



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 C 93/06



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENTSCHRIFT A5

(11)

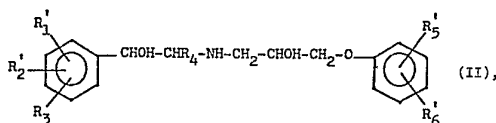
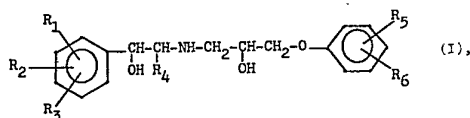
634 821

(21) Gesuchsnummer:	5503/81	(73) Inhaber:	C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a.Rh. (DE)
(62) Teilgesuch von:	1847/77		
(22) Anmeldungsdatum:	15.02.1977	(72) Erfinder:	Dr. Ernst-Otto Renth, Ingelheim a.Rh. (DE) Dr. Anton Mentrup, Mainz-Kastel (DE) Dr. Kurt Schromm, Ingelheim a.Rh. (DE) Dr. Herbert Köppe, Ingelheim a.Rh. (DE) Dr. Richard Reichl, Ingelheim a.Rh. (DE)
(30) Priorität(en):	17.02.1976 DE 2606140		
(24) Patent erteilt:	28.02.1983		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	28.02.1983	(74) Vertreter:	Brühwiler & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung neuer 1-(2-Phenyl-2-hydroxyäthylamino)-3-phenoxypropan-2-ole und ihrer Säureadditionssalze.

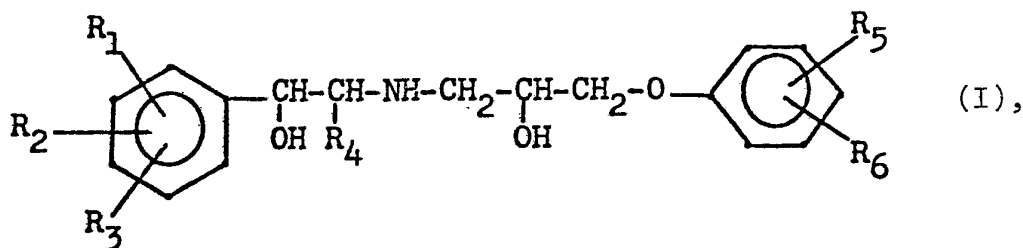
(57) Neue 1-(2-Phenyl-2-hydroxyäthylamino)-3-phenoxypropan-2-ole der Formel I werden durch Hydrolyse aus Verbindungen der Formel II hergestellt. Die Symbole in den Formeln I und II haben die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Die Verbindungen der Formel I haben cardiovaskuläre Wirkung und sind ausserdem noch gefässerweiternd, antihypertensiv und antiarrhythmisch wirksam.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer 1-(2-Phenyl-2-hydroxyäthylamino)-3-phenoxypropan-2-olen der Formel I



in der

R₁ Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkanoylamino oder Alkylsulfonylamino;

R₂ Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy oder Amino-carbonyl;

R₃ Wasserstoff oder Halogen, Alkyl oder Alkoxy;

R₄ Wasserstoff, Methyl oder Äthyl; und

R₅ und R₆ Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Amino, Cyano, Carboxy, Carbalkoxy, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkanoylamino oder Alkylsulfonylamino

bedeuten, mit der Massgabe, dass, falls

R₁ Wasserstoff, 4-Hydroxy oder 4-Chlor,

R₂ Wasserstoff,

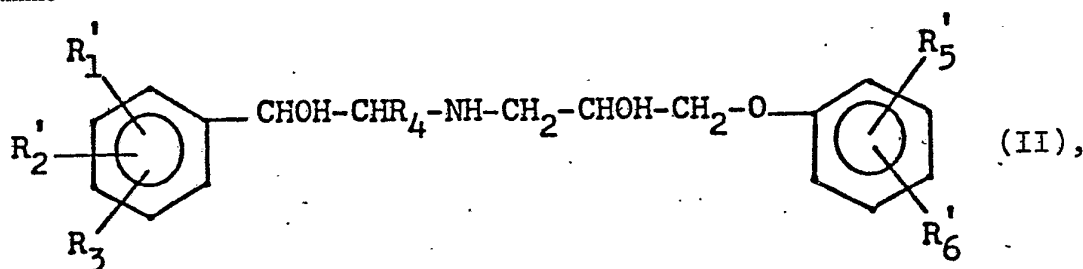
R₃ Wasserstoff,

R₄ Methyl und

R₅ Wasserstoff oder 2-Halogen bedeutet,

R₆ nicht für 4-Hydroxy steht,

in Form von Racematen, Racematengemischen und einzelnen optischen Antipoden, sowie ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



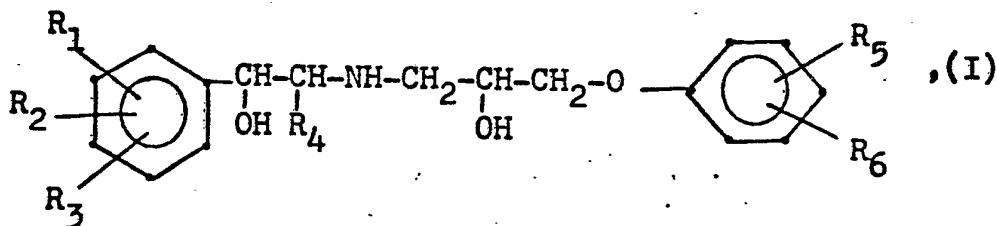
in der R₃ und R₄ die oben angegebene Bedeutung haben und R₁' für R₁ oder für -NHX oder -OX, wobei X eine hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe bedeutet, R₂' für R₂ oder für -OX, wobei X eine hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe bedeutet, R₅' und R₆' für R₅ bzw. R₆ oder für -NHX oder -OX, wobei X eine hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe bedeutet, stehen, wobei mindestens einer der Reste R₁', R₂', R₅' und R₆' eine Schutzgruppe darstellt oder enthält, hydrolysiert und gegebenenfalls eine erhaltene Base in ein Säureadditionssalz überführt oder aus einem erhaltenen Salz die Base freisetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Säureadditionssalz in ein anderes Säureadditionssalz überführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Racemat in die optisch aktiven Antipoden auf trennt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II, in der R₅' oder R₆' eine Carbalkoxy- oder Carboxamidogruppe darstellt, während der hydrolytischen Abspaltung der Schutzgruppe(n) in das entsprechende Endprodukt überführt, worin R₅ oder R₆ die freie Carboxygruppe bedeutet.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 1-(2-Phenyl-2-hydroxyäthylamino)-3-phenoxypropan-2-olen der Formel I



und ihrer Säureadditionssalze, die sich zur Verwendung in Arzneimitteln und als Zwischenprodukte für die Herstellung von Arzneistoffen eignen. Die Basen der Formel I können

dabei als Racemate, als Gemische von Racematen oder in Form einzelner optischer Antipoden vorliegen bzw. in den Salzen enthalten sein.

Die Reste R_1 bis R_6 in der Formel I haben folgende Bedeutung:

R_1 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkanoylamino oder Alkylsulfonylamino,

R_2 Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy oder Amino-carbonyl,

R_3 Wasserstoff oder Halogen, Alkyl oder Alkoxy,

R_4 Wasserstoff, Methyl oder Äthyl,

R_5 und R_6 Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Amino, Cyano, Carboxy, Carbalkoxy, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkanoylamino oder Alkylsulfonylamino,

mit der Massgabe, dass falls

R_1 Wasserstoff, 4-Hydroxy oder 4-Chlor,

R_2 Wasserstoff,

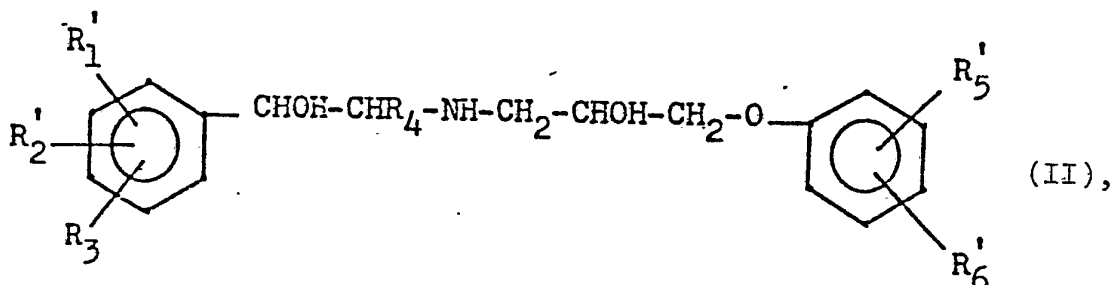
R_3 Wasserstoff,

R_4 Methyl und

R_5 Wasserstoff oder 2-Halogen bedeutet,

R_6 nicht für 4-Hydroxy steht.

Soweit in den obigen Definitionen Alkyl- oder Alkoxygruppen genannt sind bzw. andere Gruppen, die Alkyl- oder Alkoxygruppen enthalten, sind solche Alkyl- oder Alkoxygruppen gemeint, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen



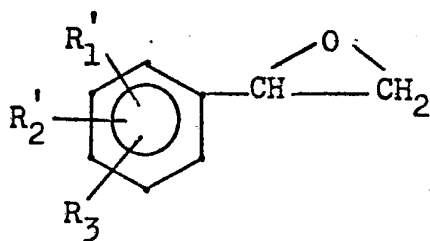
in der R_3 und R_4 die oben angegebene Bedeutung haben und R_1' für R_1 oder für $-NHX$ oder $-OX$, wobei X eine hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe bedeutet, R_2' für R_2 oder für $-OX$, wobei X eine hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe bedeutet, R_5' und R_6' für R_5 bzw. R_6 oder für $-NHX$ oder $-OX$, wobei X eine hydrolytisch abspaltbare Schutzgruppe bedeutet, stehen, wobei mindestens einer der Reste R_1' , R_2' , R_5' und R_6' eine Schutzgruppe darstellt oder enthält, hydrolysiert.

Als Schutzgruppen kommen vor allem in Betracht Alkanoyl-, Aroylgruppen und Tetrahydropyranyl.

Die Hydrolyse kann in alkalischem, gegebenenfalls auch saurem, Milieu erfolgen.

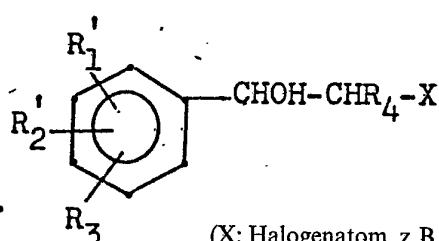
Man arbeitet zweckmässig bei erhöhter Temperatur in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, z. B. Methanol, Äthanol, Dioxan, in Gegenwart einer Base, vorzugsweise einer Alkalibase.

Weist der Ausgangsstoff Substituenten auf, die auch im Endprodukt enthalten sein sollen, die aber unter den Bedingungen der Schutzgruppenabspaltung verändert werden könnten, so ist in der dem Fachmann geläufigen Weise auf



(IVa)

bzw.



(IVb)

(X: Halogenatom, z. B. das Chloratom)

in an sich bekannter Weise.

und geradkettig oder verzweigt sein können. Die Acylreste in den Alkanoylamino- oder Alkylsulfonylamino-Gruppen leiten sich von niederen aliphatischen Carbonsäuren oder Niederalkansulfonsäuren ab, die Alkylaminocarbonylgruppen enthalten niedere Alkylengruppen. Hervorzuheben sind folgende Substituenten-Bedeutungen:

R_1 Wasserstoff, Chlor oder Brom, Hydroxygruppe C_1 - oder C_2 -Alkyl, vor allem Methyl, C_1 - oder C_2 -Alkoxy, vor allem Methoxy, Acetylamido, Propionylamido oder Methansulfonamido;

R_2 Wasserstoff, Hydroxygruppe, Methoxy;

R_3 Wasserstoff, Chlor oder Brom, Hydroxygruppe, Methyl oder Methoxy;

R_4 Wasserstoff oder Methylgruppe;

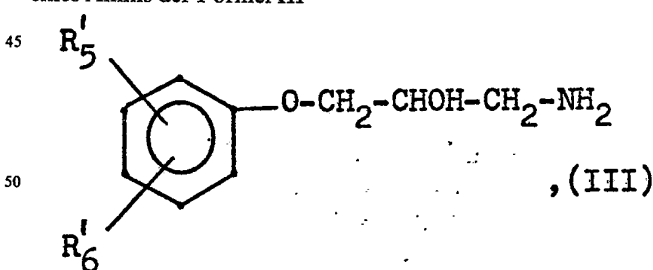
R_5 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom, Methoxy, eine Hydroxy-, Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl- oder Amino-Gruppe, eine Carbalkoxy-, Alkylaminocarbonyl- oder Acylamidogruppe, die jeweils bis zu 3 C-Atome enthalten.

Die durch den Disclaimer ausgeschlossenen Verbindungen sind Gegenstand der DE-OS 2 502 993.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II

die Wahl hinreichend milder Reaktionsbedingungen zu achten. Es ist jedoch auch möglich, beispielsweise von Ausgangsstoffen auszugehen, in denen R_5' oder R_6' Carbalkoxy- oder Carboxamidogruppen darstellen, und diese Gruppen während der hydrolytischen Schutzgruppenabspaltung gleichzeitig in die entsprechenden Endprodukte mit freier Carboxygruppe umzuwandeln.

Die Ausgangsstoffe der Formel II können nach üblichen Methoden erhalten werden, beispielsweise durch Umsetzung eines Amins der Formel III



mit einer Verbindung der Formel IVa bzw. IVb

Für das erfindungsgemässe Verfahren können auch optisch aktive Vorstufen eingesetzt und gegebenenfalls unmittelbar reine optische Isomere erhalten werden. Bei dem Verfahren anfallende Racemate können nach üblichen Methoden in die optisch aktiven Verbindungen aufgetrennt werden.

Die Basen der Formel I werden gegebenenfalls nach üblichen Methoden in Salze übergeführt oder, falls sie als Salze vorliegen, in Salze anderer Säuren oder in freie Basen.

Alle Ausgangsstoffe können nach bekannten Methoden erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel I haben cardiovasculäre Wirkungen und sind ausserdem noch gefässerweiternd, antihypertensiv und antiarrhythmisch wirksam. Sie können beispielsweise als Wirkstoffe selektiv wirksamer Herzmittel verwendet werden, da sie eine positiv inotrope Wirkung mit nur geringer frequenzsteigernder Wirkung verbinden.

Dies zeigt sich beispielsweise in den Ergebnissen der Prüfung am isolierten Meerschweinchen-Herzvorhof. Die im üblichen Test mit 1 µg Wirkstoff/ml erhaltenen Werte der Amplitudenänderung (A) und der Frequenzänderung (F) betragen für 1-[2-(4-Hydroxyphenyl)-2-hydroxyäthylamino]-4-cyanophenoxy)-propanol-(2) A: +37%, F: +7% und für 1-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyäthylamino]-3-(4-tolyloxy)-propanol-2 A: +36%, F: -3%.

Für die Anwendung können die neuen Verbindungen mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Hilfsstoffen zu gebräuchlichen Arzneimittelformen verarbeitet werden, z. B.

zu Tabletten, Dragées, Kapseln, Tinkturen, Injektionslösungen, Suppositorien.

Die Einzeldosis beträgt im allgemeinen zwischen etwa 1 und 100 mg, vorzugsweise 5 bis 50 mg, in Abhängigkeit von Applikationsform, Wirkstoff und Körpergewicht der zu behandelnden Person.

Die Bestandteile können in üblicher Weise zu Tabletten von 600 mg Gewicht verarbeitet werden. Gewünschtenfalls kann der Wirkstoffgehalt erhöht oder vermindert und die Traubenzuckermenge entsprechend vermindert oder erhöht werden.

Suppositorien

Zusammensetzung:

15 Wirkstoff gemäss der Erfindung	50 Gew.-Teile
Lactose, gepulvert	45 Gew.-Teile
Kakao-Butter	1605 Gew.-Teile

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Suppositorien von 1,7 g Gewicht verarbeitet.

20 Kapseln

Zusammensetzung:

1-[2-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyäthylamino]-3-(4-tolyloxy)-propanol-2	10 Gew.-Teile
25 Lactose	490 Gew.-Teile
Maisstärke	400 Gew.-Teile

Je 1000 mg der fein pulverisierten Mischung werden in Hartgelatine kapseln abgefüllt.