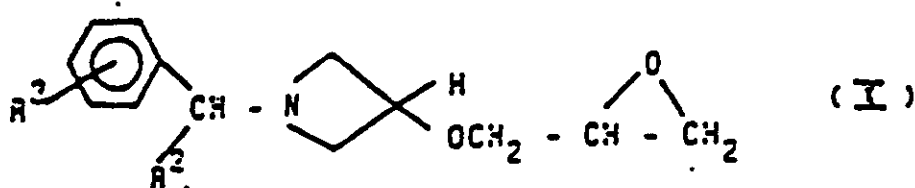
R² is pyridinyl, thienyl, phenyl or substituted phenyl, which is mono- or disubstituted by halogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy, difluoromethoxy, difluoromethylthio, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, trifluoroethoxy, alkoxyalkoxy, cycloalkylalkoxy, alkoxyalkyl, alkylthioalkoxy, alkylsulphinyloxy, alkylsulphonyloxy, alkoxyalkylthio, alkoxyalkylsulphonyl, alkoxyalkylsulphonyl, alkylthioalkyl, alkylsulphonylalkyl, alkylsulphonylalkyl and dialkylaminoalkoxy, and

R³ is hydrogen, alkoxy, halogen, difluoromethoxy, difluoromethylthio, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, trifluoroethoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkylthioalkoxy, alkylsulphonyloxy, alkylsulphonyloxy, alkoxyalkylthio, alkoxyalkylsulphonyl, alkoxyalkylsulphonyl, alkylthioalkyl, alkylsulphonylalkyl, alkylsulphonylalkyl or dialkylaminoalkoxy,

or a physiologically tolerated hydrolysable derivative thereof in which the hydroxyl group in the 2-position of the 3-aminopropoxy side chain is present in esterified form, and their tautomeric forms and their salts and acid addition salts, wherein, in all the abovementioned cases, alkyl or alkyl groups or of alkyl moieties or alkylene moieties of groups in each case is straight-chain or branched alkyl or alkylene having 1 to 6 carbon atoms and cycloalkyl has 3 to 7 carbon atoms, characterized in that indole derivatives of the formula IX



in which R¹ has the abovementioned meaning, are reacted with compounds of the formula X



in which R² and R³ have the meaning given, and, if appropriate, the resulting compounds are

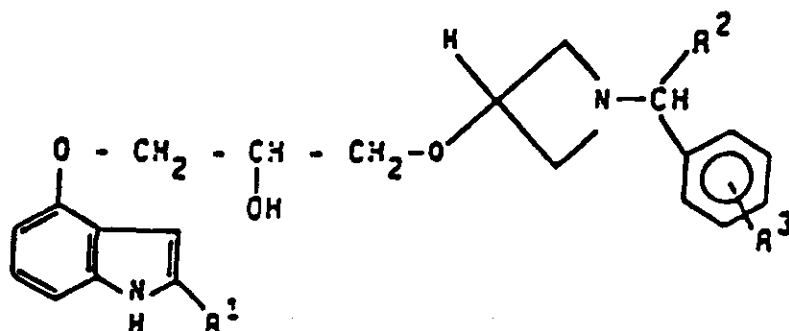
esterified and converted into salts.

2. Process for the preparation of compounds of the formula I according to Claim 1, in which R<sup>1</sup> is a cyano or nitrile group, characterized in that corresponding compounds of the formula I in which R<sup>1</sup> is a carboxamido group are dehydrated.
3. Process for the preparation, according to Claim 2, of 4-(3-(1-diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indole-2-carbonitrile.

## 10 Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, NL, SE

1. Indolylpropanols substitués de formule I



dans laquelle

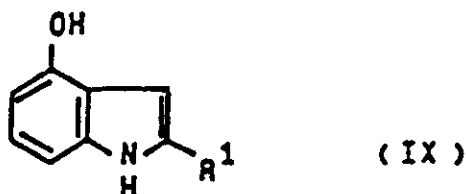
R<sup>1</sup> représente un groupe cyano, un groupe carboxamide, un groupe alcoxycarbonyle, un groupe hydroxyle ou un groupe acétyle,

R<sup>2</sup> représente un groupe pyridinyle, un groupe thiényl, un groupe phényle ou un groupe phényle substitué qui peut être mono- ou disubstitué par un atome d'halogène, par un groupe alkyle, par un groupe cycloalkyle, par un groupe alcoxy, par un groupe difluorométhoxy, par un groupe difluorométhylthio, par un groupe trifluorométhoxy, par un groupe trifluorométhylthio, par un groupe trifluoréthoxy, par un groupe alcoxyalcoxy, par un groupe cycloalkylalcoxy, par un groupe alcoxyalkyle, par un groupe alkylthioalcoxy, par un groupe alkylsulfinylalcoxy, par un groupe alkylsulfonylalcoxy, par un groupe alcoxyalkylthio, par un groupe alcoxyalkylsulfinyle, par un groupe alcoxyalkylsulfonyl, par un groupe alkylthioalkyle, par un groupe alkylsulfinylalkyle, par un groupe alkylsulfonylalkyle et par un groupe dialkylaminoalcoxy, et

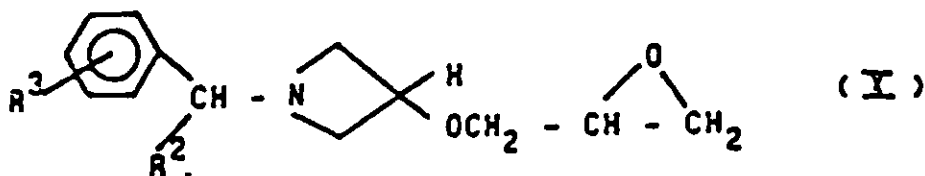
R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy, un atome d'halogène, un groupe difluorométhoxy, un groupe difluorométhylthio, un groupe trifluorométhoxy, un groupe trifluorométhylthio, un groupe trifluoréthoxy, un groupe alcoxyalcoxy, un groupe alcoxyalkyle, un groupe alkylthioalcoxy, un groupe alkylsulfinylalcoxy, un groupe alkylsulfonylalcoxy, un groupe alcoxyalkylthio, un groupe alcoxyalkylsulfinyle, un groupe alcoxyalkylsulfonyl, un groupe alkylthioalkyle, un groupe alkylsulfinylalkyle, un groupe alkylsulfonylalkyle ou un groupe dialkylaminoalcoxy, ou encore un de ses dérivés hydrolysables physiologiquement acceptables, dans lequel le groupe hydroxyle en position 2 de la chaîne latérale du groupe 3-aminopropoxy est présent sous forme estérifiée, ainsi que leurs formes tautomères et leurs sels, de même que leurs sels d'addition d'acides, dans lesquels, dans tous les cas mentionnés ci-dessus, le terme alkyle des groupes alkyle ou encore des fractions alkyle ou des fractions alkylène de groupes désigne chaque fois un groupe alkyle, respectivement un groupe alkylène à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone, et un groupe cycloalkyle contient de 3 à 7 atomes de carbone.

2. 4-(3-(1-diphenylméthyl-azétidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indole-2-carbonitrile.

3. Procédé pour la préparation de composés répondant à la formule I selon la revendication 1, dans laquelle R<sup>1</sup> représente un groupe cyano ou un groupe nitrile, caractérisé en ce qu'on soumet à une déshydratation des composés correspondants de formule I, dans laquelle R<sup>1</sup> représente un groupe carboxamido.
4. Procédé pour la préparation des composés de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir des dérivés d'indole de formule IX



dans laquelle R<sup>1</sup> a la signification indiquée ci-dessus, avec des composés de formule X

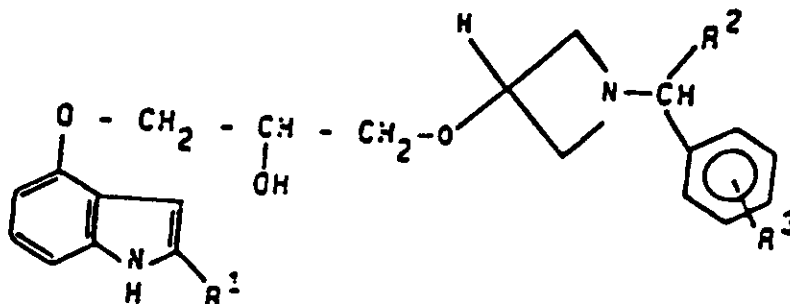


dans laquelle R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> ont la signification indiquée, et on estérifie éventuellement les composés obtenus et on les transforme en sels.

5. Préparation pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un ou plusieurs des composés selon la revendication 1 ou de leurs sels physiologiquement acceptables et éventuellement des substances de support et/ou des diluants habituels.
6. Composé selon la revendication 1, comme substance active pharmaceutique, en particulier pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, des troubles du rythme cardiaque et de l'hypertonie, des maladies coronaires du cœur, des troubles de la circulation artérielle périphérique et centrale.

#### Revendications pour l'Etat contractant suivant : ES

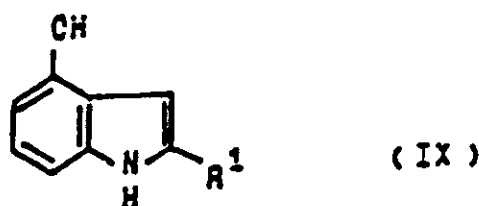
1. Procédé pour la préparation des composés de formule I



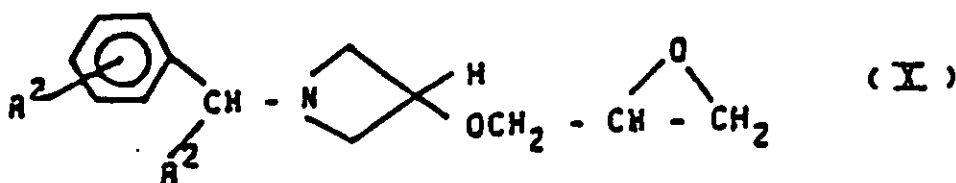
dans laquelle

R<sup>1</sup> représente un groupe cyano, un groupe carboxamide, un groupe alcoxycarbonyle, un groupe

- hydroxyle ou un groupe acétyle,
- $R^2$  représente un groupe pyridinyle, un groupe thiényl, un groupe phényle ou un groupe phényle substitué qui peut être mono- ou disubstitué par un atome d'halogène, par un groupe alkyle, par un groupe cycloalkyle, par un groupe alcoxy, par un groupe difluorométhoxy, par un groupe difluorométhylthio, par un groupe trifluorométhoxy, par un groupe trifluorométhylthio, par un groupe trifluoréthoxy, par un groupe alcoxyalcoxy, par un groupe cycloalkylalcoxy, par un groupe alcoxyalkyle, par un groupe alkylthioalcoxy, par un groupe alkylsulfinylalcoxy, par un groupe alkylsulfonylalcoxy, par un groupe alcoxyalkylthio, par un groupe alcoxyalkylsulfinyle, par un groupe alcoxyalkylsulfonyl, par un groupe alkylthioalkyle, par un groupe alkylsulfinylalkyle, par un groupe alkylsulfonylalkyle et par un groupe dialkylaminoalcoxy, et
- $R^3$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy, un atome d'halogène, un groupe difluorométhoxy, un groupe difluorométhylthio, un groupe trifluorométhoxy, un groupe trifluorométhylthio, un groupe trifluoréthoxy, un groupe alcoxyalcoxy, un groupe alcoxyalkyle, un groupe alkylthioalcoxy, un groupe alkylsulfinylalcoxy, un groupe alkylsulfonylalcoxy, un groupe alcoxyalkylthio, un groupe alcoxyalkylsulfinyle, un groupe alcoxyalkylsulfonyl, un groupe alkylthioalkyle, un groupe alkylsulfinylalkyle, un groupe alkylsulfonylalkyle ou un groupe dialkylaminoalcoxy, ou encore un de ses dérivés hydrolysables physiologiquement acceptables, dans lequel le groupe hydroxyle en position 2 de la chaîne latérale du groupe 3-aminopropoxy est présent sous forme estérifiée, ainsi que leurs formes tautomères et leurs sels, de même que leurs sels d'addition d'acides, dans lesquels, dans tous les cas mentionnés ci-dessus, le terme alkyle des groupes alkyle ou encore des fractions alkyle ou des fractions alkylène de groupes désigne chaque fois un groupe alkyle, respectivement un groupe alkylène à chaîne droite ou ramifiée contenant de 1 à 6 atomes de carbone, et un groupe cycloalkyle contient de 3 à 7 atomes de carbone, caractérisé en ce qu'on fait réagir des dérivés d'indole de formule IX



dans laquelle  $R^1$  a la signification indiquée ci-dessus, avec des composés de formule X



dans laquelle  $R^2$  et  $R^3$  ont la signification indiquée, et on estérifie éventuellement les composés obtenus et on les transforme en sels.

2. Procédé pour la préparation de composés répondant à la formule I selon la revendication 1, dans laquelle  $R^1$  représente un groupe cyano ou un groupe nitrile, caractérisé en ce qu'on soumet à une déshydratation des composés correspondants de formule I, dans laquelle  $R^1$  représente un groupe carboxamido.
3. Procédé pour la préparation selon la revendication 2, du 4-(3-(1-diphénylméthyl-azétidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indole-2-carbonitrile.

Official use

18OCT 1994 00400895 PAT 54 77 UC 35.00

Your reference Z.1020

#### Notes

Please type, or write in dark ink using CAPITAL letters.

A prescribed fee is payable with this form. For details, please contact the Patent Office (telephone 071-438 4700).

Paragraph 1 of Schedule 4 to the Patents Rules 1990 governs the completion and filing of this form.

This form must be filed in duplicate and must be accompanied by a translation into English, in duplicate, of:

- the whole description
- those claims appropriate to the UK (in the language of the proceedings)

including all drawings, whether or not these contain any textual matter but excluding the front page which contains bibliographic information. The translation must be verified to the satisfaction of the Comptroller as corresponding to the original text.

**The  
Patent  
Office**

## Filing of translation of European Patent (UK) under Section 77(6)(a)

**Form 54/77**

**Patents Act 1977**

### 1 European Patent number

- 1 Please give the European Patent number:

297380

### 2 Proprietor's details

- 2 Please give the full name(s) and address(es) of the proprietor(s) of the European Patent (UK):

Name Beiersdorf-Lilly GmbH

Address Wiesingerweg 25,  
D-20253 Hamburg,  
Germany

Postcode D-20253

ADP number  
(if known):

### 3 European Patent Bulletin date

- 3 Please give the date on which the mention of the grant of the European Patent (UK) was published in the European Patent Bulletin or, if it has not yet been published, the date on which it will be published:

Date 5th October 1994

(day month year)

Please turn over →

RECEIVED IN

19 OCT 1994

EUROPEAN  
TRANSLATIONS

0205

**4 Agent's details**

4 Please give name of agent (if any):

C. M. Hudson

**5** An address for service in the United Kingdom must be supplied.

**5 Address for service**

5 Please give a name and address in the United Kingdom to which all correspondence will be sent:

Name Lilly Industries Ltd.

Address Erl Wood Manor,  
Windlesham,  
Surrey GU20 6PH  
United Kingdom

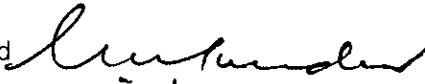
Postcode GU20 6PH

ADP number  
(if known)

**Signature**

Please sign here ➡

Signed



Date 11 October 1994  
(day month year)

**Reminder**

Have you attached:

- ☐ one duplicate copy of this form?
- ☐ two copies of the translation including any drawings (verified to the satisfaction of the Comptroller)?
- ☐ any continuation sheets (if appropriate)?

PATENTS ACT 1977

and

PATENTS (AMENDMENT) RULES 1987

I, Andrew Harvey David SUMPTER, B.Sc.,  
translator to RWS Translations Ltd., of Europa House, Marsham  
Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, England, hereby declare  
that I am conversant with the German and English languages and  
that to the best of my knowledge and belief the accompanying  
document is a true translation of the text on which the European  
Patent Office intends to grant or has granted European Patent  
No. 2 973 80  
in the name of

BEIERSDORF-LILLY GmbH

Signed this 5<sup>th</sup> day of OCTOBER 1994

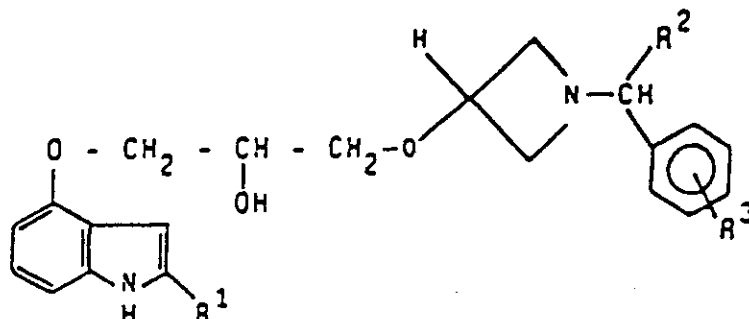
A handwritten signature in black ink, appearing to be 'AD' followed by a stylized flourish.

A. H. D. SUMPTER

For and on behalf of RWS Translations Ltd.

# Description

The invention relates to new substituted indolyl-propanols of the formula I



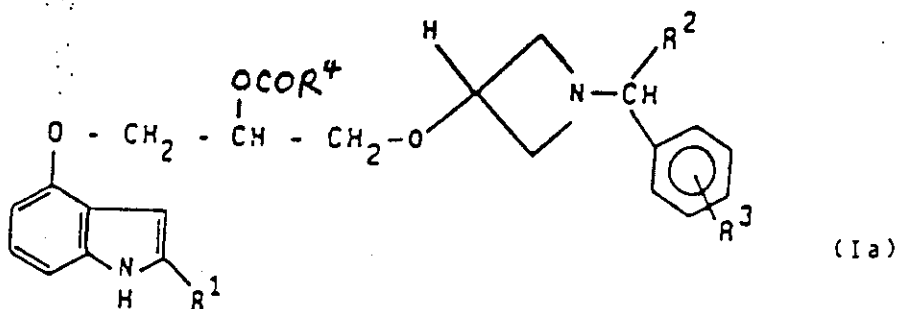
in which

- 5  $R^1$  is a cyano, carboxamide, alkoxycarbonyl, hydroxyl or acetyl group,
- $R^2$  is pyridinyl, thienyl, phenyl or substituted phenyl, which is mono- or disubstituted by halogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy, difluoromethoxy, difluoromethylthio, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, trifluoroethoxy, alkoxyalkoxy, cycloalkylalkoxy, alkoxyalkyl, alkylthioalkoxy, alkylsulphanylalkoxy, alkylsulphonylalkoxy, alkoxyalkylthio, alkoxyalkylsulphanyl, alkoxyalkylsulphonyl, alkylthioalkyl, alkylsulphanylalkyl, alkylsulphonylalkyl and dialkylaminoalkoxy, and
- 15  $R^3$  is hydrogen, alkoxy, halogen, difluoromethoxy, difluoromethylthio, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, trifluoroethoxy, alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkylthioalkoxy, alkylsulphanylalkoxy, alkylsulphonylalkoxy, alkoxyalkylthio, alkoxyalkylsulphanyl, alkoxyalkylsulphonyl, alkylthioalkyl, alkylsulphanylalkyl, alkylsulphonylalkyl or dialkylaminoalkoxy,
- 20 or a physiologically tolerated hydrolysable derivative thereof in which the hydroxyl group in the 2-position of the 3-aminopropoxy side chain is present in esterified form, and their tautomeric forms and their salts and acid addition salts,
- 25 wherein, in all the abovementioned cases, alkyl of
- 30

alkyl groups or of alkyl moieties or alkylene moieties of groups in each case is straight-chain or branched alkyl or alkylene having 1 to 6 carbon atoms and cycloalkyl has 3 to 7 carbon atoms, and processes for their preparation and their use, and formulations comprising these compounds.

Physiologically hydrolysable derivatives are derivatives which are split under physiological conditions to give the corresponding compounds which contain a hydroxyl group in the 2-position of the propoxy side chain.

A group of such derivatives in esterified form of the compounds of the formula I comprises, for example, the compounds of the formula Ia



wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $Y$  have the abovementioned meaning and  $R^4$  is alkyl having 1 to 12 carbon atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, phenyl, phenylalkyl having 7 to 12 carbon atoms, phenyl or phenylalkyl having 7 to 12 carbon atoms which is monosubstituted in the phenyl ring by alkyl having 1 to 4 carbon atoms, phenyl or phenylalkyl having 7 to 12 carbon atoms which is mono- or disubstituted, by identical or different substituents, in the phenyl ring by halogen having an atomic number of 9 to 35, or phenyl or phenylalkyl having 7 to 12 carbon atoms which is mono- or di- or trisubstituted, by identical or different substituents, in the phenyl ring by alkoxy having 1 to 4 carbon atoms.

The compounds of the formula I in which the hydroxyl group in the 2-position of the propoxy side chain is present in non-esterified form are preferred.

5 For simplicity, the compounds according to the invention are defined in only one tautomeric form, represented by formula I. However, the invention extends to all the tautomeric forms of the compounds. In particular, the hydroxyindole form of the indole group substituted by hydroxyl in the 2-position is included.

10 Although pharmaceutically tolerated salts and acid addition salts of the new compounds of the formulae I and Ia and their tautomeric forms are preferred, all the salts lie within the scope of the invention. All the salts are useful for the preparation of the compounds,  
15 even if the specific salt is desired only as an intermediate product, such as, for example, if the salt is formed only for the purpose of purification or identification, or if it is used as an intermediate product in the preparation of a pharmaceutically  
20 tolerated salt, for example by ion exchange procedures.

The compounds of the general formula I and their salts contain asymmetric carbon atoms. The invention therefore also relates to the various optical isomers and the diastereoisomers, as well as to the salts and  
25 addition salts of these compounds with acids. The racemates can be separated into their optical antipodes by methods which are known per se.

Compounds in which the asymmetric carbon atom  $C^{(1)*}$  in the propanolamine moiety of the formula I has the  
30 S configuration are preferred.

Compounds which are structurally related to the compounds of the present invention are described in European Patent Specification No. 25 111 and German Offenlegungsschrift 35 24 955. However, the compounds of  
35 the present invention are neither disclosed specifically nor suggested by these disclosures.

Unless stated otherwise, the alkyl groups according to the invention and alkyl moieties or alkylene moieties, according to the invention, of groups can be

straight-chain or branched, and in each case have 1 to 6 carbon atoms, preferably 1 to 4 carbon atoms, in particular 1 or 2 carbon atoms. Examples of such groups containing one or more alkyl or alkylene moieties are

5   alkoxy,   alkoxyalkoxy,   alkoxyalkyl,   alkylthioalkoxy,   alkoxyalkylthio or dialkylalkoxy. Preferred alkyl or alkene moieties are methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl or, correspondingly, methylene, ethylene, n- or isopropylene and butylene.

10           Cycloalkylalkoxy groups according to the invention, for example  $R^2$ , have 4 to 13 carbon atoms, in particular 4 to 9 carbon atoms.

          The alkoxy radicals of the cycloalkylalkoxy groups have 1 to 6 carbon atoms, and methylene, ethylene

15   and propylene are preferred as alkylene radicals of alkoxy radicals.

          Cycloalkyl groups according to the invention, for example  $R^2$ , and cycloalkyl moieties according to the invention, such as cycloalkyl radicals of cycloalkyl-

20   alkoxy groups, have 3 to 7 carbon atoms, in particular 3 to 6 carbon atoms. Cyclopropyl and cyclohexyl are particularly preferred.

          Halogen radicals  $R^2$  and  $R^3$  are preferably F, Cl or Br, in particular F or Cl. Alkyl or the alkyl moiety

25   of the alkoxy group of the substituents  $R^2$  and  $R^3$  are [sic]  $C_{1-6}$ -alkyl, preferably methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl or butyl.

          Preferred radicals  $R^3$  are hydrogen, alkoxy and halogen, in particular hydrogen.

30           Preferred alkoxy groups of the alkoxycarbonyl group  $R^1$  have 1 to 6, preferably 1 to 4, carbon atoms. Methoxy and ethoxy groups are particularly preferred.  $R^1$  is preferably cyano.

          Trifluoroethoxy radicals of  $R^2$  or  $R^3$  are

35   preferably  $F_3CCH_2O$  radicals.

          Pyridinyl is preferably pyridin-4-yl and thienyl is preferably thien-3-yl.

$R^2$  is preferably phenyl or substituted phenyl, but in particular phenyl. The phenyl group can carry one

or two of the substituents mentioned, which can be identical or different. If the phenyl groups are disubstituted, the substituents are preferably identical.

5 Substituted phenyl groups  $R^2$  are preferably substituted in the 3- and/or 4-position, in particular monosubstituted in the 4-position, by the substituents mentioned. The radical  $R^3$  is likewise preferably in the 3- or 4-position, in particular in the 4-position.

10  $R^3$  is preferably hydrogen. Compounds of the formula I or Ia in which  $R^3$  is hydrogen and the other radicals have the meaning given, but  $R^2$  in particular is phenyl, are particularly preferred.

15 Alkoxyalkoxy, alkoxyalkyl, alkylthioalkoxy, alkylsulphinyloxy, alkylsulphonyloxy, alkoxyalkylthio, alkoxyalkylsulphinyl, alkoxyalkylsulphonyl, alkylthioalkyl, alkylsulphinyloxy, alkylsulphonyloxy or dialkylaminoalkoxy substituents  $R^3$  or such substituents of the phenyl group of the radical  $R^2$  preferably have 2-6, in particular 2-4 or 3-6 or 3-4 or else 2 carbon  
20 atoms. Preferred alkyl or alkylene moieties in these radicals are methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl or, correspondingly, methylene, ethylene and propylene. They are preferably terminally substituted. Particularly preferred radicals of this type are alkoxyethoxy, alkoxy-  
25 methyl, alkylthioethoxy, alkylsulphinyloxy, alkylsulphonyloxy, alkoxyethylthio, alkoxyethylsulphinyl, alkoxyethylsulphonyl, alkylthiomethyl, alkylsulphinyloxy, alkylsulphonyloxy and 2-dimethylaminoethoxy.

30 Particularly preferred radicals  $R^3$  and substituents of the phenyl nucleus of  $R^2$  are difluoromethoxy and alkoxyalkoxy, preferably alkoxyethoxy, in particular methoxyethoxy, and alkoxyalkyl, preferably alkoxyethyl, in particular methoxyethyl. 2-Methoxyethoxy is particularly preferred.

35 A preferred compound is 4-(3-(1-diphenylmethylazetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indole-2-carbonitrile, and salts and physiologically hydrolysable derivatives thereof, in particular with the S configuration on  $C^{(1)*}$  in the propanolamine moiety.

The compounds of the formula I according to the invention, their physiologically tolerated salts and acid addition salts and physiologically hydrolysable derivatives thereof are therapeutic active compounds, have a high pharmacological action and are valuable medicaments. In particular, they display a positively inotropic, vasodilating and antiarrhythmic action and are suitable for the treatment of cardiac insufficiency, disturbances in cardiac rhythm and hypertension, coronary heart diseases and disturbances in peripheral and central arterial circulation.

The compounds of the present invention can be used on humans orally or parenterally in a dosage of 1-800 mg, preferably 10-200 mg, particularly preferably 20-100 mg per day, in particular in subdivided doses, for example three times daily. These dosages are advantageous for the treatment of the abovementioned diseases, in particular cardiac insufficiency and/or hypertension and arrhythmias.

The positively inotropic action of the compounds according to the invention has been determined on the papillary muscle of guinea-pigs (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 304, 37, 1978). The concentration of the substance in the organ bath was in each case  $10^{-4}$  mol/l. The maximum percentage increase in the contraction amplitude was determined in each case on three papillary muscles and was at least 50%.

According to the invention, pharmaceutical compositions are provided which comprise a compound of the formula I or the derivatives which can be hydrolysed under physiological conditions to give the compounds according to the invention, such as, for example, esters, or pharmaceutically tolerated salts thereof, together with a pharmaceutically tolerated diluent or carrier.

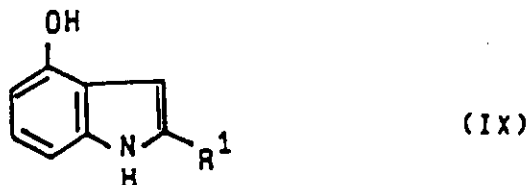
The compounds according to the invention can be mixed with customary pharmaceutically tolerated diluents or carriers and, if appropriate, with other auxiliaries and administered, for example, orally or parenterally. They can be administered orally in the form of tablets,

coated tablets, syrups, suspensions and liquids, or parenterally in the form of solutions or suspensions. Preparations for oral administration can comprise one or more additives, such as sweeteners, aromatizing agents, dyestuffs and preservatives. Tablets can comprise the active compound mixed with customary pharmaceutically tolerated auxiliaries, for example inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose and talc, granulating agents and agents which promote disintegration of the tablets on oral administration, such as starch or alginic acid, binders, such as starch or gelatin, and lubricants, such as magnesium stearate, stearic acid and talc.

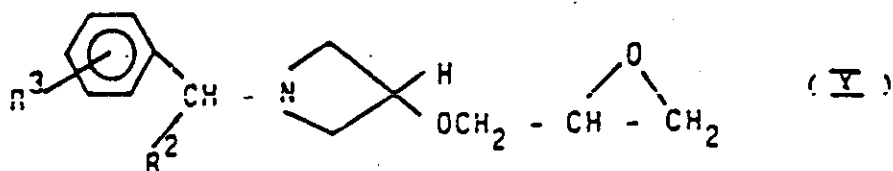
Suitable carrier substances are, for example, milk sugar (lactose), gelatin, maize starch, stearic acid, ethanol, propylene glycol, ethers of tetrahydrofurfuryl alcohol and water.

The tablets can be coated by known procedures, in order to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract, whereby the activity of the active compound can extend over a longer time span. The active compound can likewise be mixed in suspensions with auxiliaries which are customary for preparation of such compositions, for example suspending agents, such as methylcellulose, tragacanth or sodium alginate, wetting agents, such as lecithin, polyoxyethylene stearate and polyoxyethylenesorbitan monooleate, and preservatives, such as ethyl parahydroxybenzoate. Capsules can comprise the active compound as the only constituent or mixed with a solid diluent, such as calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin. The injectable preparations are likewise formulated in a manner known per se. The pharmaceutical preparations can comprise the active compound in an amount of 0.1 to 90%, in particular 1 to 90%, the remainder being a carrier substance or additive. Solid preparations, such as tablets and capsules, are preferred in respect of preparation and administration. The preparations preferably comprise the active compound in an amount of 5-50 mg.

The compounds of the formula I can be prepared by reaction of the known indole derivatives of the formula IX

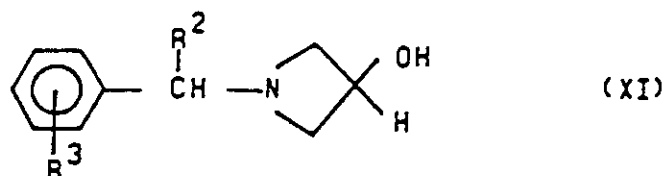


with compounds of the formula X



5 wherein R¹, R² and R³ have the abovementioned meaning. The reactions can be carried out in aqueous dioxane or in other suitable solvents in the presence of alkali, preferably sodium hydroxide solution. The reaction temperature can be between room temperature and the  
10 boiling point of the mixture. It is preferably between 50 and 70°C.

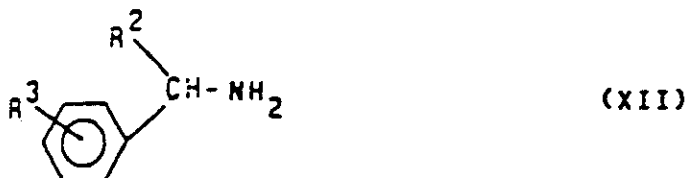
The compounds of the formula X, in which R² and R³ have the abovementioned meaning, can be prepared by reaction of known compounds, or compounds which can be prepared by known processes, of the formula XI, in which  
15 R² and R³ have the abovementioned meaning,



with epichlorohydrin in a suitable solvent, such as, for example, dimethylsulphoxide, in the presence of alkali, preferably sodium hydroxide solution, at temperatures

between 0°C and 50°C, preferably room temperature.

The compounds of the general formula XI can be prepared by reaction of benzhydrylamines of the general formula XII



5 in which  $R^2$  and  $R^3$  have the meaning given, with epichlorohydrin in a suitable solvent, such as methanol, preferably at room temperature up to the boiling point of the mixture, in particular at 70°C.

10 The compounds of the formula XII can be prepared by processes known per se or by processes analogous to the processes described here or analogous to processes known per se (literature: Beilstein, fourth supplement 12, system number 1734 and Najer et al., Bl. 1959, 352-355).

15 Esterification of the hydroxyl group in the 3-amino-propoxy side chain, which may be necessary, can be carried out by methods analogous to those known for preparation of analogous esters of 3-amino-2-hydroxy-propoxyaryl compounds, if necessary under selective  
20 conditions, if other reactive groups are present.

The starting materials used are known or can be prepared by processes known per se or by processes analogous to the processes described here or analogous to processes known per se.

25 The compounds of the general formula I can be either bases or acids or can be amphoteric and can therefore be isolated from the reaction mixtures in the form of their salts or acid addition salts. As bases, they can be converted into salts with suitable inorganic  
30 or organic acids by known processes, or as acids they form salts with bases.

Physiologically tolerated salts or acid addition salts are preferred. Inorganic acids which are suitable

for these are, for example, sulphuric acid or hydrogen halide acids, for example hydrochloric acid, and organic acids which are suitable for these are, for example, fumaric acid, maleic acid, nitric acid and tartaric acid.

5 For the preparation, an alcoholic solution of a suitable acid is added to the hot alcoholic solution of the base, and the salt is obtained after addition of ether. Preferred salts are the alkali metal, alkaline earth metal and ammonium salts of the compounds of the formula  
10 I, which are obtained with the corresponding bases, in particular sodium hydroxide or potassium hydroxide.

The compounds of the formula I according to the invention have a chirality centre of carbon atom 2 of the propoxy side chain and, independently of the substituents, can have further asymmetric carbon atoms and  
15 can therefore be present as racemates and diastereoisomers. Diastereoisomers can be separated into their racemic modifications in a known manner on the basis of the physicochemical differences of their constituents.  
20 Racemates can be separated by known methods, for example by recrystallization in optically active solvents, by microorganisms or by reaction with an optically active acid or base which forms a salt with the racemic compound, separation of the diastereoisomers by  
25 fractional crystallization and liberation of the enantiomers by suitable agents. Particularly suitable optically active acids are, for example, the d and l forms of tartaric acid, ditolytartaric acid, malic acid, mandelic acid, camphorsulphonic acid or pyrrolidonecarboxylic  
30 acid. Suitable optically active bases are alpha-phenylethylamine, menthylamine, ephedrine, brucine and quinine. The more active of the antipodes is advantageously isolated. According to the invention, however, it is also possible to obtain the pure enantiomers by asymmetric  
35 synthesis.

The following examples serve to illustrate the invention.

Preparation Example

1-(Diphenylmethyl)-3-(2,3-epoxypropoxy)-azetidine

37.5 g of diphenylmethyl-azetidin-3-ol are dissolved in a mixture of 250 ml of dimethylsulphoxide and 150 ml of 5% strength sodium hydroxide solution at room temperature, 65 ml of epichlorohydrin are added and the mixture is left to stand at room temperature for 3 days. The reaction mixture is extracted with 300 ml of methylene chloride and the organic phase is dried over sodium sulphate and evaporated. The crude product is distilled in vacuo.

Yield: 29.0 g

1-(Diphenylmethyl)-3-(2,3-epoxypropoxy)-azetidine

Boiling point 174-176°C/0.2 mbar

Example 1

4-(3-(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indole-2-carboxamide

8.8 g of 4-hydroxy-1H-indole-2-carboxamide are dissolved in 250 ml of 0.8 per cent strength sodium hydroxide solution, and a solution of 16.3 g of 1-(diphenylmethyl)-3-(2,3-epoxypropoxy)-azetidine in 250 ml of dioxane is added. The mixture is left to stand at room temperature for 4 hours and then heated at 60°C for a further 20 hours. The reaction mixture is then stirred into 1 l of ice-water and extracted twice with 500 ml of methylene chloride each time. The organic phase is dried with potassium carbonate and the solvent is distilled off in vacuo. The residue is triturated twice with 100 ml of diisopropyl ether each time and filtered off with suction.

Yield: 7.1 g

4-(3-(1-diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indole-2-carboxamide

Melting point 186°C

Example 2

4-(3-(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indole-2-carbonitrile

10.0 g of 4-(3-(1-diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indole-2-carboxamide are dissolved

in a mixture of 112 ml of dioxane and 10 g of pyridine,  
and 10 ml of trifluoroacetic anhydride in 10 ml of  
dioxane are added at 10°C. After the mixture has stood at  
room temperature for two hours, it is stirred into ice-  
5 water. It is extracted with methylene chloride and washed  
first with dilute NaOH and then with water, and the  
organic phase is dried over sodium sulphate and  
concentrated. The residue is purified by column  
chromatography on silica gel (mobile phase: chloroform).  
10 Yield: 9.3 g (41%) of 4-(3-(1-diphenylmethyl-azetidin-  
3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indole-2-carbonitrile  
Melting point: 83-85°C

#### Example 3

##### Preparation of ampoules

15 Ampoules which comprise the constituents  
mentioned below can be prepared in a known manner. The  
active compound is dissolved in water and 1,2-propanediol  
and glass ampoules are filled with the mixture under  
nitrogen.

|    |                                            |        |
|----|--------------------------------------------|--------|
| 20 | 4-(3-(1-diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-    |        |
|    | 2-hydroxypropoxy)-1H-indole-2-carbonitrile | 2 mg   |
|    | 1,2-propanediol                            | 0.8 ml |
|    | distilled water to                         | 2.0 ml |

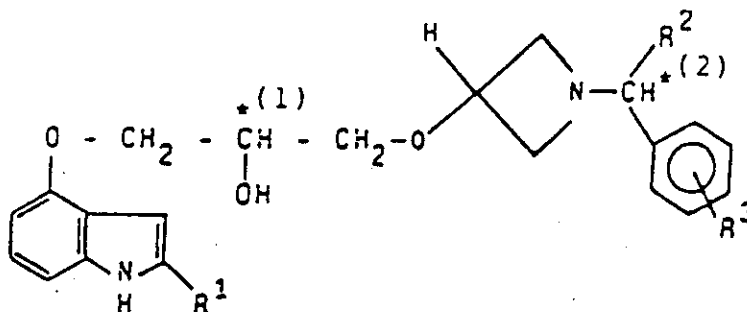
#### Example 4

##### 25 Preparation of tablets and capsules

Tablets and capsules which comprise the  
constituents mentioned below are prepared by known  
procedures. These are suitable for the treatment of the  
abovementioned diseases, in particular cardiac  
30 insufficiency, in dosage amounts of in each case one  
tablet or capsule three times daily.

| Constituents                                                                      | Weight (mg) |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------|
|                                                                                   | Tablet      | Capsule |
| 4-(3-(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxypropoxy)-1H-indole-2-carbonitrile | 30          | 10      |
| 5 Tragacanth                                                                      | 10          |         |
| Lactose                                                                           | 247.5       | 300     |
| Maize starch                                                                      | 25          |         |
| Talc                                                                              | 15          |         |
| Magnesium stearate                                                                | 2.5         |         |

10 The compounds of the formula I according to the invention shown in the following Table can be obtained analogously to the above Examples 1 and 2 (Examples 1-11):



15 "rac" denotes racemic. Unless indicated otherwise by R<sup>4</sup>, the 2-hydroxyl group of the propoxyamino side chain is in the non-esterified form.

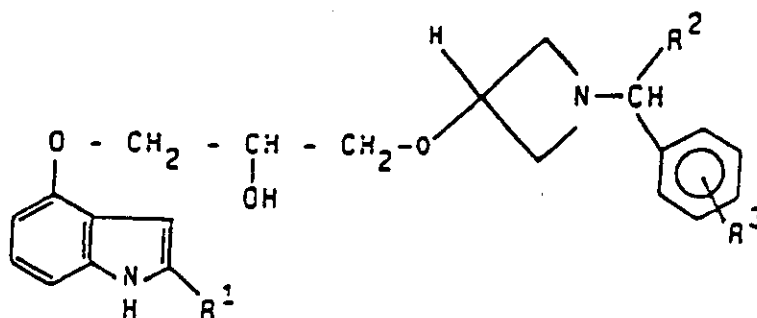
"----" denotes that no asymmetric carbon atom is present.

| Example | R <sup>1</sup>    | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                     | Configuration<br>C* (1) | Configuration<br>C* (2) | Melting point<br>°C |
|---------|-------------------|----------------|----------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|
| 3       | CN                | Phenyl         | 3-OCH <sub>3</sub>                                 | rac                     | rac                     |                     |
| 4       | CN                | Phenyl         | 2-Cl                                               | rac                     | rac                     |                     |
| 5       | CN                | 4-Cl-phenyl    | 4-Cl                                               | rac                     | ---                     |                     |
| 6       | CN                | Phenyl         | 4-Cl                                               | rac                     | rac                     |                     |
| 7       | CN                | Phenyl         | 4-OCH <sub>3</sub>                                 | rac                     | rac                     |                     |
| 8       | CONH <sub>2</sub> | Phenyl         | H                                                  | rac                     | ---                     | 186                 |
| 9       | CN                | 4-F-phenyl     | 4-F                                                | rac                     | ---                     | 78-80               |
| 10      | CN                | Phenyl         | H                                                  | S                       | ---                     | 79                  |
| 11      | CN                | Phenyl         | O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | rac                     | rac                     |                     |

Patent claims

for the contracting states: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT,  
Li, NL, SE

1. Substituted indolylpropanols of the formula I



5 in which

R¹ is a cyano, carboxamide, alkoxycarbonyl, hydroxyl or  
acetyl group,

10 R² is pyridinyl, thienyl, phenyl or substituted phenyl,  
which is mono- or disubstituted by halogen, alkyl,  
cycloalkyl, alkoxy, difluoromethoxy, difluoromethyl-  
thio, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, tri-  
fluoroethoxy, alkoxyalkoxy, cycloalkylalkoxy,  
alkoxyalkyl, alkylthioalkoxy, alkylsulphanylalkoxy,  
alkylsulphonylalkoxy, alkoxyalkylthio, alkoxyalkyl-  
sulphanyl, alkoxyalkylsulphonyl, alkylthioalkyl,  
15 alkylsulphanylalkyl, alkylsulphonylalkyl and  
dialkylaminoalkoxy, and

20 R³ is hydrogen, alkoxy, halogen, difluoromethoxy,  
difluoromethylthio, trifluoromethoxy, trifluoro-  
methylthio, trifluoroethoxy, alkoxyalkoxy, alkoxy-  
alkyl, alkylthioalkoxy, alkylsulphanylalkoxy, alkyl-  
sulphonylalkoxy, alkoxyalkylthio, alkoxyalkyl-  
sulphanyl, alkoxyalkylsulphonyl, alkylthioalkyl,  
alkylsulphanylalkyl, alkylsulphonylalkyl or dialkyl-  
25 aminoalkoxy,

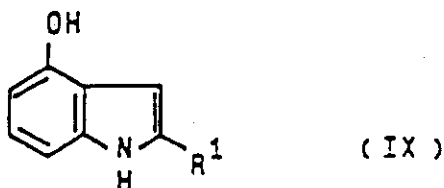
or a physiologically tolerated hydrolysable  
derivative thereof in which the hydroxyl group in  
the 2-position of the 3-aminopropoxy side chain is  
present in esterified form, and their tautomeric  
30 forms and their salts and acid addition salts,

wherein, in all the abovementioned cases, alkyl of alkyl groups or of alkyl moieties or alkylene moieties of groups in each case is straight-chain or branched alkyl or alkylene having 1 to 6 carbon atoms and cycloalkyl has 3 to 7 carbon atoms.

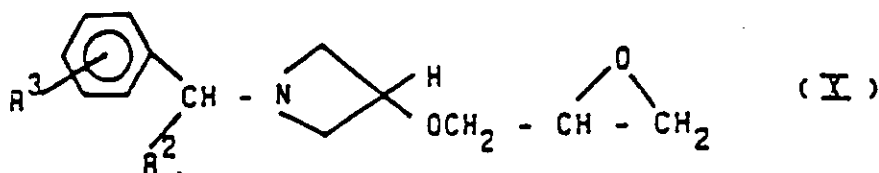
2. 4-(3-(1-Diphenylmethyl-azetidin-3-oxy)-2-hydroxy-propoxy)-1H-indole-2-carbonitrile.

3. Process for the preparation of compounds of the formula I according to Claim 1, in which R<sup>1</sup> is a cyano or nitrile group, characterized in that corresponding compounds of the formula I in which R<sup>1</sup> is a carboxamido group are dehydrated.

4. Process for the preparation of compounds of the formula I according to Claim 1, characterized in that indole derivatives of the formula IX



in which R<sup>1</sup> has the abovementioned meaning, are reacted with compounds of the formula X



in which R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> have the meaning given, and, if appropriate, the resulting compounds are esterified and converted into salts.

5. Pharmaceutical preparation, characterized in that it comprises one or more of the compounds according to Claim 1 or physiologically tolerated salts thereof and if appropriate customary carrier substances and/or diluents.

6. Compound according to Claim 1 as a pharmaceutical

active compound, in particular for the treatment of cardiac insufficiency, disturbances in cardiac rhythm and hypertension, coronary heart diseases and disturbances in peripheral and central arterial circulation.

REGISTER ENTRY FOR EP0297380✓

European Application No EP88109770.3 filing date 20.06.1988

Application in German

Priority claimed:

27.06.1987 in Federal Republic of Germany - doc: 3721260

Designated States BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE AT

Title INDOLYL PROPANOLS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION, THEIR USES AND PREPARATION CONTAINING THEM.

Applicant/Proprietor

BEIERSDORF AKTIENGESELLSCHAFT, Unnastrasse 48, D-2000 Hamburg 20, Federal Republic of Germany [ADP No. 50668490001]

Inventors

DR. WOLFGANG STENZEL, Lerchenweg 8, D-2057 Reinbek, Federal Republic of Germany [ADP No. 53793550001]

DR. BEN ARMAH, Hemmingstedter Weg 123f, D-2000 Hamburg 52, Federal Republic of Germany [ADP No. 56245533001]

DR. THOMAS BEUTTLER, Hans-Lange-Strasse 8, D-2000 Hamburg 55, Federal Republic of Germany [ADP No. 55392906001]

Classified to

C07D A61K

Address for Service

LILLY INDUSTRIES LIMITED, Erl Wood Manor, WINDLESHAM, Surrey, GU20 6PH, United Kingdom [ADP No. 00006106001]

EPO Representative

CHRISTOPHER MARK HUDSON, Erl Wood Manor, Windlesham Surrey GU20 6PH, United Kingdom [ADP No. 50530252001]

Publication No EP0297380 dated 04.01.1989 and granted by EPO 05.10.1994.

Publication in German

Examination requested 20.06.1988

Patent Granted with effect from 05.10.1994 (Section 25(1)) with title INDOLYL PROPANOLS, PROCESS FOR THEIR PREPARATION, THEIR USES AND PREPARATION CONTAINING THEM. Translation filed 13.10.1994

---

09.04.1990 EPO: Search report published on 09.05.1990

Entry Type 25.11 Staff ID.

Auth ID. EPT

13.07.1992 Notification from EPO of change of Applicant/Proprietor details

from

BEIERSDORF AKTIENGESELLSCHAFT, Unnastrasse 48, D-2000 Hamburg 20,

Federal Republic of Germany

[ADP No. 50668490001]

to

BEIERSDORF GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG, Wiesingerweg 25,  
W-2000 Hamburg 20, Federal Republic of Germany

[ADP No. 60006152001]

Entry Type 25.14 Staff ID. RD06 Auth ID. EPT

29.12.1992 Notification from EPO of change of Applicant/Proprietor details

from

BEIERSDORF GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG, Wiesingerweg 25,  
W-2000 Hamburg 20, Federal Republic of Germany

[ADP No. 60006152001]

to

BEIERSDORF-LILLY GMBH, Wiesingerweg 25, W-2000 Hamburg 20, Federal  
Republic of Germany

[ADP No. 60525318001]

Entry Type 25.14 Staff ID. RD06 Auth ID. EPT

08.02.1993 Notification from EPO of change of EPO Representative details from

to

CHRISTOPHER MARK HUDSON, Erl Wood Manor, Windlesham Surrey GU20

6PH, United Kingdom

[ADP No. 50530252001]

Entry Type 25.14 Staff ID. RD06 Auth ID. EPT

05.09.1994 Notification from EPO of change of Applicant/Proprietor details

from

BEIERSDORF-LILLY GMBH, Wiesingerweg 25, W-2000 Hamburg 20, Federal  
Republic of Germany

[ADP No. 60525318001]

to

BEIERSDORF-LILLY GMBH, Wiesingerweg 25, D-20253 Hamburg, Federal  
Republic of Germany

[ADP No. 60525318001]

Entry Type 25.14 Staff ID. RD06 Auth ID. EPT

\*\*\*\* END OF REGISTER ENTRY \*\*\*\*

OA80-01  
EP

OPTICS - PATENTS

20/02/96

08:19:47  
PAGE: 1

RENEWAL DETAILS

PUBLICATION NUMBER

EP0297380

PROPRIETOR(S)

Beiersdorf-Lilly GmbH, Wiesingerweg 25, D-20253 Hamburg, Federal  
Republic of Germany

DATE FILED

20.06.1988

DATE GRANTED

05.10.1994

DATE NEXT RENEWAL DUE

20.06.1996

DATE NOT IN FORCE

DATE OF LAST RENEWAL

10.04.1995

YEAR OF LAST RENEWAL

08

STATUS

PATENT IN FORCE

\*\*\*\* END OF REPORT \*\*\*\*