



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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

618 958

⑬ Gesuchsnummer: 8540/75

⑭ Inhaber:  
CIBA-GEIGY AG, Basel

⑮ Anmeldungsdatum: 01.07.1975

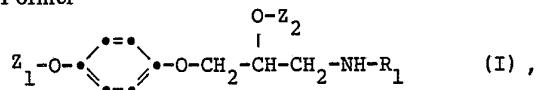
⑯ Patent erteilt: 29.08.1980

⑰ Erfinder:  
Dr. Knut Alfred Jaeggi, Basel  
Dr. Franz Ostermayer, Riehen  
Dr. Herbert Schröter, Füllinsdorf

⑱ Patentschrift  
veröffentlicht: 29.08.1980

⑲ Verfahren zur Herstellung von neuen sekundären Acyloxyaminen.

⑳ Es werden neue sekundäre Acyloxyamine der Formel



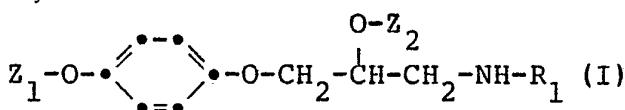
worin  $Z_1$  Wasserstoff oder Acyl und  $Z_2$  Acyl darstellen, wobei Acyl den Rest einer aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Carbonsäure bedeutet, und  $R_1$  einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt, oder deren Salze hergestellt. Diese Verbindungen werden in an sich bekannter Weise durch Veresterung entsprechender Hydroxamine erhalten.

Die neuen Verbindungen weisen insbesondere cardioselektive  $\beta$ -Rezeptorenstimulierende Wirkungen von langer Wirkungsdauer auf. So weisen die neuen Verbindungen eine positiv chronotrope und insbesondere eine positiv inotrope Wirkung auf.

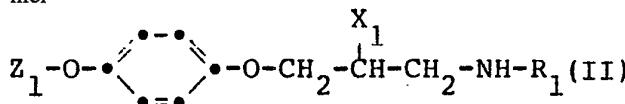
Diese pharmakologischen Wirksamkeiten charakterisieren die neuen Verbindungen als Cardiotonika, die allein oder in Kombination mit anderen Herz-Kreislauf-wirksamen Verbindungen, wie z.B. Herglykosiden, in Form von pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung von Herzmuskelinsuffizienz verwendet werden können.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen sekundären Acyloxyaminen der Formel



worin  $\text{Z}_1$  Wasserstoff oder den Acylrest der Formel  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$  und  $\text{Z}_2$  den Acylrest der Formel  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$  bedeuten, worin  $\text{R}$  jeweils einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt, wobei Acylreste  $\text{Z}_1$  und  $\text{Z}_2$  gleich oder verschieden sind, und  $\text{R}_1$  einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt, oder Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin  $\text{X}_1$  für eine freie oder reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe steht, und  $\text{Z}_1$  die oben gegebene Bedeutung hat, oder ein Salz davon, mit einer Carbonsäure der Formel  $\text{Z}_2-\text{OH}$  (III) oder einem reaktionsfähigen Derivat davon, umgesetzt, und, wenn erwünscht, eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II, worin  $\text{X}_1$  für eine freie Hydroxygruppe steht, mit einem Anhydrid, inkl. einem gemischten oder inneren Anhydrid, oder mit einem reaktionsfähigen Ester, inkl. einem organischen Silyl- oder Stannylester, oder einem reaktionsfähigen Amid einer Säure der Formel III umsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als reaktionsfähiges Derivat ein Säurehalogenid verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einer organischen Säure als Lösungsmittel durchführt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man Trifluoressigsäure als Lösungsmittel verwendet.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Racematgemisch in die beiden stereoisomeren (diastereomeren) Racemate auftrennt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Racemat in die optischen Antipoden zerlegt.

8. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $\text{Z}_1$  Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin  $\text{Z}_1$  Acyl bedeutet, den Acylrest  $\text{Z}_1$  mittels Hydrolyse oder einer leicht zu acylierenden Stickstoffverbindung abspaltet und durch Wasserstoff ersetzt.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als leicht zu acylierende Stickstoffverbindung Imidazol verwendet.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen sekundären Acyloxyaminen und deren Salzen.

10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrolyse mittels Methylensulfonsäuregruppen enthaltendem Phenol-Formaldehyd-Harz (Amberlite) (IRA-400) in der Bicarbonatform durchführt.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Reaktionskomponente ein Salz einer Verbindung der Formel II oder III einsetzt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–11, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I oder 10 Salze davon herstellt, worin  $\text{Z}_1$  und  $\text{Z}_2$  die angegebene Bedeutung haben, wobei Acylreste  $\text{Z}_1$  und  $\text{Z}_2$  für die Gruppe der Formel  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$  stehen, worin  $\text{R}$  Niederalkyl, Niederalkyloxyniederalkyl oder Halogenniederalkyl oder Phenyl oder Phenylniederalkyl bedeutet, wobei Phenyl durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, und worin  $\text{R}_1$  Niederalkyl, Carboxyniederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Carbamoyl-niederalkyl, N-Niederalkyl-carbamoyl-niederalkyl, N,N-Diniederalkyl-carbamoylniederalkyl oder Cyan-niederalkyl, gegebenenfalls polycyclisches Cycloalkyl, oder Phenylniederalkyl oder Phenylxyniederalkyl bedeutet, wobei Phenyl gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Niederalkyloxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl, N,N-Diniederalkylcarbamoyl oder Cyan substituiert sein kann.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–11, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I oder Salze davon herstellt, worin  $\text{Z}_1$  und  $\text{Z}_2$  die angegebene Bedeutung haben, wobei Acylgruppen  $\text{Z}_1$  und  $\text{Z}_2$  für den Rest der Formel  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$  stehen, worin  $\text{R}$  Niederalkyl mit bis zu 4

30 Kohlenstoffatomen oder Phenyl ist, und worin  $\text{R}_1$  Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls N-Niederalkyl- oder N,N-Diniederalkyl-substituiertes Carbamoylniederalkyl, Cyanniederalkyl, Phenylniederalkyl, Carbamoylphenylniederalkyl oder Carbamoylphenyloxy-niederalkyl bedeutet.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–11, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I oder Salze davon herstellt, worin  $\text{Z}_1$  und  $\text{Z}_2$  die angegebene Bedeutung haben, wobei Acylreste  $\text{Z}_1$  und  $\text{Z}_2$  für die Gruppe der 40 Formel  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$  stehen, worin  $\text{R}$  Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl darstellt, und  $\text{R}_1$  Isopropyl oder tert.-Butyl bedeutet.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–7 und 11, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-(4-Acetoxyphenoxy)-2-acetoxy-

45 3-isopropylaminopropan oder Salze davon herstellt.

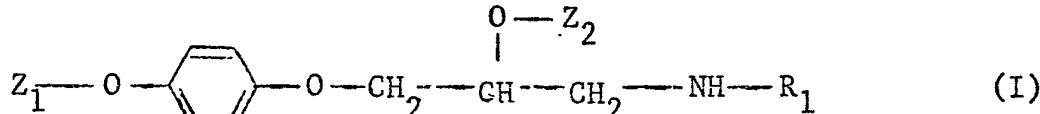
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–7 und 11, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-(4-Pivaloyloxyphenoxy)-2-pivaloyloxy-3-isopropylaminopropan oder Salze davon herstellt.

50 17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–11, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-(4-Hydroxyphenoxy)-2-acetoxy-3-isopropylaminopropan oder Salze davon herstellt.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–11, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-(4-Hydroxyphenoxy)-2-pivaloyloxy-3-isopropylaminopropan oder Salze davon herstellt.

55 19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–18, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre nichttoxischen pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze überführt.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel



worin  $Z_1$  Wasserstoff oder den Acylrest einer organischen Carbonsäure und  $Z_2$  den Acylrest einer organischen Carbonsäure darstellen, wobei Acylreste  $Z_1$  und  $Z_2$  gleich oder verschieden sind, und  $R_1$  einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt.

Acyreste  $Z_1$  und  $Z_2$  entsprechen der Formel  $-C(=O)-R$ , worin R einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet, wie gegebenenfalls substituiertes Niederalkyl, ferner Niederalkenyl oder Niederalkinyl, gegebenenfalls substituiertes mono- oder polycyclisches Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenylniederalkyl, sowie Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl. Substituenten von Niederalkyl sowie Niederalkenyl oder Niederalkinyl sind z. B. gegebenenfalls veräthertes oder verestertes Hydroxy, wie Hydroxy, Niederalkoxy und/oder Halogen, solche von Cycloalkyl, Phenyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl und Phenylniederalkinyl, gegebenenfalls, z. B. durch Halogen, substituiertes Niederalkyl, wie Niederalkyl oder Trifluormethyl, gegebenenfalls veräthertes oder verestertes Hydroxy, wie Hydroxy, Niederalkoxy oder Halogen, und/oder funktionell abgewandeltes Carboxy, wie verestertes Carboxy, wie z. B. Niederalkoxycarbonyl, amidiertes Carboxy, z. B. Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl, oder Cyan, wobei substituierte Reste einen oder mehrere Substituenten in irgendwelchen der zur Substitution geeigneten Stellungen aufweisen können.

Aliphatische Kohlenwasserstoffreste  $R_1$  sind in erster Linie Niederalkyl, können aber auch Niederalkenyl oder Niederalkinyl sein, während cycloaliphatische Kohlenwasserstoffreste  $R_1$  z. B. mono- oder polycyclisches Cycloalkyl sind. Araliphatische Kohlenwasserstoffreste sind insbesondere Phenylniederalkyl, ferner Phenylniederalkenyl oder Phenylniederalkinyl. Substituenten von Niederalkyl, sowie Niederalkenyl oder Niederalkinyl sind z. B. gegebenenfalls veräthertes oder verestertes Hydroxy, wie Hydroxy, Niederalkoxy, Phenoxy und/oder Halogen, gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Carboxy, wie Carboxy, verestertes Carboxy, z. B. Niederalkoxycarbonyl, amidiertes Carboxy, z. B. Carbamoyl, N-Niederalkyl-Carbamoyl oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl, oder insbesondere solche von Cycloalkyl, Phenylniederalkyl, Phenylniederalkenyl und Phenylniederalkinyl z. B. gegebenenfalls, wie durch Halogen, substituiertes Niederalkyl, wie Niederalkyl oder Trifluormethyl, gegebenenfalls veräthertes oder verestertes Hydroxy, wie Hydroxy, Niederalkoxy, Methylendioxy oder Halogen, und/oder gegebenenfalls funktionell abgewandeltes Carboxy, wie Carboxy, verestertes Carboxy, z. B. Niederalkoxycarbonyl, amidiertes Carboxy, z. B. gegebenenfalls N-substituiertes Carbamoyl, wie Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl oder N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, oder Cyan, wobei substituierte Reste einen oder mehrere Substituenten in irgendwelchen der zur Substitution geeigneten Stellungen aufweisen können.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Patentanmeldung enthalten mit «nieder» bezeichnete Reste und Verbindungen bis zu 7, insbesondere bis zu 4, Acylreste bis zu 5 Kohlenstoffatome.

Die im Zusammenhang mit der vorliegenden Patentanmeldung verwendeten Allgemeinbegriffe haben z. B. folgende Bedeutungen:

Niederalkyl kann unverzweigt oder, insbesondere am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom, verzweigt sein und ist z. B. Methyl, Äthyl, Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, im Zusammenhang mit  $R_1$ , Isopropyl oder tert.-Butyl und im Zusammenhang mit R z. B. ebenfalls tert.-Butyl.

Niederalkenyl enthält eine oder mehrere Doppelbindungen und ist z. B. Allyl, 1- oder 2-Methylallyl oder 3,3-Dimethylallyl, während Niederalkinyl z. B. Propargyl bedeutet.

Monocyclisches Cycloalkyl ist z. B. Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, während polycyclisches Cycloalkyl z. B. Dicyclo[2,2,1]heptyl (Norbornyl), Bicyclo[2,2,2]octyl oder Adamantyl, wie 1-Adamantyl ist.

Phenylniederalkyl ist z. B. Benzyl, 1- oder 2-Phenyläthyl, während Phenylniederalkenyl z. B. Cinnamyl, und Phenylniederalkinyl z. B. Phenylpropargyl, wobei der Rest R z. B. auch Styryl oder Phenyläthinyl sein kann.

Niederalkoxy ist z. B. Methoxy, Äthoxy, n-Propyloxy, Iso-10 propyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy, sek.-Butyloxy oder tert.-Butyloxy, ferner n-Pentyloxy oder Neopentyloxy.

Halogen ist insbesondere Chlor oder Brom, kann aber auch Fluor, ferner Jod sein.

Niederalkoxycarbonyl ist z. B. Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl, während N-Niederalkyl- und N,N-Diniederalkyl-carbamoyl z. B. N-Methylcarbamoyl, N,N-Dimethylcarbamoyl, N-Äthylcarbamoyl, N-Äthyl-N-methyl-carbamoyl oder N,N-Diäthylcarbamoyl ist.

Niederalkoxy-niederalkyl ist z. B. Methoxymethyl, Äth-20 oxymethyl, 2-Methoxyäthyl, 2-Äthoxyäthyl, 1-Methoxy-2-propyl, 1-Äthoxy-2-propyl oder 1-Äthoxy-2-butyl, wobei im Zusammenhang mit dem Rest R<sub>1</sub> Niederalkoxy vom Verknüpfungskohlenstoffatom des Niederalkylteils vorzugsweise durch mindestens 2, üblicherweise 2-3 Kohlenstoffatome getrennt 25 ist.

Phenoxy-niederalkyl ist z. B. Phenoxy-methyl und/oder insbesondere 2-Phenoxyäthyl, wobei Phenyl in solchen Resten z. B. wie ein aromatischer Rest in einer araliphatischen Gruppe R<sub>1</sub> substituiert sein kann.

Halogen-niederalkyl ist z. B. Fluormethyl, Trifluormethyl, Chlormethyl, Dichlormethyl, Trichlormethyl, 2-Chloräthyl oder 2-Bromäthyl.

Carboxyniederalkyl ist z. B. Carboxymethyl, 2-Carboxyäthyl oder 1-Carboxy-2-propyl, während Niederalkoxy-carbo-35 nylniederalkyl z. B. Methoxycarbonylmethyl, 2-Methoxycarbonyläthyl, 1-Methoxycarbonyl-2-propyl, 1-Äthoxycarbonyl-2-butyl, 1-Äthoxycarbonyl-3-butyl, 2-Äthoxycarbonyläthyl oder 1-Äthoxycarbonyl-2-propyl ist.

Gegebenenfalls N-substituiertes Carbamoylniederalkyl ist 40 z. B. Carbamoylmethyl, Carbamoyläthyl, 1-Carbamoyl-2-propyl, N-Methylcarbamoylmethyl, N-Äthylcarbamoylmethyl, N,N-Dimethylcarbamoylmethyl, 2-N-Methylcarbamoylmethyl, 2-N-Äthylcarbamoyl-äthyl, 2-N,N-Dimethylcarbamoyläthyl, 1-N-Methylcarbamoyl-2-propyl oder 1-N,N-Dimethylcarbamoyl-2-propyl.

Cyanniederalkyl bedeutet z. B. Cyanmethyl, 1- oder 2-Cyanäthyl, 3-Cyanpropyl und 1-Cyan-2-propyl.

Salze von Verbindungen der Formel I sind Säureadditions-salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare, nichttoxi-50 sche Säureadditionssalze mit geeigneten anorganischen Säuren, z. B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit geeigneten organischen, wie aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, araliphatischen oder heterocyclischen Carbon- oder Sulfonsäuren, z. B. 55 Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Anthranilsäure, 4-Hydroxybenzoësäure, Salicylsäure, Phenylessigsäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, 60 Äthansulfonsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Äthylensulfonsäure, 4-Chorbenzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure, Sulfanilsäure oder Cyclohexylaminsulfonsäure. Infolge der engen Beziehungen zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind unter den 65 freien Verbindungen und unter den Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfundung können in

Form von Isomerengemischen oder von einheitlichen Isomeren, insbesondere in Form von Racematen oder optischen Antipoden vorliegen.

Die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere cardioselektive  $\beta$ -Rezeptoren-stimulierende Wirkungen von langer Wirkungsdauer auf, was anhand von entsprechenden pharmakologischen Versuchen nachgewiesen werden kann. So weisen die neuen Verbindungen eine positiv chronotrope und insbesondere eine positiv inotrope Wirkung auf, die sich z. B. am isolierten Vorhof des Meerschweinchens durch eine Steigerung der myocardialen Kontraktilität und der Herzfrequenz jeweils in einer Dosierung von etwa 0,003  $\mu\text{g}/\text{ml}$  bis 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  zeigen lässt. An der narkotisierten Katze lässt sich nach i. v.-Applikation der neuen Verbindungen in einer Dosierung von 0,003 mg/kg bis 1,0 mg/kg eine deutliche, langanhaltende Steigerung der myocardialen Kontraktilität (Druckanstiegs geschwindigkeit im linken Ventrikel) und der Herzfrequenz zeigen, ohne dass es zu einer Senkung des arteriellen Blutdrucks kommt.

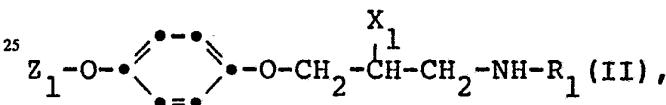
Diese pharmakologischen Wirksamkeiten charakterisieren die neuen Verbindungen als Cardiotonika, die allein oder in Kombination mit anderen Herz-Kreislauf-wirksamen Verbindungen, wie z. B. Herzglykosiden, in Form von pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung von Herzmuskelinsuffizienz verwendet werden können. Die neuen Verbindungen der vorliegenden Erfindung können aber auch als wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung anderer wertvoller, insbesondere pharmazeutisch wirksamer Verbindungen verwendet werden.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $Z_1$  Wasserstoff oder einen Acylrest und  $Z_2$  einen Acylrest bedeuten, wobei Acylreste  $Z_1$  und  $Z_2$  gleich oder verschieden sein können und für die Gruppe der Formel  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$  stehen, worin  $\text{R}$  Niederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl oder Halogenniederalkyl, ferner Phenyl oder Phenylniederalkyl bedeutet, wobei Phenyl durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, und worin  $R_1$  Niederalkyl, Carbonylniederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Carbamoylniederalkyl, N-Niederalkyl-carbamoyl-niederalkyl, N,N-Diniederalkyl-carbamoylniederalkyl oder Cyan-niederalkyl, sowie gegebenenfalls polycyclisches Cycloalkyl, ferner, vorzugsweise am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom verzweigtes Phenylniederalkyl oder Phenoxy-niederalkyl bedeutet, wobei Phenyl gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl, N,N-Diniederalkyl-carbamoyl oder Cyan substituiert sein kann, sowie Säureadditionssalze, insbesondere nicht-toxische, pharmazeutisch verwendbare Säureadditions salze davon.

Die Erfindung betrifft vor allem ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $Z_1$  Wasserstoff oder Acyl und  $Z_2$  Acyl bedeuten, wobei die beiden Acylgruppen  $Z_1$  und  $Z_2$  gleich oder verschieden sein können und für den Rest der Formel  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$  stehen, worin  $\text{R}$  Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl, Äthyl, Isopropyl oder tert.-Butyl, ferner Phenyl ist, und worin  $R_1$  in erster Linie Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Isopropyl oder tert.-Butyl, sowie gegebenenfalls N-Niederalkyl- oder N,N-Diniederalkyl-substituiertes Carbamoylniederalkyl, z. B. Carbamoylmethyl, 1-Carbamoyl-2-propyl, 1-N-Methylcarbamoyl-2-propyl oder 1-N,N-Dimethylcarbamoyl-2-propyl, oder Cyanniederalkyl, z. B. Cyanmethyl oder 1-Cyan-2-propyl, ferner im Niederalkylteil vorzugsweise verzweigtes Phenylniederalkyl, z. B. 1-Methyl-2-phenyl-äthyl oder 1-Methyl-3-phenyl-propyl, Carbamoylphenyl-niederalkyl oder Carbamoylphenoxy-niederalkyl, z. B. 2-(2- oder 4-Carb-

amoylephenyl)-äthyl oder 2-(2- oder 4-Carbamoylphenyl-oxy)-äthyl bedeutet, sowie Säureadditionssalze, insbesondere nicht-toxische, pharmazeutisch verwendbare Säureadditions salze davon.

- 5 Die Erfindung betrifft in erster Linie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $Z_1$  Wasserstoff oder Acyl und  $Z_2$  Acyl bedeuten, wobei Acylreste  $Z_1$  und  $Z_2$  gleich oder verschieden sein können für die Gruppe der Formel  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$  stehen, worin  $\text{R}$  Niederalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Äthyl, Isopropyl, oder tert.-Butyl, oder Phenyl darstellt, und  $R_1$  Isopropyl oder tert.-Butyl bedeutet, sowie Säureadditionssalze, insbesondere nicht-toxische, pharmazeutisch verwendbare Säureadditions salze davon.
- 10 15 Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung der in den Beispielen gezeigten Verbindungen der Formel I, sowie deren Säureadditionssalze, insbesondere ihre nicht-toxischen pharmazeutisch verwendbaren Säureadditions salze.
- 20 25 Die neuen Verbindungen der Formel I oder Salze davon werden erfindungsgemäß in an sich bekannter Weise hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel



worin  $X_1$  für eine freie oder reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe steht, und  $Z_1$  die oben gegebene Bedeutung hat, oder ein Salz davon, mit einer Carbonsäure der Formel  $Z_2-\text{OH}$  (III) oder einem reaktionsfähigen Derivat davon, umgesetzt, und, wenn erwünscht, eine erhältene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung überführt. Ein erhaltenes Isomerengemisch kann in die einzelnen Isomeren aufgetrennt werden.

Bei der Umsetzung einer Verbindung der Formel II, worin  $Z_1$  für Wasserstoff steht, kann, insbesondere bei Anwendung von mindestens zwei Äquivalenten des Acylierungsmittels, neben der Einführung der Gruppe  $-\text{O}-Z_2$  auch die phenolische Hydroxygruppe acyliert werden, besonders, wenn man von Ausgangsstoffen der Formel II ausgeht, worin  $X_1$  für Hydroxy steht.

Eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe  $X_1$  ist z. B. eine mit einer starken anorganischen Säure, wie einer Halogenwasserstoffsäure, z. B. Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, oder einer starken organischen, insbesondere aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäure, z. B. Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, veresterte Hydroxygruppe.

30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 Ein Ausgangsmaterial der Formel II, worin  $X_1$  für eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe steht, wird vorzugsweise mit einem Salz der Säure der Formel III umgesetzt, wobei als Salze z. B. die Alkali- und Erdalkali-, vorzugsweise Lithium-, Natrium- und Kaliumsalze, ferner Magnesium- und Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze mit Ammoniak und Aminen, bevorzugt mit tertiären Aminen, z. B. Triäthylamin, N-Äthyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin, Collidin, Chinolin, Chinaldin oder 4-Dimethylaminopyridin, in Betracht kommen. Dabei arbeitet man bei dieser Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart von, den Rest  $X_1$  aktivierenden, in erster Linie polaren Lösungsmitteln, insbesondere Niederalkanolen, oder gegebenenfalls N-niederalkylierten Niederalkansäureamiden, z. B. Dimethylformamid, ferner Sulfolan, N,N,N',N'-Tetramethylbarnstoff oder Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Gemischen von geeigneten Lösungsmitteln, denen gegebenenfalls weitere inerte Lösungsmittel, etwa Halogenkohlenwasserstoffe oder gegebenenfalls substituierte aromatische Kohlenwasserstoffe zugesetzt werden, ferner in einem

Temperaturbereich von etwa 20 bis 150° C, und/oder unter einer Inertgas-, z. B. Stickstoffatmosphäre.

Vorzugsweise setzt man Verbindungen der Formel II, worin X<sub>1</sub> für eine freie Hydroxygruppe steht, mit der Säure der Formel III oder einem geeigneten reaktionsfähigen Derivat davon um.

Die Reaktion mit einer freien Säure der Formel III kann z. B. durch Erhitzen der Reaktionskomponenten unter Entfernung gebildeten Wassers, wie unter Bildung azeotroper Wasser-Lösungsmittelgemische, vorgenommen werden. Geeignete Lösungsmittel sind z. B. mit Butanol, Benzol oder Xylool, wobei man gegebenenfalls in Anwesenheit von weiteren, vorzugsweise veresterten, sauren Substanzen, z. B. konz. Schwefelsäure, Thionylchlorid, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Chlorsulfonsäure, Phosphorsäure oder Perchlorsäure arbeitet.

Ferner kann die Acylierung mit einer Carbonsäure die Formel III in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie eines Carbodiimids, z. B. N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid, oder einer geeigneten Carbonylverbindung, wie Carbonyldiimidazol, erfolgen, wobei solche Umsetzungen in einem inerten, wasserfreien Reaktionsmedium vorgenommen werden.

Vorzugsweise wird jedoch ein Ausgangsmaterial der Formel II, worin X<sub>1</sub> für Hydroxy steht, und Z<sub>1</sub> üblicherweise Wasserstoff bedeutet, mit einem reaktionsfähigen Derivat einer Säure der Formel III umgesetzt. Ein solches ist insbesondere ein Anhydrid, inkl. ein gemischtes oder inneres Anhydrid, einer solchen Säure, ferner ein reaktionsfähiger Ester, inkl. ein organischer Silyl- oder Stannylester, oder ein reaktionsfähiges Amid einer solchen Säure.

Ein gemischtes Anhydrid ist z. B. ein Anhydrid, das mit einem Derivat, z. B. einem Ester, der Halogen-, z. B. Chlorameisensäure, wie einem Chlorameisensäure-niederalkylester, z. B. -isobutylester, ferner mit einer Halogenwasserstoffsäure, z. B. Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure, ferner mit Stickstoffwasserstoffsäure gebildet ist; reaktionsfähige Derivate mit letzteren sind die entsprechenden Säurehalogenide, z. B. -chloride oder -bromide, bzw. Säureazide. Innere Anhydride sind z. B. die der Säure der Formel III entsprechenden Ketene oder die geeigneten Hydroxycarbonsäuren entsprechenden Laktone.

Reaktionsfähige Ester von Carbonsäuren der Formel III sind z. B. Ester mit Niederalkanolen, die in α-Stellung eine Elektronen-abziehende Gruppe, wie eine Cyangruppe, enthalten, z. B. mit Cyanmethanol, mit gegebenenfalls, z. B. durch Nitro oder Halogen, wie Chlor, substituierten Phenolen oder Phenylniederalkanolen, wie Benzylalkoholen, z. B. Phenol, 4-Nitrophenol, 2,3,4,5,6-Pentachlorphenol oder 4-Nitrobenzylalkohol, oder geeigneten N-Hydroxy-carbonsäureamiden oder -imiden, z. B. N-Hydroxysuccinimid oder N-Hydroxyphthalimid. Geeignete Silyl- und Stannylester sind in erster Linie tri-aliphatisch substituierte Silyl- oder Stannylester, wie Tri-niederalkyl-silyl- oder -stannylester, z. B. Trimethylsilyl- oder Tri-n-butyl-stannylester.

Reaktionsfähige Amide von Säuren der Formel III sind z. B. die entsprechenden N-Acyl-Verbindungen von azaheterocyclischen Verbindungen, wie 1-Acyl-imidazolide oder in 1- und/oder 5-Stellung gegebenenfalls, z. B. durch Niederalkyl, substituierten 3-Acyl-hydantoine, z. B. 3-Acyl-1,5,5-trimethyl-hydantoin, sowie die entsprechenden N,N-Di-acyl-amide von Carbonsäuren, insbesondere von Niederalkylcarbonsäuren, z. B. Ameisensäure oder Essigsäure.

Die obgenannten reaktionsfähigen Derivate einer Carbonsäure der Formel III können als solche eingesetzt oder unter den Bedingungen der Reaktion z. B. aus der freien Carbonsäure oder einem andern Derivat davon in Gegenwart eines geeigneten, die Bildung des reaktionsfähigen Derivats, z. B.

eines Anhydriids, oder eines reaktionsfähigen Esters oder Amids herbeiführenden Reagens gebildet werden.

Die Umsetzung von Ausgangsstoffen der Formel II, worin X<sub>1</sub> Hydroxy darstellt, mit Carbonsäuren der Formel III oder 5 Derivaten davon wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, üblicherweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, wobei ein geeignetes Veresterungsmittel gleichzeitig als solches dienen kann, und, wenn notwendig, in Gegenwart z. B. von säurebindenden Mitteln und/oder Katalysatoren, unter Kühlen 10 oder Erwärmen, z. B. in einem Temperaturbereich von etwa -20 bis etwa 150° C, in einem geschlossenen Gefäß und/oder in einer Inertgas-, z. B. Stickstoffatmosphäre.

Die Reaktion mit symmetrischen und gemischten Anhydriiden, wie Säurehalogeniden, kann in Gegenwart von die Acylierung beeinflussenden Mitteln vorgenommen werden, wobei man z. B. säurebindende Mittel, wie anorganische, sowie organische Basen, ferner Gemische davon, oder saure Mittel (z. B. bei der Verwendung von Säurehalogeniden, z. B. -chloriden), wie organische Säuren, die gleichzeitig auch als Lösungsmittel 15 dienen können, verwendet. Anorganische Basen sind z. B. die Carbonate, Hydroxide oder Oxide von Alkali- oder Erdalkali-, sowie Erdmetallen, z. B. Lithium-, Natrium-, Kalium-, oder Calciumcarbonat, Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Magnesium- oder Calciumoxid, ferner Amine, vorzugsweise 20 tertiäre Amine, wie Triniederalkylamine, z. B. wie Triäthylamin oder Äthyl-diisopropylamin, 1-Niederalkyl-piperidine, z. B. 1-Äthylpiperidin, oder Basen vom Pyridintyp, z. B. Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, Picolin, Collidin, Lutidin, Chinoldin, Chinolin oder 4-Dimethylamino-chinolin, sowie 25 Gemische derselben. Geeignete organische Säuren sind z. B. starke organische Carbonsäuren, wie starke, gegebenenfalls substituierte Carbonsäuren, z. B. Trifluoressigsäure.

Zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit und/oder Erniedrigung von Reaktionstemperaturen, kann es von Vorteil 30 sein, dem Reaktionsgemisch weitere, vorzugsweise katalytisch wirksame und in erster Linie saure Stoffe, wie anorganische Säuren oder Derivate davon, z. B. Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Thionylchlorid, Perchlorsäure, Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid, ferner starke organische Sulfon-, sowie Carbonsäuren, z. B. Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, 4-Chlorsulfonsäure oder 3-m-Nitrobenzolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure, sowie die den Anhydriiden entsprechenden Säuren der Formel III, ferner Lewis-Säuren z. B. Fluorborsäure, sowie 35 Bor trifluorid oder dessen Addukte mit Äthern zuzusetzen. Außerdem kann der Zusatz von, einer Säure der Formel III entsprechenden Carbonsäuresalzen, wie von Alkali-, Erdalkali- oder Erdmetallsalzen, ferner von entsprechenden Übergangsmetall-, z. B. Zink-, Zinn-, Antimon- oder Bleisalzen, 40 sowie von gegebenenfalls N-substituierten Ammoniumsalzen von Säuren der Formel III die Acylierung günstig beeinflussen.

Ketene als innere Anhydride können üblicherweise ohne zusätzliche Reagentien, ferner auch in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels, und in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels verwendet werden.

Die Acylierung mit Hilfe von reaktionsfähigen Amiden von Säuren der Formel III wird zweckmässigerweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie eines basischen Mittels, z. B. eines wasserfreien Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-carbonats, -hydroxids oder -oxids, oder besonders eines Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder Erdmetallamids oder -niederalkanolats, z. B. Natrium- oder Kaliumamid, oder Lithium-, Natrium, oder Aluminiummethanolat, -äthanolat oder insbesondere tert.-butanolat, vorgenommen.

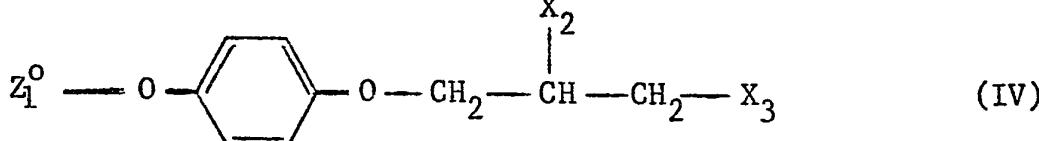
65 Reaktionsfähige Ester als acylierende Mittel können in Gegenwart von basischen Reagentien, z. B. den obgenannten, wie auch von sauren Kondensationsmitteln verwendet werden. Letztere sind u. a. organische Sulfonsäuren, z. B. p-Toluol-sul-

fonsäure, ferner Mineralsäuren, z. B. Phosphorsäure oder eine sich davon ableitende, durch partielle Hydrolyse von Phosphoroxychlorid mit Wasser erhältliche Säure.

Falls im oben beschriebenen Acylierungsverfahren Ausgangsstoffe der Formel II verwendet werden, worin  $Z_1$  für Wasserstoff steht, kann eine Acylgruppe  $Z_1$  auch gleichzeitig mit dem Acylrest  $Z_2$  eingeführt werden, wobei die Einführung auch stufenweise erfolgen kann. So kann bei Verwendung eines Anhydrids, wie eines Halogenids einer Säure der Formel III in Gegenwart einer, die phenolische Hydroxygruppe in einer Salzform vorliegende Hydroxygruppe überführenden Base,

oder eines Ketens, ferner eines 3-acylierten Hydantoin zuerst die phenolische Hydroxygruppe und erst nachträglich die alkohele Hydroxygruppe acyliert werden, während z. B. bei Verwendung von Anhydriden von Säuren der Formel III in Gegenwart der entsprechenden Säure im Gemisch z. B. mit Schwefelsäure oder Perchlorsäure, oder in Gegenwart von organischen Aminen vorzugsweise die alkohele Hydroxygruppe zuerst acyliert wird.

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind bekannt oder können in an sich bekannter Weise, z. B. durch Behandeln einer Verbindung der Formel IV,



worin  $Z_1^0$  die Bedeutung von  $Z_1$  hat oder für eine abspaltbare Gruppe steht,  $X_2$  eine Hydroxygruppe und  $X_3$  eine reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppe, wie Halogen, z. B. Chlor oder Brom, darstellt, oder  $X_2$  und  $X_3$  zusammen eine Epoxygruppe bilden, mit einer Verbindung der Formel



hergestellt werden.

Erfundungsgemäß erhältliche Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise in andere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. So kann man Acylreste  $Z_1$  solvolytisch, z. B. hydrolytisch, wie durch Behandeln mit wässrigem Alkalimetallhydrogencarbonat, z. B. Natriumhydrogencarbonat, oder durch Umacylieren, z. B. beim Behandeln mit einer leicht zu acylierenden Stickstoffverbindung, wie einer azacyclischen Verbindung, z. B. Imidazol, oder einem gegebenenfalls, z. B. durch Niederalkyl, substituierten Hydantoin, wie 1,5,5-Trimethyl-hydantoin, abspalten und durch Wasserstoff ersetzen. Diese Umacylierungsreaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines inerten, üblicherweise polaren Lösungsmittels, gegebenenfalls unter Zusatz eines weniger polaren Lösungsmittels und in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 150°C, vorzugsweise 30 bis 80°C, vorgenommen.

Wie bei den Herstellungsverfahren, muss auch bei der Durchführung der Zusatzschritte darauf geachtet werden, dass unerwünschte Nebenreaktionen, welche die Umwandlung vorhandener Gruppierungen, insbesondere die Abspaltung einer Acylgruppe  $Z_1$  und/oder  $Z_2$  zur Folge haben könnten, vermieden werden.

Die oben beschriebenen Reaktionen können gegebenenfalls gleichzeitig oder nacheinander, ferner in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden. Falls notwendig werden sie in Anwesenheit von Verdünnungsmitteln, Kondensationsmitteln und/oder katalytisch wirkenden Mitteln, bei erniedriger oder erhöhter Temperatur, im geschlossenen Gefäß unter Druck und/oder in einer Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die neuen Verbindungen in freier Form oder in der ebenfalls von der Erfindung umfassten Form ihrer Salze, wobei die neuen Verbindungen oder Salze davon auch als Hemi-, Mono-, Sesqui- oder Polyhydrate davon vorliegen können. Säureadditionssalze der neuen Verbindungen können in an sich bekannter Weise, z. B. durch Behandeln mit basischen Mitteln, wie Alkalimetallhydroxiden, -carbonaten oder -hydrogencarbonaten oder Ionenaustauschern, in die freien Verbindungen und diese wiederum mit geeigneten starken basischen Stoffen in Basenadditionssalze übergeführt werden. Andererseits können erhaltene freie Basen mit organischen oder

anorganischen Säuren, z. B. mit den obengenannten Säuren, Säureadditionssalze bilden. Zur Herstellung von Säuren sowie Basenadditionssalzen werden insbesondere solche Säuren und Basen verwendet, die sich zur Bildung von pharmazeutisch verwendbaren Salzen eignen.

Diese oder andere Salze, insbesondere Säureadditionssalze der neuen Verbindungen, wie z. B. Pikrate oder Perchlorate, können auch zur Reinigung der erhaltenen freien Basen dienen, indem man die freien Basen in Salze überführt, diese trennt und reinigt, und aus den Salzen wiederum die Basen freisetzt.

Die neuen Verbindungen können je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, als optische Antipoden oder Racemate, oder sofern sie mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, auch als Racematgemische vorliegen.

Erhaltene Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Diastereoisomeren in bekannter Weise, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in die beiden stereoisomeren (diastereomeren) Racemate aufgetrennt werden.

Erhaltene Racemate lassen sich nach an sich bekannten Methoden in die Antipoden zerlegen, z. B. durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, durch Behandeln mit geeigneten Mikroorganismen oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säure, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Salzgemisches, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeit, in die diastereomeren Salze, aus denen die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfosäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Vorteilhaft isoliert man den wirksameren der beiden Antipoden.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, bei denen eine Reaktionskomponente in Form ihres Salzes vorliegt.

Die neuen Verbindungen können z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche eine pharmakologisch wirksame Menge der Aktivsubstanz, gegebenenfalls zusammen mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen, z. B. oralen, oder parenteralen Verabreichung eignen. So verwendet man Tabletten oder Gelatinekapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z. B. Laktose, Dextrose, Sukrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin, und/oder Schmiermitteln,

z. B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol, aufweisen. Tabletten können ebenfalls Bindemittel, z. B. Magnesiumaluminumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z. B. Stärken, Agar, Alginäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, und/oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmackstoffe und Süßmittel aufweisen. Ferner kann man die neuen pharmakologisch wirksamen Verbindungen in Form von parenteral verabreichbaren Präparaten oder von Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotone wässrige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese z. B. bei lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, z. B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z. B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z. B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt und enthalten von etwa 0,1 bis 100%, insbesondere von etwa 1 bis etwa 50%, Lyophilisate bis zu 100% des Aktivstoffes.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei oraler Applikation zwischen etwa 0,1 und etwa 2,0 g für Warmblüter mit einem Gewicht von etwa 70 kg.

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

#### Beispiel 1

Zu einer Lösung von 5,3 g racemischem 1-(4-Hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan-hydrochlorid in 50 ml Trifluoressigsäure werden bei 10–15° 5 ml Acetylborom zugefügt. Es erfolgt Gasentwicklung. Nach dreistündigem Aufbewahren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung unter verminderterem Druck bei 30° eingedampft. Das zurückgebliebene Öl kristallisiert beim Anreiben mit Äther. Die erhaltenen Kristalle werden abgenutscht, mit Äther gewaschen und anschliessend aus Aceton-Äther umkristallisiert. Man erhält das 1-(4-Acetoxyphenoxy)-2-acetoxy-3-isopropylaminopropan-hydrochlorid vom Smp. 156–157°.

#### Beispiel 2

Zu einer Lösung von 2,6 g racemischen 1-(4-Hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan-hydrochlorid in 8 ml Trifluoressigsäure werden bei Raumtemperatur 2,6 ml Pivaloylchlorid zugefügt. Es erfolgt Gasentwicklung. Nach 48ständigem Aufbewahren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung unter verminderterem Druck bei 30° eingedampft. Das zurückgebliebene Öl kristallisiert beim Anreiben mit Äther. Die erhaltenen Kristalle werden abgenutscht, mit Äther gewaschen und anschliessend aus Aceton-Äther umkristallisiert. Man erhält das 1-(4-Pivaloyloxyphenoxy)-2-pivaloyloxy-3-isopropylaminopropan-trifluoracetat vom Smp. 112–113°.

Zur Umwandlung in das Hydrochlorid löst man das erhaltene Trifluoracetat-Salz in Methanol und filtriert durch eine in Methanol bereitete Säule aus 50 g Amberlite IRA-400 (Chlorid-Form). Nach Waschen und Eindampfen des Filtrats erhält man ein farbloses Öl, welches nach Umkristallieren aus Ace-

ton das 1-(4-Pivaloyloxyphenoxy)-2-pivaloyloxy-3-isopropylaminopropan-hydrochlorid vom Smp. 169–170° liefert.

In analoger Weise kann man, ausgehend von entsprechendem, optisch aktivem Ausgangsmaterial, das S-(-)-1-(4-Pivaloyloxyphenoxy)-2-pivaloyloxy-3-isopropylaminopropan oder ein Salz davon erhalten.

#### Beispiel 3

7,0 g racemisches 1-(4-Acetoxyphenoxy)-2-acetoxy-3-isopropylaminopropan-hydrobromid und 0,7 g Imidazol werden in 100 ml Methanol gelöst und anschliessend 3½ Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wird unter verminderterem Druck eingedampft und das zurückbleibende Öl mit Aceton angereißen. Die erhaltenen Kristalle werden abgenutscht, mit Aceton gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält das 1-(4-Hydroxyphenoxy)-2-acetoxy-3-isopropylaminopropan-hydrobromid vom Smp. 163–164°.

#### Beispiel 4

20 4,3 g racemisches 1-(4-Pivaloyloxyphenoxy)-2-pivaloyloxy-3-isopropylaminopropan-hydrochlorid und 0,2 g Imidazol werden in 45 ml Methanol gelöst und anschliessend 48 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wird unter verminderterem Druck eingedampft und das zurückbleibende Öl mit Äther angereißen. Die erhaltenen Kristalle werden abgenutscht. Nach Umkristallisieren aus Aceton erhält man das 1-(4-Hydroxy-phenoxy)-2-pivaloyloxy-3-isopropylaminopropan-hydrochlorid vom Smp. 133–134°.

In analoger Weise kann man, ausgehend vom entsprechenden, optisch aktiven Diester das S-(-)-1-(4-Hydroxy-phenoxy)-2-pivaloyloxy-3-isopropylaminopropan oder ein Salz davon herstellen.

#### Beispiel 5

25 1,0 g racemisches 1-(4-Acetoxyphenoxy)-2-acetoxy-3-isopropylaminopropan-hydrobromid werden in 50 ml Methanol gelöst, bei Raumtemperatur mit 5 g Amberlite IRA-400 (Bicarbonat-Form) versetzt und 10 Minuten gerührt. Dann wird vom Jonenaustauscher abfiltriert und das Filtrat bei Raumtemperatur unter verminderterem Druck völlig eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird in Aceton gelöst und mit ätherischer Salzsäure neutralisiert. Hierbei scheiden sich Kristalle ab. Nach Umkristallisation aus Isopropanol-Aceton erhält man das 1-(4-Hydroxyphenoxy)-2-acetoxy-3-isopropylaminopropan-hydrochlorid vom Smp. 160–161°.

#### Beispiel 6

30 Eine Lösung von 2,6 g racemischen 1-(4-Hydroxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylamino-propan-hydrochlorid in 8 ml Trifluoressigsäure wird bei Raumtemperatur mit 1,3 ml Pivaloyl-chlorid versetzt, wobei eine Gasentwicklung einsetzt. Nach 2ständigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung unter verminderterem Druck bei 30° eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wird in Aceton suspendiert, geringe Mengen unlöslicher Anteile werden abfiltriert und das Filtrat wird teilweise eingedampft. Nach Zusatz von Diäthyläther erhält man das 1-(4-Hydroxyphenoxy)-2-pivaloyloxy-3-isopropylaminopropan-hydrochlorid, Smp. 133–134° nach Umkristallisieren aus Aceton.

#### Beispiel 7

35 Analog zu den in den Beispielen 1–6 beschriebenen Arbeitsweisen lassen sich folgende Verbindungen:

1-(4-Acetoxyphenoxy)-2-acetoxy-3-tert.-butylaminopropan, 1-(4-Pivaloyloxyphenoxy)-2-pivaloyloxy-3-tert.-butylaminopropan,  
1-(4-Hydroxyphenoxy)-2-acetoxy-3-tert.-butylaminopropan, 1-(4-Hydroxyphenoxy)-2-pivaloyloxy-3-tert.-butylaminopropan, sowie deren Salze herstellen.

**Beispiel 8**

Analog zu den in den Beispielen 2 und 4 beschriebenen Arbeitsweise lassen sich ausgehend vom jeweiligen entsprechenden optisch aktiven Ausgangsmaterial folgende Verbindungen:

S-(-)-1-(4-Pivaloyloxyphenoxy)-2-pivaloyloxy-3-tert.-butylaminopropan und

S-(-)-1-(4-Hydroxyphenoxy)-2-pivaloyloxy-3-tert.-butylaminopropan oder Salze dieser Verbindungen herstellen.