

11

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

12 PATENTSCHRIFT A5

632 488

21 Gesuchsnummer: 6090/77

73 Inhaber:  
Bristol-Myers Company, New York/NY (US)

22 Anmeldungsdatum: 16.05.1977

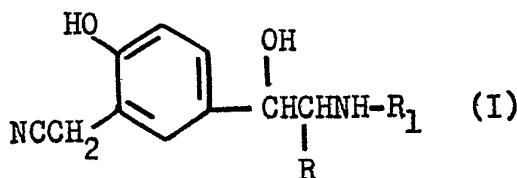
72 Erfinder:  
William E. Kreighbaum, Evansville/IN (US)  
William L. Matier, Evansville/IN (US)  
Herbert R. Roth, Evansville/IN (US)

24 Patent erteilt: 15.10.1982

74 Vertreter:  
Bovard & Cie., Bern

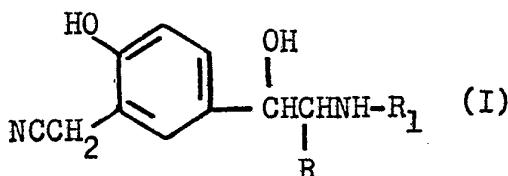
54 Verfahren zur Herstellung von Cyanomethylphenäthanolaminen.

57 Die Verbindungen der Formel I, worin die Substituenten die in Patentanspruch 1 genannte Bedeutung haben, werden erhalten durch Reduktion eines entsprechenden Ketons. Als Verbindungsklasse weisen die Cyanomethylphenäthanolamine adrenergisch stimulierende Wirkungen auf und eignen sich deshalb als Vasokonstriktoren, mydriatisch wirksame Mittel, nasale Decongestantien, cardiale Stimulanzien, Bronchodilatatoren und periphere Vasodilatatoren. Die bevorzugten Verbindungen sind adrenergische  $\beta$ -Rezeptor-Stimulanzien mit relativ grosser Selektivität für den respiratorischen weichen Muskel gegenüber dem Herzmuskel. Diese Verbindungen sind besonders geeignet als Bronchodilatatoren bei Patienten, die empfindlich sind für Blutdruckänderungen.

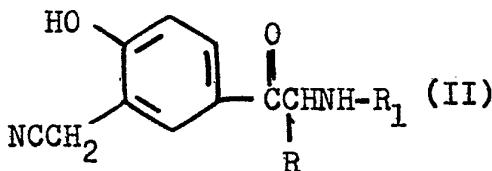


## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Phenäthanolaminverbindungen der Formel I



oder von pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionsalzen davon, worin R Wasserstoff, Methyl oder Äthyl darstellt und R<sub>1</sub> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtkettiges niedriges Alkyl mit 1-6 C-Atomen, oder geradkettiges oder verzweigtkettiges niedriges Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch 3-Indolyl, Phenyl, Phenoxy, substituiertes Phenyl oder substituiertes Phenoxy substituiert ist, darstellt, wobei der genannte Substituent bei Phenyl oder Phenoxy eine Hydroxygruppe, eine Methoxygruppe oder Halogen ist, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Keton der Formel II



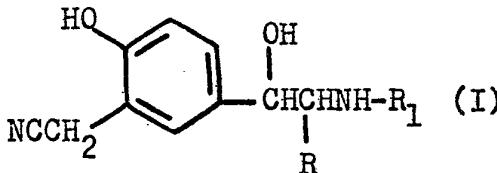
reduziert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte Reaktion katalytisch in der Weise erfolgt, dass der Nitrilrest nicht beeinträchtigt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte Reduktion mit milden Reduktionsmitteln, wie Natriumborhydrid, Diboran, Diisoamylboran oder Lithium-tri-t-butoxyaluminiumhydrid, in gegenüber der Reaktion inerten Lösungsmitteln, wie Äthanol oder Isopropanol, durchgeführt wird.

Phenäthanolaminen mit meta-Resten wie Ureido, H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>- und R<sub>3</sub>CONHCH<sub>2</sub>-, worin R<sub>3</sub> Wasserstoff, Alkyl, OH oder NH<sub>2</sub> bedeutet.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Herstellung einer neuen Klasse von meta-substituierten para-Hydroxyphenäthanolaminen, nämlich auf die Herstellung von Cyano-methyl-p-hydroxyphenäthanolamin-Basen der Formel I sowie pharmazeutisch verwendbarer Säure-additionssalze davon.



In Formel I bedeutet R Wasserstoff, Methyl oder Äthyl, R<sub>1</sub> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtkettiges niedriges Alkyl mit 1-6 C-Atomen, oder geradkettiges oder verzweigtkettiges niedriges Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch 3-Indolyl, Phenyl, Phenoxy, substituiertes Phenyl oder substituiertes Phenoxy substituiert sein kann, wobei der genannte Phenyl- oder Phenoxy-substituent Hydroxy, Methoxy oder Halogen ist (z. B. Chlor, Brom, Jod, Fluor).

Besonders genannte Untergruppen von Verbindungen, die durch die oben genannte Formel I umfasst werden, sind die folgenden:

Diejenigen, worin R Wasserstoff ist und R<sub>1</sub> die genannte Bedeutung hat;

diejenigen, worin R Wasserstoff, Methyl oder Äthyl ist und R<sub>1</sub> Wasserstoff, Methyl oder Äthyl ist;

diejenigen, worin R Wasserstoff und R<sub>1</sub> Wasserstoff, Methyl oder Äthyl ist;

diejenigen, worin R Wasserstoff und R<sub>1</sub> geradkettiges oder verzweigtkettiges Alkyl mit 3-6 C-Atomen ist;

diejenigen, worin R Wasserstoff, Methyl oder Äthyl und R<sub>1</sub> geradkettiges oder verzweigtkettiges Alkyl mit 3-6 C-Atomen ist;

diejenigen, worin R Wasserstoff und R<sub>1</sub> geradkettiges oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Phenyl substituiert ist, darstellt;

diejenigen, worin R Wasserstoff, Methyl oder Äthyl und R<sub>1</sub> geradkettiges oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Phenyl substituiert ist, darstellt;

diejenigen, worin R Wasserstoff und R<sub>1</sub> geradkettiges oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Phenoxy substituiert ist, darstellt;

diejenigen, worin R Wasserstoff, Methyl oder Äthyl und R<sub>1</sub> geradkettiges oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-6 C-Atomen, substituiert durch Phenoxy, ist;

diejenigen, worin R Wasserstoff, Methyl oder Äthyl und R<sub>1</sub> geradkettiges oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-6 C-Atomen, substituiert durch substituiertes Phenyl, worin der genannte Phenylsubstituent Hydroxy, Methoxy oder Halogen ist, darstellt;

diejenigen, worin R Wasserstoff und R<sub>1</sub> geradkettiges oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-6 C-Atomen, substituiert durch substituiertes Phenyl, worin der genannte Phenylsubstituent Hydroxy, Methoxy oder Halogen ist, darstellt;

diejenigen, worin R Wasserstoff, Methyl oder Äthyl und R<sub>1</sub> geradkettiges oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch substituiertes Phenoxy substituiert ist, worin der genannte Phenoxy-substituent Hydroxy, Methoxy oder Halogen ist, darstellt;

diejenigen, worin R Wasserstoff und R<sub>1</sub> geradkettiges oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1-6 C-Atomen, substituiert durch substituiertes Phenoxy, worin der genannte Phenoxy-

Im Bereich der adrenergisch wirksamen Mittel wurden die verschiedensten Phenäthanolamin-Modifikationen untersucht, mit dem Ziel besser wirksame und selektivere adrenergische Mittel zu finden, die frei sind von unerwünschten pharmakologischen Nebenwirkungen. Als Beispiel für diese Bemühungen können die nachfolgend genannten Phenäthanolamin-Modifikationen wie metasubstituierte para-Hydroxyphenäthanolamine gelten, wobei jeweils die betreffenden Patentschriften genannt werden.

(1) W. T. Comer und Mitarb., US-PS 3 801 631 bezieht sich insbesondere auf 2'-Hydroxy-5'-(1-hydroxy-2-(2-methyl-1-phenyl-2-propylamino)-äthyl)-methansulfonanilid.

(2) C. Kaiser und Mitarb., US-PS 3 718 744 beinhaltet Phenäthanolamine mit meta-Carboalkoxyamino-Substituenten.

(3) L. H. C. Lunts und Mitarb., US-PS 3 644 353 bezieht sich auf Phenäthanolamine mit verschiedenen meta-Substituenten wie Hydroxyalkyl, Hydroxyaryalkyl, Alkoxy-carbonyl, -CONHOH, -CONHNH<sub>2</sub> oder ein Amidorest.

(4) D. Hartley und Mitarb., US-PS 3 701 808 bezieht sich auf Phenäthanolamine mit Sulfonamidoalkyl-meta-Substituenten vom Typus z. B. «N-[5-2-tert.-Butylamino-1-hydroxyäthyl]-salicyl» neben anderen

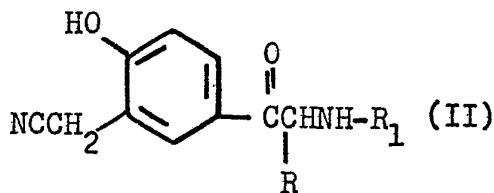
substituent Hydroxy, Methoxy oder Halogen ist, darstellt; diejenigen, worin R Wasserstoff und R<sub>1</sub> geradkettiges oder verzweigtkettiges Alkyl mit 1–6 C-Atomen, substituiert durch 3-Indolyl, ist;

diejenigen, worin R Wasserstoff und R<sub>1</sub> Isopropyl, t-Butyl, Phenyl-t-butyl, p-Hydroxyphenyl-t-butyl, (3-Indolyl)-isopropyl oder (3-Indolyl)-t-butyl darstellt.

Wie für den Fachmann ersichtlich ist, stellt das Carbinol-Kohlenstoffatom der Verbindungen ein asymmetrisches Zentrum dar. Demzufolge existiert für jede Struktur mindestens ein Razemat, bestehend aus einem Paar von Enantiomeren, die in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften identisch sind, die jedoch die Ebene des polarisierten Lichts nach verschiedenen Richtungen drehen. Die Auf trennung der Razemate in ihre optisch aktiven Isomeren kann in bekannter Weise erfolgen, z. B. durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure, gefolgt von fraktionierter Kristallisation.

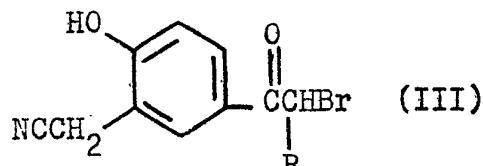
Der Ausdruck «pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz», wie er in der vorliegenden Beschreibung verwendet wird, bedeutet eine Kombination einer Phenäthanolamin-Base der Formel I mit einer relativ nichttoxischen anorganischen oder organischen Säure. Beispiele für solche Säuren sind Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Sulfaminsäure, Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Gluconsäure, Benzoësäure, Zimtsäure, Isethionsäure, Fumarsäure und verwandte Säuren. Die Phenäthanolamin-Basen der vorliegenden Erfindung werden durch Reaktion der Basen mit einer Säure, entweder in wässrigem oder in nichtwässrigem Medium zu den erwähnten Säureadditionssalzen umgesetzt. In gleicher Weise erhält man durch Behandeln dieser Säureadditionssalze mit einer wässrigen Lösung einer Base, z. B. von Alkali-metallhydroxiden, Alkalimetallcarbonaten, wieder die freie Base. Diese Base kann nachfolgend wieder in das gleiche oder in ein anderes Säureadditionssalz übergeführt werden.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass ein Keton der Formel II

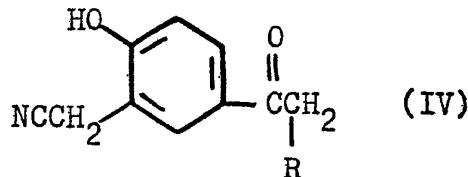


reduziert wird.

Diese Reduktion erfolgt nach herkömmlichen katalytischen und chemischen Methoden, bei denen der Nitrilrest nicht beeinträchtigt wird. Bevorzugt werden milde Reduktionsmittel verwendet wie Natriumborhydrid, Diboran, Diisoamylboran oder Lithium-tri-t-butoxyaluminiumhydrid, wobei die Reduktion vorzugsweise in reaktionsinerten Lösungsmitteln wie Äthanol oder Isopropanol durchgeführt wird. Das Aminoketon der Formel II kann durch Kondensation eines Amins der allgemeinen Formel NH<sub>2</sub>R<sub>1</sub> mit einem Cyanomethylphenylbromid der Formel III in einem reaktionsinerten Lösungsmittel erhalten werden.



Die Cyanomethylphenacyl-Bromide der Formel III können durch Bromieren von 5-Acetyl-2-hydroxyphenylacetonitrilen der Formel IV mit Brom in einem reaktionsinerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Chloroform, Äthylacetat oder ähnliche, oder mit einem anderen geeigneten Bromierungsmittel wie Trimethylphenylammoniumtribromid, erhalten werden.



Die 5-Acetyl-2-hydroxyphenylacetonitrile der Formel IV werden durch Umsetzen des entsprechenden 3-Chlormethyl-4-hydroxyacetophenon mit Natriumcyanid in einem reaktionsinerten Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid erhalten.

Wie bereits erwähnt, sind die Verbindungen der Formel I adrenergische Stimulanzien. Insbesondere sind die Verbindungen der Formel I, worin R und R<sub>2</sub> Wasserstoff, Methyl oder Äthyl darstellen und untereinander gleich oder verschieden sein können, vorzugsweise  $\alpha$ -adrenergische Stimulanzien und demzufolge nützlich bei der Verwendung als Vasokonstriktoren, mydriatisch wirksamen Mitteln, Nasodecongenanzien, und cardialen Stimulanzien bei cardialem Schock. Diejenigen Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> geradkettiges oder verzweigtkettiges niedriges Alkyl mit 3–6 C-Atomen, geradkettiges oder verzweigtkettiges niedriges Alkyl mit 1–5 C-Atomen, substituiert durch 3-Indolyl, Phenyl, Phenoxy, substituiertes Phenyl oder substituiertes Phenoxy, worin der genannte Phenyl- oder Phenoxy-substituent Hydroxy, Methoxy oder Halogen ist, darstellt, sind primär  $\beta$ -adrenergische Stimulanzien und demzufolge nützlich als Bronchodilatatoren und periphere Vasodilatatoren. Die am meisten bevorzugten Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen eine selektive  $\beta$ -adrenergische stimulierende Wirkung auf mit einer relativ grösseren Wirkung auf den respiratorischen weichen Muskel als auf den Herzmuskel und diese Verbindungen sind demzufolge ganz besonders nützlich, weil sie keine cardialen Nebeneffekte aufweisen.

Die pharmakologische Spezifität der Wirkung, wie sie oben beschrieben wird, kann durch Standard-in-vitro und -in-vivo pharmakologische Tests bewiesen werden. Zwei in vitro-Tests, die besonders geeignet sind zur Bestimmung der selektiven  $\beta$ -stimulierenden Wirkung sind die folgenden:

(1) Wirkung auf den spontanen Tonus beim glatten Respirationsmuskel, bei Präparaten der Luftröhre von Meerschweinchen, und (2) die Wirkung auf den Puls, gemessen bei der rechten Arterie von Meerschweinchen als Mass für die  $\beta$ -stimulierende Wirkung auf den Herzmuskel. Wenn ein  $\beta$ -adrenergisch wirksames Mittel den spontanen Tonus der Trachea eines Meerschweinchens beeinflusst, bei einer Konzentration, die niedriger ist als diejenige, die benötigt wird, um die Tätigkeit des Herzens zu beeinflussen, so kann die untersuchte Verbindung als ein Mittel betrachtet werden, das eine bronchodilatatorische Wirkung mit minimaler cardialer Stimulierung aufweist. So kann ein Vergleich der Testverbindungen mit Standard- $\beta$ -Stimulanzien wie Isoproterenol oder anderen  $\beta$ -adrenergischen Mitteln durchgeführt werden und die relative bronchiale Selektivität kann bestimmt werden.

Eine bevorzugte nach der vorliegenden Erfindung erhaltenen Verbindung, nämlich «2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1,1-dimethyl-2-phenyläthyl]-amino-äthyl]-benzolacetonitril-hydrochlorid» bewirkt eine 50%ige Abnahme des spontanen Tonus der Meerschweinchen-Trachea bei einer effektiven

Badkonzentration (EC) von  $0,0055 \pm 0,0008$  mcg/ml, während ein Einfluss auf den Puls der rechten Arterie beim Meerschweinchen bei einer  $EC_{50}$  von  $0,33 \pm 0,1$  mcg/ml bzw.  $0,16 \pm 0,028$  mcg/ml beobachtet wurde.

Geeignete in-vivo-Modelle zur Demonstration der selektiven bronchodilatatorischen Wirkung der Verbindungen der Formel I erfolgen mit anästhesierten Ratten oder Hunden. Bei der Ratte wird eine vorübergehende Bronchokonstriktion durch eine intravenöse Infusion von Methacholin von kurzer Dauer induziert, um einen Kontrollwert zu erhalten, worauf nach verschiedenen Zeitintervallen die intraduodenale Verabreichung der Testverbindung erfolgt. Diejenigen Dosen der Testverbindung, die eine Blockierung der Methacholin-induzierten Bronchokonstriktion verursachten, wurden bestimmt. Beim Hund wurde eine anhaltende Bronchokonstriktion durch kontinuierliche intravenöse Infusion von Serotonin verursacht, worauf diejenigen Dosen der Testverbindungen bestimmt wurden, die nötig waren, um die Bronchokonstriktion rückgängig zu machen. Bei beiden Tierversuchen erfolgte die Messung von cardiovasculären Wirkungen der Testverbindungen gleichzeitig mit der Bestimmung der wirksamen Dosis zur Rückgängigmachung der Bronchokonstriktion. Diese in vivo-Vergleiche werden als besonders signifikant beurteilt, da die induzierte Bronchokonstriktion mit Asthma vergleichbar ist und die intraduodenale Verabreichung der Testverbindung beim anästhesierten Tier (z. B. der Ratte) gleich ist wie die orale Verabreichung bei einem Tier bei Bewusstsein. Bei der Ratte bewirkte 2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1,1-dimethyl-2-phenyläthyl)-amino]-äthyl]-benzolacetonitril-hydrochlorid in einer Dosis von 0,5 mg/kg und 2,0 mg/kg Körperegewicht eine antagonistische Wirkung gegenüber der Methacholin induzierten Bronchokonstriktion bei  $33,5 \pm 5,2\%$  bzw.  $72,3 \pm 4,0\%$ . Beim Hund bewirkte 2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1,1-dimethyl-2-phenyläthyl)-amino]-äthyl]-benzolacetonitrilhydrochlorid eine Reduktion der durch Serotonin verursachten Verengung der Luftwege bei  $39,7 \pm 13,4\%$  bei einer Dosis von 0,125 mg/kg Körperegewicht und bei  $96,7 \pm 12,3\%$  bei 0,5 mg/kg Körperegewicht. Die genannte bronchodilatatorische Wirkung wurde bei der Ratte und beim Hund erreicht, ohne die Herzaktivität wesentlich zu beeinflussen.

Bronchodilatatorisch wirksame pharmazeutische Zusammensetzungen in Dosiseinheiten-Form, die ein Phenäthanolamin der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz davon als Wirkstoff enthalten, können formuliert werden. Obschon die genannten Verbindungen zur Erzielung einer bronchodilatatorischen Wirkung allein verabreicht werden können, werden sie doch im allgemeinen zusammen mit einem für die Verabreichungsart geeigneten pharmazeutischen Trägerstoff verabreicht. So können sie z. B. kombiniert werden mit den verschiedensten pharmazeutisch verwendbaren inerten Trägerstoffen in Form von Tabletten, Kapseln, Granulaten, Pulvern, Aerosol, wässrigen Suspensionen oder Lösungen, Injektionslösungen, Elixieren, Sirupen oder ähnlichen. Die genannten Trägerstoffe umfassen feste Verdünnungsmittel, Füllstoffe, sterile wässrige Medien und verschiedene nichttoxische organische Lösungsmittel.

Der im Einzelfall verwendete Trägerstoff und der Anteil der aktiven Komponente ist bis zu einem gewissen Grad abhängig von der Verabreichungsart und von der pharmazeutischen Praxis. So werden z. B. bei oraler Verabreichung in Tablettenform Trägerstoffe wie Lactose, Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat verwendet. Verschiedene Verteilungsmittel wie Stärke, alginische Säuren zusammen mit Netzmitteln wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talk können ebenfalls bei der Herstellung

von Tabletten für die orale Verabreichung der genannten Verbindungen verwendet werden. Bei der oralen Verabreichung in Form von Kapseln werden Lactose und hochmolekulare Polyäthylenglykole bevorzugt als pharmazeutisch geeignete Trägerstoffe. Wo wässrige Suspensionen für die orale Verabreichung nötig sind, können die Verbindungen mit Emulgatoren oder Suspensionshilfsstoffen kombiniert werden. Verdünnungsmittel wie Äthanol, Propylenglykol, Glycerin und Kombinationen davon können ebenso wie andere Verbindungen verwendet werden.

Bei der parenteralen Verabreichung gelangen Lösungen oder Suspensionen der Verbindungen der Formel I, in Sesam- oder Erdnussöl oder in wässrigen Propylenglykollösungen verwendet, wie auch sterile wässrige Lösungen der löslichen pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze der erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen zur Anwendung. Diese genannten Lösungen sind besonders geeignet für die intramuskuläre und subkutane Injektion. Die wässrigen Lösungen, inklusive diejenigen der Säureadditionssalze in reinem destilliertem Wasser sind ebenfalls geeignet für intravenöse Injektion oder Inhalation, unter Voraussetzung, dass das pH vorgängig eingestellt wurde.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können bei Patienten verabreicht werden, die an Bronchokonstriktion leiden mit Hilfe von Aerosol-Sprays oder Inhalatoren wie z. B. die in US-PS 3 634 582 beschriebene Vorrichtung, die erlaubt, dass die aktive Verbindung in direkten Kontakt mit den erkrankten Bereichen des Gewebes gelangt.

Obschon die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen bei der Behandlung von Säugetieren im allgemeinen Anwendung finden, werden sie jedoch bevorzugt beim Menschen verabreicht und die wirksame Dosis für die Therapie wird durch den behandelnden Arzt bestimmt. Im allgemeinen werden zu Beginn kleine Dosen der Verbindungen der Formel I verabreicht, worauf durch stufenweise Erhöhung dieser Dosis die optimale Höhe bestimmt wird. In den meisten Fällen wird eine orale Verabreichung grössere Dosen der aktiven Komponente nötig machen, als dies bei parenteraler Verabreichung der Fall ist, um die gleiche bronchodilatatorische Wirkung zu erhalten.

Die nachfolgend genannten Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern.

#### Beispiel 1

2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1,1-dimethyl-2-phenyläthyl)-amino]-äthyl]-benzolacetonitril-hydrochlorid  
(a) 5-Acetyl-2-hydroxyphenylacetonitril –  
Zu einer gerührten Suspension von 32,2 g (0,66 Mol) Natriumcyanid in 150 ml Dimethylsulfoxid werden 55,3 g (0,3 Mol) 3-Chlormethyl-4-hydroxyacetophenon unter Umrühren und in Stickstoffatmosphäre zugegeben. Das Gemisch wird während 16 h bei Zimmertemperatur gerührt, unter Umrühren in 800 ml Wasser gegossen und der kleine Anteil von Feststoffen wird abfiltriert. Das Filtrat wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 41,3 g (79%) 5-Acetyl-2-hydroxyphenylacetonitril Smp. 154–168 °C, erhalten wurden. Umkristallisieren aus Acetonitril lieferte 5-Acetyl-2-hydroxyphenylacetonitril, Smp. 180–185 °C.

(b) 5-Bromacetyl-2-hydroxyphenylacetonitril –  
Zu 3,5 g (0,02 Mol) 5-Acetyl-2-hydroxyphenylacetonitril in 100 ml Tetrahydrofuran wurden 7,6 g (0,02 Mol) Trimethylphenylammoniumtribromid portionenweise und während 15 min und unter Umrühren zugegeben. Nach weiteren 18 h Rühren bei 25 °C wurde das Reaktionsgemisch bei verminderter Druck zur Trockene eingeengt. Behandeln des Rückstands mit Wasser lieferte 5,0 g des bromierten Produk-

tes vom Smp. 187–191 °C (Zers.). Nach Umkristallisieren aus Isopropanol erhielt man 5-Bromacetyl-2-hydroxyphenylacetonitril vom Smp. 196–198 °C (Zers.).

(c) 5-[N-(1,1-Dimethyl-2-phenäthyl)-glycyl]-2-hydroxyphenylacetonitril-hydrochlorid –

Ein Gemisch von 15,2 g (0,06 Mol) 5-Bromacetyl-2-hydroxyphenylacetonitril und 20 g (0,132 Mol) Phenyl-t-butylamin in 600 ml Methylenchlorid wurde während 14 h rückflüssig und anschliessend im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in 100 ml Butanon aufgenommen, durch Zugabe von äthanolischer 5N-Salzsäure auf pH 2 angesäuert und zu einem Rückstand eingeengt. Die Behandlung dieses Rückstands mit Butanon lieferte 23 g eines Feststoffs, der nach weiterer Behandlung mit Wasser 10,5 g 5-[N-(1,1-Dimethyl-2-phenäthyl)-glycyl]-2-hydroxyphenylacetonitril-hydrochlorid vom Smp. 206–210 °C (Zers.) ergab.

(d) Reduktion von 5-[N-(1,1-dimethyl-2-phenäthyl)-glycyl]-2-hydroxyphenylacetonitril-hydrochlorid –

5,0 g (0,136 Mol) Natriumborhydrid wurden portionenweise während 30 min zu einer gerührten Lösung von 10,5 g (0,03 Mol) 5-[N-(1,1-Dimethyl-2-phenäthyl)-glycyl]-2-hydroxyphenylacetonitril-hydrochlorid in 300 ml Äthanol bei ca. 40 °C gegeben. Nach Röhren bei 25 °C während 4 Tagen wurde das Gemisch im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand wurde mit 250 ml Wasser behandelt, wobei ein gummiartiger Niederschlag gebildet wurde. Das Gemisch wurde durch Zugabe von Essigsäure auf pH 8–8,5 eingestellt und die wässrige Fraktion wurde abdekantiert, worauf der gummiartige Feststoff in Aceton aufgenommen, mit äthanolischer Salzsäure angesäuert, filtriert und im Vakuum eingeengt wurde. Nach Behandeln des Rückstands mit Isopropanol erhielt man 6,5 g 2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1,1-dimethyl-2-phenäthyl)-amino]-äthyl]-benzolacetonitril-hydrochlorid, vom Smp. 187–188 °C (Zers.). Das Produkt, 2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1,1-dimethyl-2-phenäthyl)-amino]-äthyl]-benzolacetonitril-hydrochlorid wurde in analytischer Reinheit durch Umkristallisieren aus Acetonitril/Methanol erhalten, Smp. 184,0–185,0 °C (Zers.) (korr.).

Analyse für  $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$  (Prozent):  
Berechnet: C, 66,56, H, 6,98, N, 7,76  
Gefunden: C, 66,59, H, 6,95, N, 7,59.

Bei Behandeln von 0,1 Mol 2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1,1-dimethyl-2-phenäthyl)-amino]-äthyl]-benzolacetonitril-hydrochlorid in Äthanol oder einer wässrigen Lösung mit 0,1 Mol einer alkalischen Base wie Natriumhydroxid oder Natriummethoxid gefolgt von Einengen des neutralisierten Gemisches erhielt man die freie Base von 2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1,1-dimethyl-2-phenäthyl)-amino]-äthyl]-benzolacetonitril.

### Beispiel 2

2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(isopropylamino)-äthyl]-benzolacetonitril

Bei analogem Vorgehen wie in Beispiel 1 (c), jedoch unter Verwendung eines äquimolaren Anteils von Isopropylamin anstelle von Phenyl-t-butylamin wurde das dabei erhaltene Aminoketon (5-[N-(Isopropylamino)-glycyl]-2-hydroxyphenylacetonitril wie in Beispiel 1 (d) beschrieben reduziert, wobei 2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(isopropylamino)-äthyl]-benzolacetonitril erhalten wurde.

### Beispiel 3

2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(t-butylamino)-äthyl]-benzolacetonitril

Beispiel 1 (c) wurde wiederholt, jedoch unter Verwendung eines äquimolaren Anteils von t-Butylamin anstelle von Phenyl-t-butylamin. Das erhaltene Aminoketon, 5-[N-(t-Butylamino)-glycyl]-2-hydroxyphenylacetonitril wurde

nach Beispiel 1 (d) zu 2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(t-butylamino)-äthyl]-benzolacetonitril reduziert.

### Beispiel 4

5 2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1,1-dimethyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)-amino]-äthyl]-benzolacetonitril.

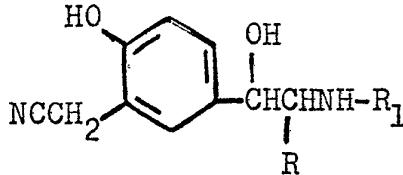
Beispiel 1 (c) wurde wiederholt, jedoch unter Verwendung eines äquimolaren Anteils von p-Hydroxyphenyl-t-butylamin anstelle von Phenyl-t-butylamin. Das resultierende Aminoketon, 5-[N-(2,2-Dimethyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)-glycyl]-2-hydroxyphenylacetonitril wurde nach Beispiel 1 (d) reduziert, wobei 2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1,1-dimethyl-2-p-hydroxyphenyläthyl)-amino]-äthyl]-benzolacetonitril erhalten wurde.

### Beispiele 5–15

Weitere Beispiele für Cyanomethylphenäthanolamine hergestellt nach dem erfindungsgemässen Verfahren werden in unten stehender Tabelle I genannt. Die einzelnen Verbindungen wurden durch Reduzieren gemäss Beispiel 1 (d) der entsprechenden Aminoketone erhalten, die ihrerseits in gleicher Weise wie in Beispiel 1 (c) beschrieben hergestellt wurden.

Tabelle I

Weitere Cyanomethylphenäthanolamine

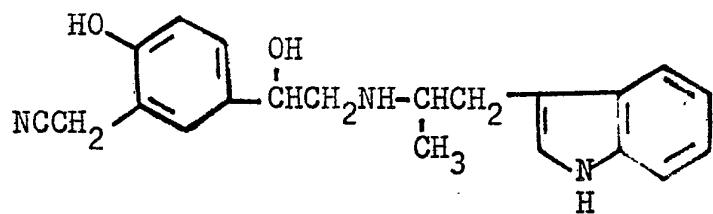


Beispiel Nr.	R	R <sub>1</sub>
5	H	H
6	H	CH <sub>3</sub>
7	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
8	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCHCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
9	H	p-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> CH-CH <sub>3</sub>
10	H	p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> CH-CH <sub>3</sub>
11	CH <sub>3</sub>	H
12	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-
13	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> C-CH <sub>3</sub>
14	H	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> C-CH <sub>3</sub>
15	H	m-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> C-CH <sub>3</sub>

### Beispiel 16

2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(3-indolyl)-2-propylamino]-äthyl]-benzolacetonitril.

Die Reduktion von 5-[N-(3-Indolylisopropyl)-glycyl]-2-hydroxyphenylacetonitril nach dem Verfahren von Beispiel 1 (d) lieferte 2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-(3-indolyl)-2-propylamino]-äthyl]-benzolacetonitril der Formel



## Beispiel 17

2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1,1-dimethyl-2-(3-indolyl)-ethyl)-amino]-ethyl]-benzolacetonitril.

Die Reduktion von 5-[N-[1,1-Dimethyl-2-(3-indolyl)-

äthyl]-glycyl]-2-hydroxyphenylacetonitril, gemäss dem Vorgehen in Beispiel 1 (d) lieferte 2-Hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1,1-dimethyl-2-(3-indolyl)-äthyl)-amino]-äthyl]-benzolacetonitril der Formel

