

# PATENTSCHRIFT 142 444

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11) 142 444 (44) 25.06.80 Int. Cl.<sup>3</sup> 3(51) C 07 C 93/06  
(21) AP C 07 C / 211 553 (22) 13.03.79

- 
- (71) siehe (73)  
(72) Tucker, Howard, GB  
(73) Imperial Chemical Industries ltd., London, GB  
(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24
- 

(54) Verfahren zur Herstellung von Alkanolaminderivaten

---

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Alkanolaminderivaten. Diese Verbindungen weisen eine peripherisch-selektive  $\beta$ -adrenergische Blockierungsaktivität auf und werden angewandt zur Behandlung von Zitterbewegungen, Migräne, Angstzuständen, Schizophrenie, Glaukom oder Hypertonie. Erfindungsgemäß werden Alkanolaminderivate der Formel I hergestellt, worin  $R^1$  eine Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die bei dem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom verzweigt ist,  $R^2$  eine Alkylgruppe mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen,  $R^3$  Wasserstoff, Halogenatom oder eine Alkylgruppe mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen und  $n$  gleich 1 oder 2 ist oder ein Säureadditionssalz davon. Bevorzugt werden 1-Indanyloxy- oder Tetrahydronaphthyloxy-3-amino-2-butanol-Derivate, insbesondere das erythro-1-(7-Methylindanyloxy-4)-3-isopropylaminobutanol-2 hergestellt. - Formel I -

24 Seiten



-A- 211 553

Berlin, den 8.8.1979

AP C 07 C/211 553

55 068/11

Verfahren zur Herstellung von Alkanolaminderivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer Alkanolaminderivate, die über eine peripherisch-selektive  $\beta$ -adrenergische Blockierungsaktivität verfügen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt in pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Zitterbewegungen, Migräne, Angst, Schizophrenie, eines Glaukoms oder Hypertonie beim Menschen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß viele 1-Aryloxy-3-amino-2-propanol-Derivate über  $\beta$ -adrenergische Blockierungseigenschaften verfügen, und es ist ebenfalls bekannt, daß eine differentielle Blockierung der  $\beta$ -adrenergischen Rezeptoren im Herzen und in dem peripheren Gefäßsystem möglich ist. Es sind Verbindungen bekannt, für die eine Verabreichungsdosis ausgewählt werden kann, die eine Blockierung der kardialen (oder  $\beta_1$ ) Rezeptoren hervorrufen wird, die aber keine

211 553

- 2 -

8.8.1979

AP C 07 C/211 553

55 068/11

Blockierung der peripheren (oder  $\beta_2$ ) Rezeptoren veranlaßt. Diese Verbindungen sind als kardioselektive  $\beta$ -adrenergische Blockierungsmittel (kardioselektive  $\beta$ -Rezeptorenblocker) bekannt, und Beispiele für solche Verbindungen sind das Practolol und das Atenolol. Es sind auch Verbindungen bekannt, die effektiver wirksam sind bei der Blockierung der  $\beta$ -adrenergischen Rezeptoren des peripheren Gefäßsystems als bei der Blockierung der entsprechenden Rezeptoren des Herzens. Derartige Verbindungen sind durch Analogie mit den kardioselektiven Mitteln als vaskulärselektive  $\beta$ -adrenergische Blockierungsmittel bekannt. Es ist jedoch keine Verbindung bekannt, die eine klinisch wirksame, periphere Blockierung hervorruft, die aber dabei gleichzeitig keine kardiale Blockierung veranlaßt. Zum Beispiel verhält sich das Propanolol bei der Blockierung von peripheren Rezeptoren geringfügig wirksamer als bei der Blockierung von kardialen Rezeptoren, aber es ist derart wirksam, daß es keine kardiale Blockierung bei den verwendeten geringsten Dosen hervorruft.

Es ist ferner bekannt, daß das Einbringen einer Methylgruppe in die Propanol-Seitenkette zur Gewinnung von 1-Aryloxy-3-amino-2-butanol-Derivaten in einigen Fällen die vaskuläre Selektivität der Verbindungen verstärkt, im allgemeinen aber die gesamte  $\beta$ -adrenergische Blockierungsaktivität herabsetzt. Dies ist im besonderen in dem Fall des  $\alpha$ -Methyl-propanols demonstriert worden, wobei eine eindeutige Herabsetzung der Wirksamkeit und eine diskutierbare Verstärkung der vaskulären Selektivität zu verzeichnen sind (Todd, Pharmacologist, 1976, 18, 138).

8.8.1979

AP C 07 C/211 553

55 068/11

Ziel der Erfindung

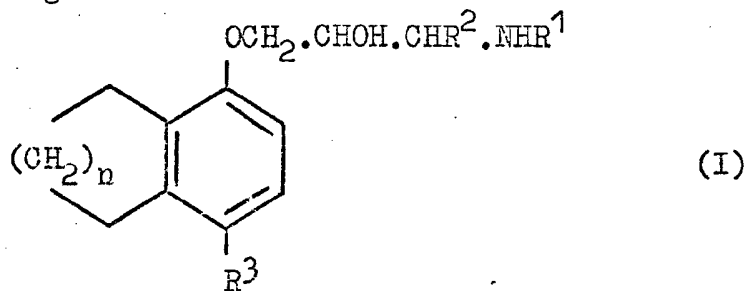
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines einfachen und wirtschaftlichen Verfahrens zur Herstellung von neuen Alkanolaminderivaten, die eine klinisch wirksame, periphere Blockierung hervorrufen, die aber gleichzeitig keine kardiale Blockierung veranlassen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, durch Einführung geeigneter Substituenten Alkanolaminderivate mit den gewünschten Eigenschaften herzustellen.

Wir haben nun festgestellt, und hierin besteht unsere vorliegende Erfindung, daß  $\alpha$ -Methyl-entsprechende bestimmter 1-Indanyloxy- oder 1-Tetrahydronaphthyloxy-3-amino-2-propanol-Derivate über ein hohes Niveau einer peripheren  $\beta$ -adrenergischen Blockierungsaktivität verfügen, aber dies bei solchen Dosen, die zwar eine solche Aktivität hervorrufen, aber keine kardiale  $\beta$ -adrenergische Blockierungsaktivität aufweisen.

Gemäß der vorliegenden Erfindung werden Alkanolaminderivate der Formel I hergestellt



211 553

- 4 -

8.8.1979

AP C 07 C/211 553

55 068/11

worin

$R^1$  einer Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen entspricht, welches an dem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom eine Abzweigung aufweist,  $R^2$  gleich einer Alkylgruppe mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen ist,  $R^3$  einem Wasserstoffatom, einem Halogenatom oder einer Alkylgruppe mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen entspricht und  $n$  gleich 1 oder 2 ist, oder um ein saures Additionssalz davon.

$R^1$  kann beispielsweise einer Isopropyl- oder *t*-Butylgruppe entsprechen und ist vorzugsweise gleich einer Isopropylgruppe.

$R^2$  kann beispielsweise einer Methyl- oder Äthylgruppe ent-

sprechen und ist vorzugsweise gleich einer Methylgruppe.

$R^3$  kann beispielsweise einem Wasserstoffatom, einem Chloratom, einem Bromatom, einer Methylgruppe oder einer Äthylgruppe entsprechen und ist vorzugsweise gleich einer Methylgruppe.

$n$  ist vorzugsweise gleich 1.

Es wird an dieser Stelle festgestellt, daß das Alkanolamin-derivat der vorliegenden Erfindung über zwei asymmetrische Kohlenstoffatome verfügt, wozu diejenigen der  $-CHOH$ -Gruppe und der  $-CHR^2$ -Gruppe zu rechnen sind, und daß das Derivat daher in zwei racemischen diastereomeren Formen vorkommen kann, den Threo- und Erythroformen, und in vier optisch aktiven Formen, wobei diese den (+)- und (-)-Isomeren der jeweiligen racemischen Formen entsprechen. Es versteht sich, daß die vorliegende Erfindung irgendeine beliebige dieser isomeren Formen mit einschließt, die über eine peripherisch-selektive  $\beta$ -adrenergische Blockierungsaktivität gemäß der weiter oben angegebenen Definition verfügt. Es ist dabei allgemein bekannt, wie irgendein besonderes Isomer rein dargestellt und wie irgendeine vorhandene peripherisch-selektive  $\beta$ -adrenergische Blockierungsaktivität gemessen werden kann.

Es versteht sich, daß im allgemeinen ein optisches Isomer, welches die (S)-absolute Konfiguration der  $CHOH$ -Gruppe aufweist, als ein  $\beta$ -adrenergisches Blockierungsmittel wirksamer ist als das entsprechende Isomer, welches die (R)-absolute Konfiguration aufweist. Wir haben ebenfalls festgestellt, daß sich im allgemeinen das Erythro-Isomer peripherisch-selektiver verhält als das entsprechende Threoisomer, daß aber sowohl die Threo- als auch die Erythroisomere der Verbindungen der vorliegenden Erfindung über die erforderliche Selektivität verfügen.

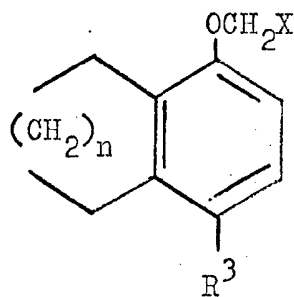
Ein geeignetes Säureadditionssalz eines erfindungsgemäßen Alkanolaminderivates ist zum Beispiel ein Salz, abgeleitet von

einer anorganischen Säure, beispielsweise ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Phosphat oder Sulfat, oder ein Salz, abgeleitet von einer organischen Säure, beispielsweise ein Oxalat, Laktat, Tartrat, Azetat, Salizylat, Zitrat, Benzoat,  $\beta$ -Naphthoat, Adipat oder 1,1-Methylen-bis(2-hydroxy-3-naphthoat), oder ein Salz, abgeleitet von einem sauren synthetischen Harz, beispielsweise ein sulfoniertes Polystyrolharz.

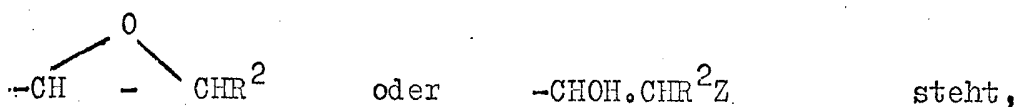
Spezifische Alkanolaminderivate gemäß der vorliegenden Erfindung werden weiter unten in den Beispielen näher beschrieben. Von diesen sind besonders bevorzugte Verbindungen: Erythro-1-(7-methylindanyloxy-4)-3-isopropyl-aminobutanol-2; threo-1-(7-methylindanyloxy-4)-3-isopropylaminobutanol-2 und erythro-(indanyloxy-4)-3-isopropylaminobutanol-2 sowie die Säureadditionssalze davon.

Die erfindungsgemäßen Alkanolaminderivate können nach irgendeinem Verfahren hergestellt werden, von dem bekannt ist, zur Herstellung von chemisch analogen Verbindungen herangezogen werden zu können.

Ein bevorzugtes Verfahren für die Herstellung eines Alkanolaminderivates gemäß der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine Verbindung der Formel:



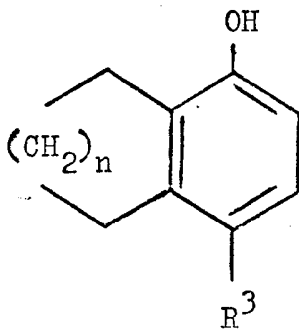
wobei  $R^3$  und  $n$  den weiter oben angegebenen Bedeutungen entsprechen und  $X$  für die Gruppe



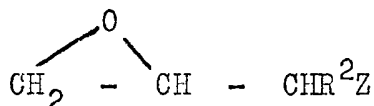
$R^2$  der weiter oben angegebenen Bedeutung entspricht und Z für ein ersetzbares Radikal steht, mit einem Amin der Formel  $R^1NH_2$ , wobei  $R^1$  der weiter oben angegebenen Bedeutung entspricht, zur Umsetzung zu bringen.

Z kann dabei beispielsweise ein Halogenatom sein, beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom, oder es kann einer Sulfonyloxygruppe entsprechen, zum Beispiel der Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe. Die Reaktion kann in einem Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel ausgeführt werden, beispielsweise unter Verwendung von Wasser, in einem Alkohol, beispielsweise unter Verwendung von Methanol oder Äthanol, oder in einem überschüssigen Amin der Formel  $R^1NH_2$ , wobei  $R^1$  der weiter oben angegebenen Bedeutung entspricht, und die Umsetzung kann dabei bei einer Temperatur bis zum Siedepunkt des Verdünnungs- oder Lösungsmittels ausgeführt werden.

Das Ausgangsmaterial kann durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel:

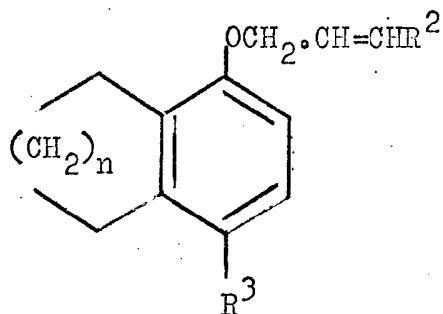


wobei  $R^3$  und n den weiter oben angegebenen Bedeutungen entsprechen, mit einem Epoxid der Formel:



wobei  $R^2$  und Z den weiter oben angegebenen Bedeutungen entsprechen, erhalten werden. Alternativ dazu kann das Ausgangs-

material durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel:



wobei  $R^2$ ,  $R^3$  und  $n$  den weiter oben angegebenen Bedeutungen entsprechen, mit einem Peroxid erhalten werden, zum Beispiel mit Wasserstoffperoxid.

Eine Verbindung, die die threo-Konfiguration der  $-CHOH-$  und  $-CHR^2$ -Gruppen aufweist, kann in die entsprechende Verbindung umgewandelt werden, die die erythro-Konfiguration der besagten Gruppen aufweist. Zu diesem Zweck muß die Funktion der sekundären Aminogruppe  $-NHR^1-$  durch Azetylierung mit Azetylchlorid sukzessiv geschützt werden, die Funktion der Hydroxylgruppe muß durch Chlor durch die Umsetzung mit Thionylchlorid ersetzt werden (diese Ersetzung ruft keine Inversion der Stereochemie an dem Kohlenstoffatom der ursprünglichen  $-CHOH-$ Gruppe hervor) und dann muß das Chlor durch eine Hydroxylgruppe durch Umsetzung mit einem Alkalimetallhydroxid ersetzt werden (diese Ersetzung ruft eine Inversion der Stereochemie an dem besagten Kohlenstoffatom hervor), wobei das Alkalimetallhydroxid simultan die Aminoazetylschutzgruppe durch Hydrolyse entfernt.

Optisch aktive Enantiomere des Alkanolaminderivates gemäß der vorliegenden Erfindung können durch die Trennung des entsprechenden razemischen Alkanolaminderivates gemäß der vorliegenden Erfindung durch bekannte Mittel erhalten werden.

Die besagte Aufspaltung kann in der Weise ausgeführt werden, indem das razemische Alkanolaminderivat mit einer optisch aktiven Säure umgesetzt wird, gefolgt von einer fraktionierten

Kristallisation des diastereomeren Gemisches von Salzen, die auf diese Weise aus einem Verdünnungs- oder Lösungsmittel gewonnen wurden, zum Beispiel aus Äthanol, wonach das optisch aktive Alkanolaminderivat aus dem Salz durch Behandlung mit einer Base freigemacht wird. Eine geeignete optisch aktive Säure ist beispielsweise die (+)- oder (-)-0,0-Di-p-toluoylweinsteinsäure oder die (-)-2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-Gulonsäure.

Der Trennungsvorgang kann erleichtert werden, indem das teilweise gespaltene Alkanolaminderivat in Form einer freien Base, erhalten nach einer einzelnen fraktionierten Kristallisation des diastereomeren Gemisches von Salzen, mit einem Löslichkeitsvermittler, zum Beispiel mit einem primären Amin, beispielsweise mit einem Allylamin, in einem relativ nicht-polaren Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, zum Beispiel in Petroläther, behandelt wird.

Das erfindungsgemäße Alkanolaminderivat kann in Form einer freien Base in ein Säureadditionssalz davon umgewandelt werden, indem eine Umsetzung mit einer Säure durch ein bekanntes Mittel erfolgt.

Wie weiter oben bereits festgestellt wurde, verfügt ein erfindungsgemäßes Alkanolaminderivat über eine peripherisch-selektive  $\beta$ -adrenergische Blockierungsaktivität. Dies kann durch die Fähigkeit dieser Verbindung demonstriert werden, der Wirkungsweise eines Katechinamins, wie etwa des Isoprenalins, bei der Herabsetzung des Blutdruckes eines durchbluteten, entnervten Hinterbeines eines Hundes bei einer Dosis entgegenzuwirken, die der Wirkungsweise desselben Katechinamins bei der Heraufsetzung der Herzfrequenz nicht entgegenwirkt. Wegen dieser selektiven Aktivität kann eine Dosis für die Verabreichung eines solchen Alkanolaminderivates an ein warmblütiges Säugetier derart ausgewählt werden, daß die  $\beta$ -adrenergische Blockierung der peripheren Blutgefäße hervorgerufen werden kann, ohne dabei unerwünschte

Wirkungen auf das Herz auszuüben. Bei einer Dosis eines erfindungsgemäßen Alkanolaminderivates, mit der eine wirksame periphere  $\beta$ -adrenergische Blockierung in dem Hund hervorgerufen wird, tritt kein Symptom für eine Giftigkeit der Verbindung in Erscheinung.

Das erfindungsgemäße Alkanolaminderivat kann an warmblütige Tiere einschließlich des Menschen in der Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht werden, die als Wirksubstanz wenigstens ein erfindungsgemäßes Alkanolaminderivat oder ein Säureadditionssalz davon in Verbindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmittel oder Trägermittel dafür enthält.

Eine geeignete Zusammensetzung stellt zum Beispiel eine Tablette, eine Kapsel, eine wäßrige oder öllartige Lösung oder Suspension, eine Emulsion, eine injizierbare wäßrige oder öllartige Lösung oder Suspension, ein dispergierbares Pulver, ein Spray- oder ein Aerosolpräparat dar.

Die pharmazeutische Zusammensetzung kann zusätzlich zu dem Alkanolaminderivat gemäß der vorliegenden Erfindung ein Arzneimittel oder mehrere Arzneimittel aufweisen, ausgewählt aus der Reihe der Beruhigungsmittel, zum Beispiel Phenobarbiton, Meprobamat und Chlorpromazin, und aus der Reihe der Beruhigungsmittel auf der Basis des Benzodiazepins, zum Beispiel Chlordiazepoxid und Diazepam; aus den analgetischen Mitteln, beispielsweise kommen hier in Frage Azetylsalizylsäure, Kodein und Paracetamol; aus den blutdrucksenkenden Mitteln, zum Beispiel hier das Reserpin, das Bethanidin und das Guanethidin; sowie aus Mitteln, von denen bei der Behandlung der Parkinsonschen Krankheit und anderer Zitterbewegungen Gebrauch gemacht wird, zum Beispiel gehört hierzu das Benzhexol.

Bei einer Verwendung zur Behandlung von Zitterbewegungen, Migräne, Angst, Schizophrenie, einem Glaukom oder einer Hypertonie beim Menschen wird erwartet, daß das Alkanolamin-

211 553

- 11 -

8.8.1979

AP C 07 C/211 553

55 068/11

derivat dem Menschen in einer gesamten oralen Dosis zwischen 2 mg und 100 mg täglich verabreicht werden würde, wobei die Dosen in Abständen von 6-8 Stunden gegeben werden, oder in einer intravenösen Dosis zwischen 0,2 mg und 5 mg.

Bevorzugte orale Dosisformen sind Tabletten oder Kapseln mit einem Gehalt an Wirksubstanzen zwischen 2 mg und 100 mg und in bevorzugter Weise 1 mg oder 10 mg. Bevorzugte intravenöse Dosisformen sind sterile wäßrige Lösungen des Alkanolaminderivates oder eines ungiftigen Säureadditionssalzes davon mit einem Gehalt an Wirksubstanzen zwischen 0,05 % und 1 % Masse/Volumen und im besonderen mit einem Mengenanteil an Wirksubstanzen von 0,1 % Masse/Volumen.

#### Ausführungsbeispiel

Die vorliegende Erfindung wird nun durch die folgenden Beispiele näher veranschaulicht, aber nicht eingeschränkt.

#### Beispiel 1

Ein Gemisch aus trans-2,3-Epoxy-1-(7-methylindanyloxy-4)-butan (19,9 g), Isopropylamin (100 ml) und Wasser (100 ml) wird 16 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht und anschließend unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus konzentrierter wäßriger Salzsäure (50 ml) und Wasser (50 ml) aufgelöst, wobei die Lösung während des Auflörens heiß wird. Die Lösung wird abgekühlt und filtriert und das feste Produkt aus einem Gemisch von Äthanol und Methanol im Volumenverhältnis 4:1 auskristallisiert. Auf diesem Wege wird das

211 553

- 12 -

8.8.1979

AP C 07 C/211 553

55 068/11

erythro-1-(7-Methylindanyloxy-4)-3-isopropylaminobutanol-2-hydrochlorid erhalten. Der Schmelzpunkt liegt bei 222-224 °C.

Das trans-2,3-Epoxy-1-(7-methylindanyloxy-4)-butan, von dem als Ausgangsmaterial Gebrauch gemacht wird, kann durch eines der folgenden Verfahren erhalten werden:

A.) Eine Lösung von 7-Methylindanol-4 (118 g) in trockenem N,N-Dimethylformamid (296 ml) wird in 30 Minuten einer umge-

rührten Suspension von Natriumhydrid (20,8 g) in trockenem N,N-Dimethylformamid in solchen Mengenanteilen zugegeben, daß die Temperatur des Gemisches 30 °C nicht überschreitet. Das Gemisch wird weitere 30 Minuten lang bei der Laboratoriumstemperatur umgerührt und im Anschluß daran trans-Krotylchlorid (106 mg) in 30 Minuten zugegeben. Das Gemisch wird bei Laboratoriumstemperatur 16 Stunden lang umgerührt und anschließend Wasser (1200 ml) in solchen Mengenanteilen zugegeben, daß die Temperatur des Gemisches 30 °C nicht überschreitet. Die wäßrige Schicht wird dekantiert und der Rückstand mit Zyklohexan (340 ml) umgerührt. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat einmal mit wäßriger 2N-Natriumhydroxidlösung (240 ml) und sechsmal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung (mit jeweils 120 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthanol (bei -7 °C) auskristallisiert und somit die Verbindung 1-(7-Methylindanyloxy-4)-trans-buten-2 erhalten. Der Schmelzpunkt liegt bei 29-29,5 °C.

Ein Gemisch aus der obigen Verbindung (110 g), Azetonitril (115 ml), Wasserstoffperoxid (125 ml einer 50%igen (Masse/Masse) wäßrigen Lösung), wasserfreiem Kaliumhydrogenkarbonat (44 g) und Methanol (1300 ml) wird bei Laboratoriumstemperatur 5 Tage lang umgerührt und anschließend in Wasser (5,3 l) eingegossen. Das Gemisch wird filtriert und das feste Produkt mit Wasser (700 ml) gewaschen, bei Laboratoriumstemperatur getrocknet und aus Petroläther (570 ml) auskristallisiert (Siedepunkt 60-80 °C). Erhalten wird dabei die Verbindung trans-2,3-Epoxy-1-(7-methylindanyloxy-4)-butan. Der Schmelzpunkt liegt bei 68-69 °C.

B.) Eine Lösung aus Brom (63,3 g) in Methylenchlorid (50 ml) wird tropfenweise einer gekühlten, umgerührten Lösung von cis-Krotylalkohol (28,5 g) in Methylenchlorid (50 ml) zugegeben und das Gemisch 30 Minuten lang bei der Laboratoriumstemperatur umgerührt und im Anschluß daran sukzessiv mit verdünnter wäßriger Natriumthiosulfatlösung und dann mit Wasser gewaschen,

über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird unter reduziertem Druck destilliert und erhalten wird die Verbindung threo-2,3-Dibrombutanol-1 (Siedepunkt = 108-110 °C/13 mm Hg).

Eine Lösung der obigen Verbindung (140 g) in Diäthyläther (700 ml) und eine Lösung von Kaliumhydroxid (45 g) in Wasser (400 ml) werden 6 Stunden lang zusammen kräftig umgerührt und die beiden Schichten dann voneinander getrennt. Die ätherische Schicht wird wiederholt mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, bis die Waschflüssigkeiten nicht mehr länger alkalisch sind. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird unter reduziertem Druck destilliert und erhalten wird somit die Verbindung erythro-3-Brom-1,2-epoxybutan (Siedepunkt = 39-42 °C/20 mm Hg).

Ein umgerührtes Gemisch der obigen Verbindung (33 g), von 7-Methylindanol-4 (25,2 g), Natriumhydroxid (7,5 g), Wasser (250 ml) und 1,2-Dimethoxyäthan (25 ml) wird bei 60 °C 15 Stunden lang erwärmt, abgekühlt und viermal mit Chloroform (mit jeweils 75 ml) extrahiert. Die kombinierten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, bis die Waschflüssigkeiten nicht mehr länger alkalisch sind, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Petroläther (Siedepunkt = 40-60 °C) umgerührt, bis er fest wird, und die Festsubstanz aus einem Gemisch aus Zyklohexan und Petroläther (Siedepunkt 60-80 °C) in einem Mischungsverhältnis (Volumen/Volumen) gleich 2:1 auskristallisiert. Auf diese Weise wird die Verbindung trans-2,3-Epoxy-1-(7-methylindanyloxy-4)-butan erhalten. Der Schmelzpunkt liegt bei 68-69 °C.

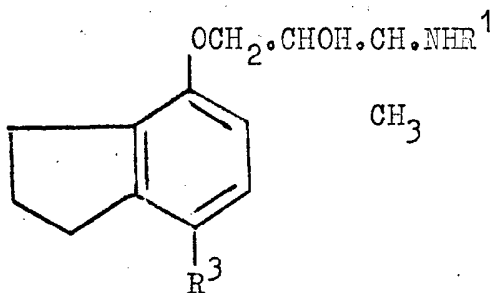
#### Beispiel 2

Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wird wiederholt, außer daß die Verbindung cis-2,3-Epoxy-1-(7-methylindanyl-

oxy-4)-butan statt des trans-Isomers verwendet wird [hergestellt aus dem bekannten threo-3-Brom-1,2-epoxybutan (J. Organic Chemistry, 1956, 21, 429)] nach einem ähnlichen Verfahren gegenüber dem im letzten Absatz von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren. Auf diese Weise wird die Verbindung threo-1-(7-Methylindanyloxy-4)-3-isopropylaminobutanol-2-hydrochlorid erhalten. Der Schmelzpunkt liegt bei 164-166 °C.

### Beispiel 3

Das in Beispiel 1 (1. Absatz; Ausgangsmaterial, hergestellt nach der Methode B) oder 2 beschriebene Verfahren wird wiederholt, außer daß das entsprechende 7-substituierte oder nicht-substituierte Indanol-4, das entsprechende 3-Brom-1,2-epoxybutan sowie das entsprechende Amin als Ausgangsmaterial verwendet werden. Es werden dabei die in der folgenden Tabelle beschriebenen Verbindungen erhalten:



R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Isomer	Schmelzpunkt (°C)
Isopropyl	H	erythro	freie Base (103-106)
Isopropyl	H	threo	Hydrochlorid (179-181)
t-Butyl	H	threo	Hydrogenoxalat (162-163)
Isopropyl	Äthyl	threo	Hydrochlorid (175-177)
Isopropyl	Chlor	threo	Hydrochlorid (174,5-175-5)

Das als Ausgangsmaterial verwendete 7-Äthylindanol-4 kann wie folgt erhalten werden:

3-Chlorpropionylchlorid (133 g) wird in Mengenanteilen zu 5-10 ml geschmolzenem 4-Äthylphenol (63,8 g) zugegeben, welches auf 95-100 °C erwärmt ist. Wenn die Zugabe beendet ist, wird das Gemisch 90 Minuten lang bei 95-100 °C erwärmt und anschließend 18 Stunden lang auf Laboratoriumstemperatur gehalten. Das Gemisch wird mit Eiswasser (200 ml) und Diäthyläther (100 ml) geschüttelt und die organische Schicht abgetrennt. Die wäßrige Schicht wird mit Diäthyläther (50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Lösungen werden zwölfmal mit wäßriger 2N-Natriumhydroxidlösung (jeweils mit 50 ml) gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird destilliert und erhalten wird die Verbindung 4-Äthylphenyl-3-chlorpropionat (Siedepunkt = 122-121 °C/1,5 mm Hg).

Ein Gemisch aus der obigen Verbindung (87,9 g) und Aluminiumchlorid (110 g) wird bei 165-170 °C 5 Stunden lang erwärmt, abgekühlt und Eiswasser (200 ml) vorsichtig zugegeben. Das Gemisch wird mit Dampf destilliert und das Destillat dreimal mit Diäthyläther (mit jeweils 50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Zyklohexan auskristallisiert. Erhalten wird auf diesem Wege die Verbindung 4-Äthyl-7-hydroxyindanon-1. Der Schmelzpunkt liegt bei 89-94 °C.

Ein ungerührtes Gemisch aus der obigen Verbindung (9,3 g), amalgamiertem Zink (35 g), Wasser (35 ml) und konzentrierter wäßriger Salzsäure (35 ml) wird 16 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht und die flüssige Phase sodann von dem metallischen Rückstand dekantiert und mit Toluol (25 ml) extrahiert. Das Toluol wird verdampft, der Rückstand in Diäthyläther aufgelöst und die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Petroläther (Siedepunkt = 60-80 °C) auskristallisiert und erhalten wird die Verbindung 7-Äthylindanol-4. Der Schmelzpunkt liegt bei 49-51 °C.

Beispiel 4

Das in Beispiel 2 beschriebene Verfahren wird wiederholt, außer daß die Verbindung threo-2,3-Epoxy-1-(5,6,7,8-tetrahydronaphthyloxy-1)-butan als Ausgangsmaterial verwendet wird. Erhalten wird dann die Verbindung threo-1-(5,6,7,8-tetrahydroxynaphthyloxy-1)-3-isopropylaminobutanol-2-hydrochlorid. Der Schmelzpunkt dieser Verbindung liegt bei 218-224 °C.

Beispiel 5

Ein Gemisch aus trans-2,3-Epoxy-1-(7-methylindanyloxy-4)-pentan (1,3 g), Isopropylamin (10 ml) und Wasser (10 ml) wird am Rückflußkühler 16 Stunden lang gekocht, dann abgekühlt und unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit wäßriger 2N-Salzsäure (25 ml) und Äthylazetat (25 ml) geschüttelt und die organische Schicht abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Äthylazetatlösung auf Dickschicht-Silikagel-Chromatographieplatten (20 cm x 20 cm x 2 mm Dicke, Merck F<sub>254</sub>) aufgebracht und die Platten mit einem Gemisch aus Äthylazetat, Äthanol und Triäthylamin im Volumenverhältnis 100:20:3 entwickelt. Die relevante Schicht wird abgetrennt und mit Methanol extrahiert, die Lösung filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform aufgelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Petroläther (Siedepunkt = 60-80 °C) auskristallisiert und erhalten wird die Verbindung erythro-1-(7-Methylindanyloxy-4)-3-isopropylaminopentanol-2. Der Schmelzpunkt liegt bei 72-73 °C.

Das als Ausgangsmaterial verwendete trans-2,3-Epoxy-1-(7-methylindanyloxy-4)-pentan kann wie folgt erhalten werden:

Ein Gemisch aus 7-Methylindanol-4 (1,48 g), Tetrahydrofuran (25 ml) und Natriumhydrid (0,4 g einer 60%igen Dispersion in Mineralöl) wird bei Laboratoriumstemperatur 90 Minuten lang umgerührt und im Anschluß daran eine Lösung von erythro-3-

Brom-1,2-epoxy-pentan (2,2 g; hergestellt aus cis-pentenol-2-1 nach einem ähnlichen Verfahren gegenüber dem in Teil B von Beispiel 1 beschriebenen Verfahren) in Tetrahydrofuran (10 ml) in 10 Minuten zugegeben. Das Gemisch wird 16 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht, N,N-Dimethylformamid (10 ml) zugegeben und das Gemisch weitere 84 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht und dann in eine gleiche Menge Wasser eingegossen. Das Gemisch wird zweimal mit Diäthyläther (mit jeweils 25 ml) extrahiert und die vereinigten Extrakte werden mit wäßriger 2N-Natriumhydroxidlösung (25 ml) und zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung (mit jeweils 10 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand besteht aus trans-2,3-Epoxy-1-(7-methylindanyloxy-4)-pentan, welches ohne weitere Reinigung verwendet wird.

#### Beispiel 6

Azetylchlorid (1,03 ml) wird einem umgerührten Gemisch aus threo-1-(7-Methylindanyloxy-4)-3-isopropylamino-butanol-2 (4,0 g), Methylenchlorid (50 ml) und Triäthylamin (1,5 ml) zugegeben und das Gemisch bei Laboratoriumstemperatur 2 Stunden lang umgerührt und im Anschluß daran sukzessiv mit Wasser (25 ml), zweimal mit wäßriger 2N-Salzsäure (jeweils 25 ml) und dreimal mit Wasser (jeweils mit 25 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Dem Rückstand wird Thionylchlorid (6 ml) zugesetzt und nach dem Ablauf der exothermen Reaktion das Gemisch 30 Minuten lang auf Laboratoriumstemperatur gehalten. Das überschüssige Thionylchlorid wird unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand 48 Stunden lang mit einem Gemisch aus wäßriger 7N-Natriumhydroxidlösung, Wasser (15 ml) und N,N-Dimethylformamid (15 ml) umgerührt. Mehr Wasser (30 ml) wird zugegeben und das Gemisch dreimal mit Äthylazetat (mit jeweils 25 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird aus Isopropanol auskristallisiert. Es wird

die Verbindung erythro-1-(7-Methylindanyloxy-4)-3-isopropylaminobutanol-2 erhalten. Der Schmelzpunkt dieser Verbindung liegt bei 90,5-93,5 °C.

#### Beispiel 7

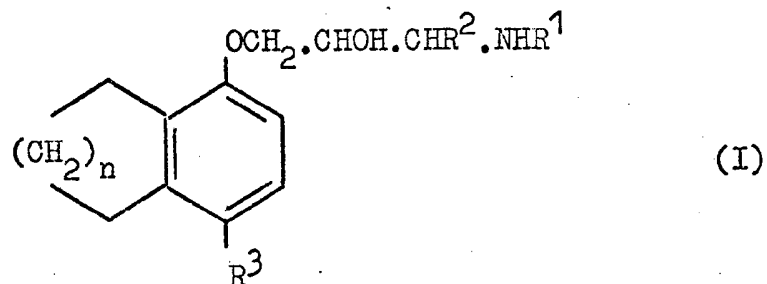
Eine Lösung von (-)-Di-p-Toluoyl-(L)-Weinsäure (7,13 g) in Äthanol (15 ml) wird einer Lösung von (+)-threo-1-(7-methylindanyloxy-4)-3-isopropylaminobutanol-2 (5,12 g) in Äthanol (15 ml) zugegeben und das Gemisch 3 Minuten lang gekocht und anschließend zum Abkühlen gebracht. Das Gemisch wird filtriert und der feste Rückstand zweimal aus Äthanol auskristallisiert. Das auf diesem Wege erhaltene Di-p-toluoyltartratsalz (Schmelzpunkt 114,5-116 °C) wird mit wäßriger 2N-Natriumhydroxidlösung (50ml) und Äthylazetat (50 ml) geschüttelt und die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Diäthyläther aufgelöst, gesättigter ätherischer Chlorwasserstoff wird im Überschuß zugegeben und das Gemisch filtriert. Der Rückstand wird aus Isopropanol auskristallisiert und die Verbindung (+)-threo-1-(7-Methylindanyloxy-4)-3-isopropylaminobutanol-2-hydrochlorid erhalten. Der Schmelzpunkt dieser Verbindung liegt bei 173,5-175 °C.  $[\alpha]_{23}^D = + 41,3^\circ$  (Methanol).

Die vereinigten äthanolischen Filtrate von der weiter oben beschriebenen Reindarstellung und Auskristallisation des Di-p-Toluoyltartratsalzes werden zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit wäßriger 10N-Natriumhydroxidlösung (25 ml) und Äthylazetat (25 ml) geschüttelt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Äthanol (10 ml) aufgelöst und eine Lösung von (+)-Di-p-toluoyl-(D)-Weinsäure (2,1 g) in Äthanol (10 ml) zugegeben. Das Gemisch wird 3 Minuten lang gekocht und anschließend zum Abkühlen gebracht. Das ausgefällte Salz gelangt zur Auskristallisation und die freie Base wird abgetrennt und nach einem

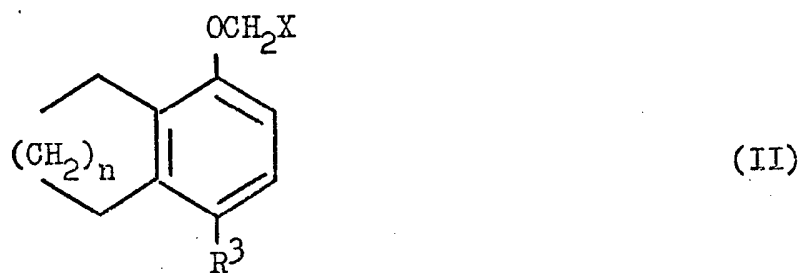
ähnlichen Verfahren in ein Hydrochloridsalz umgewandelt, wie es in dem vorhergehenden Absatz beschrieben wurde. Auf diesem Wege wird die Verbindung (-)-threo-1-(7-Methylindanyloxy-4)-3-isopropylaminobutanol-2-hydrochlorid erhalten. Der Schmelzpunkt der Verbindung liegt bei 173,5-175 °C.  $[\alpha]_{23}^D$  = 41,1° (Methanol).

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Alkanolaminderivaten der Formel I



wobei  $R^1$  einer Alkylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen entspricht, die bei dem  $\alpha$ -Kohlenstoffatom verzweigt ist,  $R^2$  gleich einer Alkylgruppe mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen ist,  $R^3$  einem Wasserstoffatom, einem Halogenatom oder einer Alkylgruppe mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen entspricht und  $n$  gleich 1 oder 2 ist, oder ein Säureadditionssalz davon, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel II



wobei  $R^3$  und  $n$  den oben genannten Bedeutungen entsprechen und  $X$  für die Gruppe



wobei  $R^2$  der oben festgelegten Bedeutung entspricht und Z für ein ersetzbares Radikal steht, mit einem Amin der Formel  $R^1NH_2$  zur Umsetzung gebracht wird, wobei  $R^1$  der oben festgelegten Bedeutung entspricht; wonach eine Verbindung, die die threo-Konfiguration der  $-CHOH-$  und  $-CHR^2-$ -Gruppen aufweist, in die entsprechende Verbindung umgewandelt werden kann, die die erythro-Konfiguration der besagten Gruppen aufweist; wonach ein racemisches Alkanolaminderivat in seine optisch aktiven Enantiomere getrennt werden kann; und wonach ein Alkanolaminderivat in der Form einer freien Base in ein Säureadditionssalz davon durch die Umsetzung mit einer Säure umgewandelt werden kann.

2. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung eines Alkanolaminderivates der Formel I in Punkt 1, wobei  $R^1$  einer Isopropyl- oder t-Butylgruppe entspricht,  $R^2$  gleich einer Methyl- oder Äthylgruppe ist und  $R^3$  einem Wasserstoffatom, einem Chloratom, einem Bromatom, einer Methyl- oder Äthylgruppe entspricht, oder ein Säureadditionssalz davon, gekennzeichnet durch die Reaktion einer Verbindung der Formel II in Punkt 1, wobei  $R^3$  die oben genannte Bedeutung hat, und wobei in der Gruppe X  $R^2$  die oben genannte Bedeutung hat und Z die Bedeutung wie in Punkt 1 hat, mit einem Amin  $R^1NH_2$ , wobei  $R^1$  die oben genannte Bedeutung hat.
3. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung eines Alkanolaminderivats der Formel I in Punkt 1, wobei n 1 ist oder ein Säureadditionssalz davon, gekennzeichnet durch die Reaktion einer Verbindung der Formel II in Punkt 1, wobei n 1 ist und  $R^3$  und X die Bedeutung wie in Punkt 1

8.8.1979

AP C 07 C/211 553

55 068/11

211 553 - 23 -

oder 2 haben, mit einem Amin der Formel  $R^1NH_2$ , wobei  $R^1$  die Bedeutung wie in Punkt 1 oder 2 hat.

4. Verfahren nach den Punkten 1, 2 oder 3, gekennzeichnet dadurch, daß die Verbindung erythro-1-(7-Methylindanyloxy-4)-3-isopropylaminobutanol-2; threo-1-(7-Methylindanyloxy-4)-3-isopropylaminobutanol-2 oder erythro-(Indanyloxy-4)-3-isopropylaminobutanol-2 oder ein Säureadditionssalz davon hergestellt wird.
5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4 zur Herstellung eines Säureadditionssalzes eines Alkanolaminderivats der Formel I nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß es ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Phosphat, Sulfat, Oxalat, Laktat, Tartrat, Azetat, Salizylat, Zitrat, Benzoat,  $\beta$ -Naphthoat, Adipat oder 1,1-Methylen-bis-(2-hydroxy-3-naphthoat) oder ein Salz ist, welches von einem sulfonierten Polystyrolharz abgeleitet wurde.