



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) **1593 28**

Int.Cl.³ 3(51) C 07 C101/30

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C/ 2304 636
(31) 8004087-6

(22) 01.06.81
(32) 02.06.80

(44) 02.03.83
(33) SE

(71) siehe (73)
(72) CARLSSON, ENAR I., DR. PHIL.; GUSTAFSSON, BILL B. R., DR. PHIL.; LUNDGREN, BO T., DR. PHIL.; SE;
(73) AB HAESSLE, MOELNDAL; SE;
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN), 1020 BERLIN, WALLSTR. 24/25

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PARASUBSTITUIERTEN 3-PHENOXY-1-ALKYLAMINOPROPANOLEN-2

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von para-substituierten 3-Phenoxy-1-alkylaminopropanolen-2, die für die Verwendung in der Humanmedizin und Veterinärmedizin für therapeutische Zwecke zu Präparaten verarbeitet werden. Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden 3-Phenoxy-1-alkylaminopropanole-2 der allgemeinen Formel I, worin R¹ eine Isopropyl- oder Tertiärbutylgruppe bedeutet, R² und R³ jeweils für sich Wasserstoffatome bedeuten, R⁵ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine niedermolekulare Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, eine niedermolekulare Alkenylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine niedermolekulare Alkoxygruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R⁴ eine Alkylgruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxyalkylgruppe mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest, eine Aalkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxyalkylgruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bedeutet und n 1 oder 2 ist, oder therapeutisch verträgliche Salze derselben hergestellt. Formel I

1

5

230463 6

10

Aktiebolaget Hässle, S-431 83 Mölndal

15

Verfahren zur Herstellung von para-
substituierten 3-Phenoxy-1-alkylami-
nopropanolen-2

20

Priorität: Schwedische Patentanmel-
dung Nr. 8004087-6 vom 2. Juni 1980

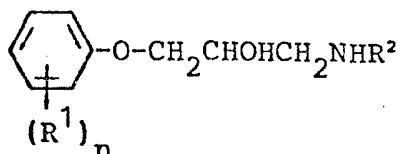
25 Anwendungsgebiet der Erfindung

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten pa-
rasubstituierten 3-Phenoxy-1-alkylaminopropanole-2 können
für die Verwendung in der Humanmedizin und Veterinärmedi-
30 zin zu Präparaten mit β -rezeptorblockierenden Eigenschaf-
ten verarbeitet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

35 Verbindungen der allgemeinen Formel

1



5

worin n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist und R¹ unter anderem ein Substituent aus der Gruppe der Alkylgruppen, Alkenylgruppen, Alkinylgruppen, Alkoxygruppen, Alkenyloxygruppen, Alinyloxygruppen, Halogenatome, Nitrogruppen, Cyano-
 10 gruppen, Alkoxyalkylgruppen, Alkoxyalkoxygruppen, gegebenenfalls mit einer oder zwei Alkylgruppen substituierten Aminoalkylaminogruppen, gegebenenfalls mit einer oder zwei Alkylgruppen substituierten Aminocarbonylaminoalkylgruppen, Arylreste, Aralkylgruppen, Aralkoxygruppen und Aroylgruppen
 15 ist und R² eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe oder Hydroxyalkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe oder Phenylalkylgruppe oder Phenoxyalkylgruppe, die gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Cyanomethyl, Hydroxymethyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann, be-
 20 deutet, besitzen bekanntermaßen β -adrenozeptorblockierende Aktivität und werden bei der Behandlung von Angina pectoris, Herzarrhythmien, erhöhtem Blutdruck und Glaukom verwendet.

Außerdem gibt es verschiedene Anzeichen, daß eine Behand-
 25 lung mit β -Adrenozeptorblockern in der frühen Phase eines akuten Myocardinfarktes die Infarktstärke vermindern kann (siehe Waagstein et al, 1977: Acute and Long Term Medical Management of Myocardial Ischaemia, Herausgeber A. Hjalmarsson und L. Wilhelmsen, Lindgren Soner AB, Mölndal, Seiten
 30 346 bis 357) und daß sie möglicherweise auch Arrhythmien verhindern.

Da der erste Versuch, β -Adrenozeptorblocker bei akutem Myocardinfarkt zu verwenden, jedoch etwa 15 Jahre zurückliegt,
 35 wurde die Behandlung etwas skeptisch betrachtet, da es alarmierende Berichte über Nebenwirkungen gab (siehe P.J. Snow: Effects of propranolol in myocardial infarction, Lancet 2, Seite 551 bis 553, 1965), und es wurde deutlich,

- 1 daß die Behandlung mit β -Adrenozeptorblockern für einige Patienten mit geringem Herzminutenvolumen, schweren Herzfehlern und Leitungsstörungen schädlich sein kann. Derzeit werden daher sehr strenge Kriterien für die Auswahl von Patienten für die Behandlung mit β -Adrenozeptorblockern während der akuten Phase von Myocardinfarkt eingehalten. Und selbst dann tolerieren einige Patienten mit Myocardinfarkt die β -Adrenozeptorblocker nicht.
- 5
- 10 Ein großer Vorteil in dieser Verbindung wäre es, einen sehr kurz wirkenden β -Adrenozeptorblocker zu verwenden, der in einer kontinuierlichen intravenösen Infusion verabreicht werden könnte.
- 15 Der Grad an β -Blockade könnte dann leicht durch Veränderungen der Infusionsgeschwindigkeit gesteuert werden. Wenn β -Blockade nicht von dem Patienten vertragen wird, könnte außerdem die Infusion unterbrochen werden, und der Effekt würde dann innerhalb weniger Minuten infolge der kurzen Halbwertszeit des Arzneimittels verschwinden.
- 20

Es wäre auch ein großer Vorteil, einen kurz wirkenden β -Adrenozeptorblocker zu haben, der in der Anästhesiologie und in Intensivstationen verfügbar ist. Beispielsweise sind

25 Arrhythmien üblich in Verbindung mit Intubation und Laryngoskopie. Es ist bekannt, daß diese Arrhythmien mit β -Adrenozeptorblockern behandelt werden können. Die derzeit verfügbaren β -Blocker sind jedoch lang wirkend, und die Blockade bleibt länger als erforderlich bestehen.

30

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung neuer Verbindungen mit besserer β -rezeptorblockierender Aktivität und mit wert-

35 vollen Eigenschaften für die Behandlung akuter Myocardinfarkte und von Patienten, die sich verschiedenen chirurgischen Eingriffen unterziehen.

1 Darlegung des Wesens der Erfindung

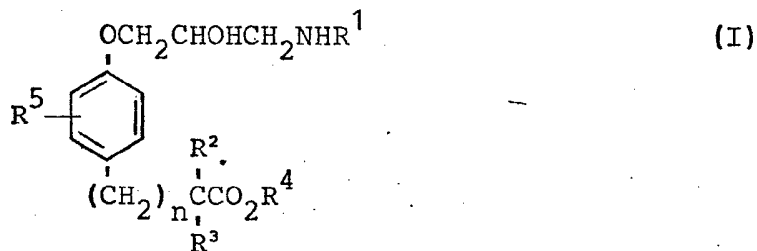
Die Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit β -adrenozeptorblockierender Aktivität und mit einer solch kurzen biologischen Halbwertszeit, daß der Grad der β -Adrenozeptorblockierung leicht mit Hilfe der parenteralen Verabreichungsgeschwindigkeit gesteuert werden kann.

10 Solche Verbindungen können dann in der angreifbaren Phase akuter Myocardinfarkte verwendet werden, um die Infarktstärke zu vermindern und Arrhythmien zu verhindern. Die Verbindungen können auch als antiarrhythmische Mittel während verschiedener chirurgischer Eingriffe verwendet werden. 15 Allgemein könnten die neuen Verbindungen bei der Behandlung aller Indikationen benutzt werden, wo β -Rezeptorblocker eingesetzt werden, jedoch mit der Beschränkung, daß sie nur mit Hilfe intravenöser und örtlicher Verabreichungen verwendet werden.

20

Die erfindungsgemäß herzustellenden Verbindungen sind parasubstituierte 3-Phenoxy-1-alkylaminopropanole-2 der allgemeinen Formel I

25



30

worin R^1 den Isopropyl- oder Tertiärbutylrest bedeutet, R^2 und R^3 jeweils Wasserstoffatome sind, R^5 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine niedermolekulare Alkylgruppe, 35 eine niedermolekulare Alkenylgruppe oder eine niedermolekulare Alkoxygruppe bedeutet, R^4 eine Alkylgruppe, Alkoxyalkylgruppe, Cycloalkylgruppe, den Phenylrest, eine Aralkylgruppe oder eine Hydroxyalkylgruppe bedeutet und n 1

1 oder 2 ist, sowie pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze derselben.

Diese Verbindungen sind kurz wirkende, starke β_1 -selektive Adrenozeptorblocker. Sie können bei der Behandlung aller Indikationen, wo β -Rezeptorblocker verwendet werden, eingesetzt werden mit der Einschränkung, daß sie nur mit Hilfe intravenöser und örtlicher Verabreichung angewendet werden können. Diese Verbindungen sollten bevorzugt intravenös mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 bis 1,5 $\mu\text{Mol/kg}$ Körpergewicht x Minute infundiert werden.

Die Alkylgruppe R^4 ist eine Alkylgruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise bis zu 5 Kohlenstoffatomen, und diese Alkylgruppe kann geradkettig oder verzweigt-kettig sein. So kann die Alkylgruppe R^4 Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl oder n-Pentyl sein.

Die Alkoxyalkylgruppe R^4 ist eine Alkoxyalkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil, und diese Alkylteile können geradkettig oder verzweigt-kettig sein. Die Alkoxyalkylgruppe R^4 kann somit Methoxymethyl, Methoxyäthyl, Methoxypropyl, Äthoxymethyl, Äthoxyäthyl oder Isopropoxyäthyl sein.

25

Die Cycloalkylgruppe R^4 ist eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Die Cycloalkylgruppe R^4 kann somit Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl sein, doch kann sie auch Cyclopropylmethyl und 2-Cyclopropyläthyl einschließen.

Die Arylalkylgruppe R^4 ist irgendeine Arylalkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen. So kann die Arylalkylgruppe R^4 Benzyl, 2-Phenyläthyl, 3-Phenylpropyl oder 2-(o-, m- oder p-Tolyl)-äthyl sein.

Die Hydroxyalkylgruppe R^4 ist eine Hydroxyalkylgruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. So kann die Hy-

1 droxyalkylgruppe R^4 2-Hydroxyäthyl, 2-Hydroxy-1-methyl-äthyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl, 3-Hydroxy-1-methylpropyl oder 1,1-Dimethyl-2-hydroxyäthyl sein. Das Halogenatom R^5 ist Chlor, Fluor, Brom oder Jod.

5

Die Alkylgruppe R^5 ist eine niedermolekulare Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Die Alkylgruppe R^5 ist z.B. Methyl, Äthyl, Isopropyl oder Tertiärbutyl.

10 Die Alkenylgruppe R^5 ist eine niedermolekulare Alkenylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise ist die Alkenylgruppe R^5 Allyl.

Die Alkoxygruppe R^5 ist eine niedermolekulare Alkoxygruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise ist die Alkoxygruppe R^5 Methoxy, Äthoxy oder Isopropoxy.

R^5 ist vorzugsweise in ortho-Stellung zu der Alkylaminopropanol-2-Seitenkette vorhanden, kann unter bestimmten Umständen aber auch in meta-Stellung zu dieser Seitenkette vorliegen.

Spezielle Verbindungen nach der Erfindung sind:

- 25 1. Methyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
2. Äthyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
3. Methyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-3-methoxyphenyl7-propanoat
- 30 4. Propyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
5. 2-Methoxyäthyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
- 35 6. Äthyl-4-/2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-butanoat
7. 2-Methoxyäthyl-4-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-butanoat

- 1 8. Isopropyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
9. Äthyl-4-/3-brom-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-butanoat
- 5 10. Äthyl-3-/3-chlor-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
11. Äthyl-3-/3-fluor-4-(2-hydroxy-3-tert-butylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
12. 2-Phenyläthyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
- 10 13. Phenyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
14. Äthyl-3-/3-brom-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
- 15 15. Äthyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-3-methoxyphenyl7-propanoat
16. Äthyl-3-/3-äthoxy-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
17. Isopropyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-3-methoxyphenyl7-propanoat
- 20 18. Äthyl-3-/3-fluor-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat

Diese neuen Verbindungen können bei der Behandlung von akuten Myocardinfarkten und Arrhythmien verwendet werden. Man kann sie auch als Zwischenprodukte bei der Herstellung anderer wertvoller pharmazeutischer Verbindungen benutzen.

Salzbildende Säure können bei der Herstellung therapeutisch verträglicher Salze der Verbindungen benutzt werden. Diese sind Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure, aliphatische, alizyklische, aromatische oder heterozyklische Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glycolsäure, Milchsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure oder Brenztraubensäure, Phenylelessigsäure, Benzoesäure, p-Aminobenzoesäure, Anthranilsäure,

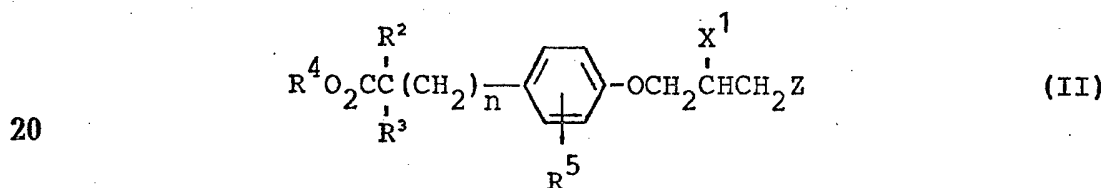
- 1 p-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure oder p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Äthylensulfonsäure, Halogenbenzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Naphthylsulfonsäure oder Sulfanilsäure, Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin.

Die Substanzen sind dazu bestimmt, parenteral für akute und chronische Behandlung der oben erwähnten Herzgefäßerkrankungen verabreicht zu werden.

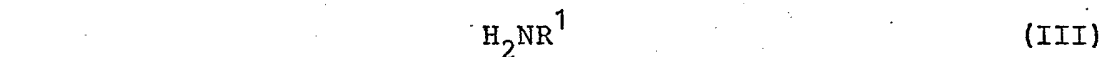
10

Die biologischen Effekte der neuen Verbindungen wurden getestet, und die verschiedenen durchgeführten Versuche werden nachfolgend gezeigt und erklärt.

- 15 Die neuen Verbindungen erhält man nach an sich bekannten Methoden. So kann eine Verbindung der allgemeinen Formel II



- worin R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben, X^1 eine Hydroxylgruppe ist, Z eine Hydroxylgruppe oder eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe ist oder X^1 und Z zusammengekommen eine Epoxygruppe bilden, mit einem Amin der allgemeinen Formel III



worin R^1 die obige Bedeutung hat, umgesetzt werden.

- Eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe ist besonders eine Hydroxylgruppe, die mit einer starken anorganischen oder organischen Säure verestert ist, vorzugsweise mit einer Halogenwasserstoffsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure oder Jodwasserstoffsäure, weiterhin mit Schwefelsäure oder einer starken organischen Sulfonsäure,

1 wie Benzolsulfonsäure, 4-Brombenzolsulfonsäure oder 4-Tolu-
olsulfonsäure. Somit ist Z vorzugsweise Chlor, Brom oder
Jod.

5 Diese Umsetzung erfolgt in üblicher Weise. Bei der Verwen-
dung eines reaktiven Esters als Ausgangsmaterial findet die
Herstellung vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Kon-
densationsmittels und/oder mit einem Überschuß eines Amins
statt. Geeignete basische Kondensationsmittel sind bei-

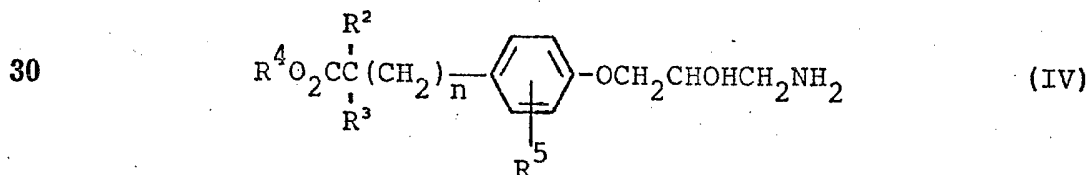
10 spielsweise Alkalimetallhydroxide, wie Natrium- oder Kali-
umhydroxid, Alkalimetallcarbonate, wie Kaliumcarbonat, und
Alkalimetallalkoholate, wie Natriummethylat, Kaliumäthylat
und Kaliumtertiärbutylat.

15 Wenn Z -OH ist, wird die Umsetzung in Gegenwart eines Me-
tallkatalysators, wie Raneynickel, durchgeführt.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem Alkanol mit 1
bis 4 Kohlenstoffatomen durch Rückflußkochen der Reakti-

20 onspartner in diesem Lösungsmittel während genügend langer
Zeit, um die Verbindung der Formel I zu ergeben, allgemein
während 1 bis 12 Stunden. Die Umsetzung kann jedoch auch
allein in Gegenwart eines Aminüberschusses durchgeführt
werden. Die Reaktion kann auch in einem Autoklaven statt-
25 finden.

Weiterhin kann eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



worin R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben, mit
35 einer Verbindung der allgemeinen Formel V



(V)

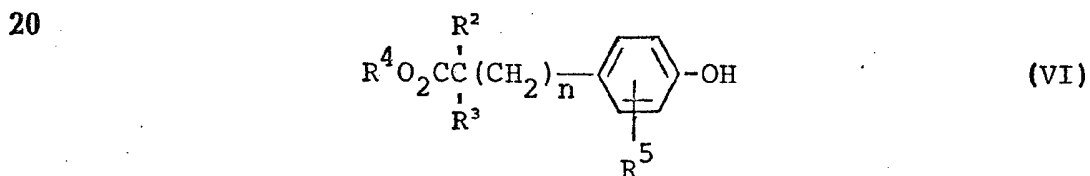
1 worin Z und R¹ die obige Bedeutung haben, umgesetzt werden.

Diese Umsetzung erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels und/oder
5 eines Überschusses eines Amins. Geeignete basische Kondensationsmittel sind beispielsweise Alkalialkoholate, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumalkoholat, oder auch Alkalicarbonat, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat.

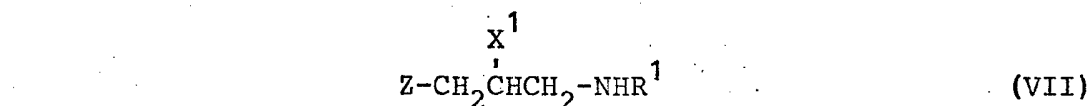
10 Diese Umsetzung erfolgt mit oder ohne Anwesenheit eines Alkanols mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in einem Autoklaven, der 5 bis 15 Stunden auf 100 bis 130° C erhitzt wird.

Die obige Verbindung V kann durch CH₃-CH=CH₂ oder
15 (CH₃)₂C=CH₂ ersetzt werden, wobei die Alkylierungsreaktion über eine Aminomercurierung erfolgt.

Weiterhin kann eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



25 worin R², R³, R⁴, R⁵ und n die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



worin R¹, Z und X¹ die obige Bedeutung mit Ausnahme von OH für Z haben, umgesetzt werden.

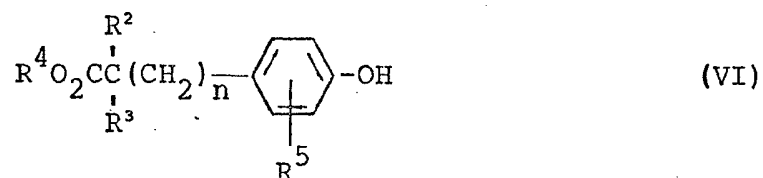
Diese Umsetzung erfolgt in üblicher Weise. In jenen Fällen,
35 wo reaktive Ester als Ausgangsmaterial verwendet werden, kann die Verbindung der Formel VI zweckmäßig in der Form ihres Metallphenolates, wie ihres Alkalimetallphenolates, vorzugsweise als Natriumphenolat, verwendet werden, oder

1 man arbeitet in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, vorzugsweise eines Kondensationsmittels, das ein Salz der Verbindung der Formel VI bilden kann, wie in Gegenwart eines Alkalimetallalkoholates.

5

Diese Umsetzung wird vorzugsweise in einem Alkanol mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in einem Autoklaven durchgeführt, der 1 bis 15 Stunden auf 80 bis 100° C erhitzt wird.

10 Weiterhin kann eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



15

worin R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII

20



worin R^1 die obige Bedeutung hat, umgesetzt werden.

25

Diese Umsetzung erfolgt in üblicher Weise. So wird die Umsetzung unter alkalischen Bedingungen in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Benzylalkohol, durch Kochen des Reaktionsgemisches während einiger Stunden durchgeführt. Dabei

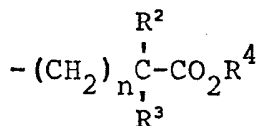
30 wird das Phenol primär in sein Metallphenolat, wie Alkalimetallphenolat, umgewandelt, bevor es zu dem Acetidinol der Formel VIII zugegeben wird. Weiterhin kann man einen Rest von einer Verbindung der obigen Formel I abspalten, in welcher ein abspaltbarer Rest an das Stickstoffatom der
35 Aminogruppe und/oder die Hydroxylgruppen gebunden ist.

Solche abspaltbaren Reste sind besonders jene, die durch Solvolyse, Reduktion, Pyrolyse oder Fermentierung abspalt-

1 bar sind.

Bei dieser Abspaltung eines Restes kann der para-Substituent

5



10 aus einem anderen Substituenten X^2 gebildet werden, der eine oder mehrere bei diesen Bedingungen so reagierende funktionelle Gruppen enthält. Solche funktionellen Gruppen sind beispielsweise Benzyl-, Carbonyl-, Hydroxyl- oder Halogensubstituenten oder ungesättigte Kohlenstoff-Kohlenstoffbindungen.
15

Durch Hydrolyse abspaltbare Reste sind beispielsweise ein Acylrest, der, wenn vorhanden, auch eine funktionell abgewandelte Carboxygruppe sein kann, wie ein Oxycarbonylrest, 20 z.B. ein Alkoxycarbonylrest, wie der Tertiärbutoxycarbonylrest oder Äthoxycarbonylrest, ein Aralkoxycarbonylrest, wie Phenylniederalkoxycarbonylrest, z.B. ein Carbobenzyl-oxyrest, ein Halogencarbonylrest, wie ein Chlorcarbonylrest, oder ein Carbamoylrest. Weiterhin kommen Arylsulfonylreste, wie Toluolsulfonyl- oder Brombenzolsulfonylreste, 25 und gegebenenfalls halogenierte, wie fluorierte Niederalkanoylreste, wie Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylreste, oder ein Benzylrest oder Cyanogruppen oder Silylreste, wie der Trimethylsilylrest, in Betracht.

30

Von den oben erwähnten Resten, die an den Hydroxylgruppen vorhanden und die durch Hydrolyse abspaltbar sind, werden vorzugsweise die Oxycarbonylreste und die Niederalkanoylreste oder die Benzoylreste verwendet.

35

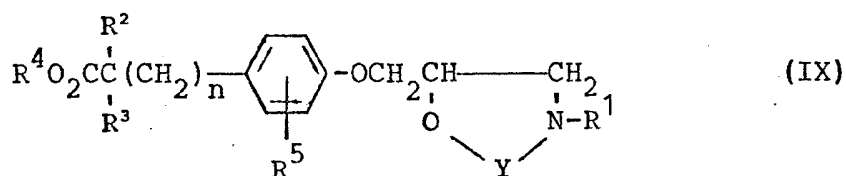
Außer den oben erwähnten auch doppelt gebundenen Resten, die von der Aminogruppe durch Hydrolyse abspaltbar sind, werden auch beispielsweise Alkyliden- oder Benzylidenreste

1 oder eine Phosphorylidengruppe, wie eine Triphenylphosphorylidengruppe, verwendet, wobei das Stickstoffatom dann eine positive Ladung enthält.

5 Von der Aminogruppe durch Hydrolyse abspaltbare Reste sind außerdem zweibindige Reste, wie gegebenenfalls substituiertes Methylen. Als Substituenten an den Methylenresten können irgendwelche organischen Reste verwendet werden, wobei es bei der Hydrolyse gleichgültig ist, welche Verbindung
 10 der Substituent an dem Methylenrest ist. Als Methylensubstituenten können beispielsweise aliphatische oder aromatische Reste, wie Alkylreste, wie oben erwähnt, Arylreste, wie Phenyl, oder Pyridylreste benutzt werden. Die Hydrolyse kann in irgendeiner üblichen Weise, zweckmäßig in einem ba-
 15 sischen oder vorzugsweise in einem sauren Medium, durchgeführt werden.

Verbindungen mit Resten, die durch Hydrolyse abspaltbar sind, sind auch die Verbindungen gemäß der Formel IX

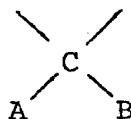
20



25

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben und Y eine Carbonylgruppe, Thiocarbonylgruppe oder der Rest

30



ist, worin A und B jeweils für sich Wasserstoffatome, Al-
 35 kylgruppen, Alkylarylreste oder Arylreste bedeuten.

Die Hydrolyse wird in analoger Weise, wie beispielsweise in Gegenwart eines hydrolysierenden Mittels, wie in Gegen-

- 1 wart eines sauren Mittels, z.B. verdünnter Mineralsäuren, wie Schwefelsäure oder Halogenwasserstoffsäure, oder in Gegenwart basischer Mittel, wie von Alkalimetallhydroxiden, z.B. Natriumhydroxid, durchgeführt. Oxycarbonylreste,
- 5 Arylsulfonylreste und Cyanogruppen können in geeigneter Weise mit Hilfe saurer Mittel, wie mit Hilfe einer Halogenwasserstoffsäure, zweckmäßig Bromwasserstoffsäure, abgespalten werden. Vorzugsweise findet die Abspaltung unter Verwendung verdünnter Bromwasserstoffsäure, gegebenenfalls
- 10 in einem Gemisch mit Essigsäure, statt. Cyanogruppen werden vorzugsweise mit Hilfe von Bromwasserstoffsäure bei erhöhter Temperatur, wie in siedender Bromwasserstoffsäure nach der "Brom-Cyan-Methode" (v. Braun) abgespalten. Außerdem kann beispielsweise ein Tertiärbutoxycarbonylrest unter
- 15 wasserfreien Bedingungen mit Hilfe einer Behandlung mit einer geeigneten Säure, wie Trifluoressigsäure, abgespalten werden. Saure Mittel werden vorzugsweise bei einer Hydrolyse von Verbindungen der Formel IX abgespalten.
- 20 Durch Ammonolyse abspaltbare Reste sind besonders die Halogencarbonylreste, wie der Chlorcarbonylrest. Die Ammonolyse kann in üblicher Weise erfolgen, wie mit Hilfe eines Amins, das wenigstens ein an das Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom enthält, wie mit Hilfe eines Mono- oder Dinieder-
- 25 alkylamins, z.B. Methylamin oder Dimethylamin, oder besonders Ammoniak, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur. Anstelle von Ammoniak kann man auch ein Mittel verwenden, das Ammoniak abgibt, wie Hexamethylentetramin.
- 30 Mit Hilfe einer Reduktion abspaltbare Reste sind beispielsweise ein α -Arylalkylrest, wie ein Benzylrest, oder ein α -Aralkoxycarbonylrest, wie ein Benzyloxycarbonylrest, der in üblicher Weise mit Hilfe einer Hydrogenolyse abgespalten werden kann, besonders durch katalytisch aktivierten
- 35 Wasserstoff, wie durch Wasserstoff in Gegenwart von Hydrierkatalysatoren, wie beispielsweise Raneynickel. Weitere mit Hilfe von Hydrogenolyse abspaltbare Reste sind 2-Halogenalkoxycarbonylreste, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbo-

1 nylreste oder 2-Jodäthoxy- oder 2,2,2-Tribromäthoxycarbo-
nylreste, die in üblicher Weise abgespalten werden können,
zweckmäßig durch metallische Reduktion (sogenannten naszie-
renden Wasserstoff). Naszierender Wasserstoff kann durch
5 Einfluß von Metall oder Metallegierungen, wie Amalgam, auf
Verbindungen, die Wasserstoff ergeben, z.B. Carbonsäuren,
Alkohole oder Wasser, erhalten werden, wobei besonders
Zink oder Zinklegierungen zusammen mit Essigsäure verwen-
det werden können. Die Hydrogenolyse von 2-Halogenalkoxy-
10 carbonylresten kann weiterhin unter Verwendung von Chrom
oder Chrom(II)-Verbindungen, z.B. Chrom(II)-chlorid oder
Chrom(II)-acetat stattfinden.

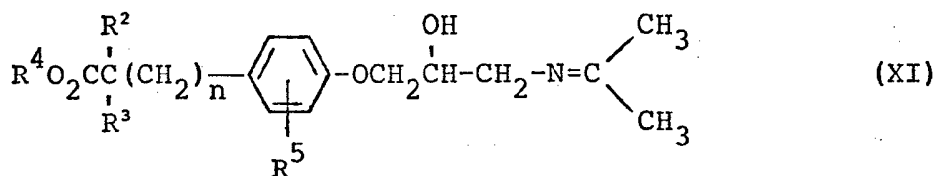
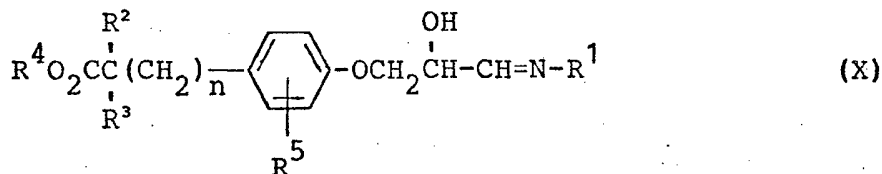
Ein durch Reduktion abspaltbarer Rest kann auch eine Aryl-
15 sulfonylgruppe, wie eine Toluolsulfonylgruppe, sein, die
in üblicher Weise durch Reduktion unter Verwendung von nas-
zierendem Wasserstoff, wie mit Hilfe eines Alkalimetalles,
wie Lithium oder Natrium in flüssigem Ammoniak, abgespal-
ten werden kann und zweckmäßig von einem Stickstoffatom ab-
20 gespalten wird. Bei der Durchführung der Reduktion hat man
darauf zu achten, daß andere reduzierende Gruppen nicht be-
einflußt werden.

Mit Hilfe von Pyrolyse abspaltbare Reste, besonders von dem
25 Stickstoffatom abspaltbare Reste, sind gegebenenfalls sub-
stituierte, zweckmäßig aber unsubstituierte Carbamoylgrup-
pen. Geeignete Substituenten sind beispielsweise Niederal-
kyl- oder Arylniederalkylgruppen, wie Methyl oder Benzyl,
oder Arylreste, wie Phenyl. Die Pyrolyse wird in üblicher
30 Weise durchgeführt, wobei man auf andere thermisch empfind-
liche Gruppen zu achten hat.

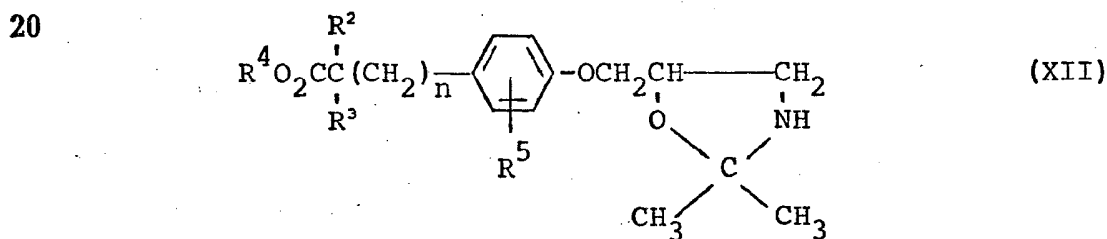
Durch Fermentierung abspaltbare Reste, besonders vom Stick-
stoffatom abspaltbare Reste, sind gegebenenfalls substitu-
35 ierte, jedoch zweckmäßig unsubstituierte Carbamoylgruppen.
Geeignete Substituenten sind beispielsweise Niederalkyl-
oder Arylniederalkylgruppen, wie Methyl oder Benzyl, oder
Arylreste, wie Phenyl. Die Fermentierung wird in üblicher

1 Weise durchgeführt, wie beispielsweise mit Hilfe des Enzyms Urease oder mit Hilfe von Sojabohnenextrakt bei etwa 20° C oder leicht erhöhter Temperatur.

5 Weiterhin kann eine Schiff'sche Base der Formel X oder XI



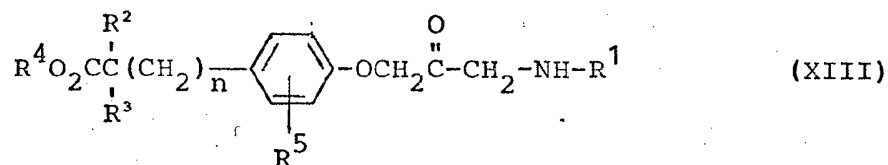
oder ein zyklisches Tautomer der Formel XII entsprechend der Verbindung der Formel XI



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben und wobei die Verbindungen XI und XII auch zusammen vorkommen können, reduziert werden. Diese Reduktion kann in üblicher Weise, wie unter Verwendung eines Dileichtmetall-
 30 hydrids, wie Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, unter Verwendung eines Hydrids, wie Boran, mit Ameisensäure oder mit Hilfe einer katalytischen Hydrierung, wie mit Wasserstoff in Gegenwart von Raneynickel, durchgeführt werden. Bei der Reduktion hat man darauf zu achten, daß ande-
 35 re Gruppen nicht angegriffen werden.

Weiterhin kann die Oxogruppe in der Verbindung der allgemeinen Formel XIII

1



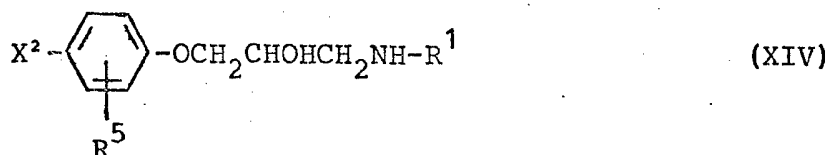
5

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben, zu einer Hydroxylgruppe reduziert werden. Diese Reduktion wird in üblicher Weise durchgeführt, besonders unter Verwendung eines Dileichtmetallhydrides, wie oben erwähnt, oder nach der "Meerwein-Pondorf-Verley-Methode" oder einer Modifizierung hiervon, zweckmäßig unter Verwendung eines Alkanols, als eine Reaktionskomponente und als Lösungsmittel, wie Isopropanol, und unter Verwendung eines Metallalkanolates, wie Metallisopropanolates, z.B. von Aluminiumisopropanolat.

15

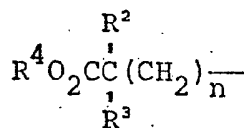
Weiterhin kann man in einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV

20



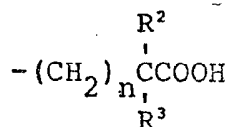
worin R^1 und R^5 die obige Bedeutung haben und X^2 ein Rest ist, der in einen Rest

30



umgewandelt werden kann, worin R^2 , R^3 , R^4 und n die obige Bedeutung haben, X^2 in diesen Rest überführen. X^2 kann somit ein Rest der allgemeinen Formel

35



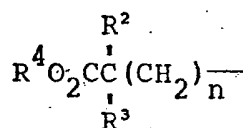
1 sein, worin R^2 , R^3 und n die obige Bedeutung haben, und
dieser Rest X^2 wird gemäß an sich bekannten Verfahren ver-
estert. Solche Verfahren sind beispielsweise eine Vereste-
rung auf übliche Weise unter Verwendung einer starken Säure
5 re als ein Katalysator und/oder unter Verwendung ir-
gendeiner Form einer Wasserentfernung.

Die Carbonsäure kann auch durch Alkylierung des Carboxyla-
tes in üblicher Weise unter Benutzung oder ohne Benutzung
10 einer Ionenpaartechnik verestert werden.

Weiterhin kann die Estergruppe bei der Veresterungsreaktion
aus einer anderen funktionellen Gruppe, wie aus einem Ni-
tril, das bei diesen Bedingungen reagiert, gebildet werden.
15

Der Rest

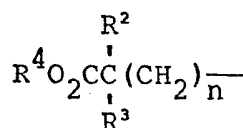
20



kann auch aus X^2 beispielsweise durch Reduktion einer unge-
sättigten Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung und/oder aus einer
anderen funktionellen Gruppe, wie einer Ketogruppe, erhal-
25 ten werden. Der erwünschte Ester kann auch durch Oxidation
des entsprechenden Ketons erhalten werden.

Der Rest

30

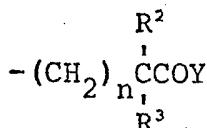


kann auch aus X^2 durch Abspaltung, beispielsweise durch Hy-
35 drogenolyse einer funktionellen Gruppe, wie einer Ketogrup-
pe, einer Hydroxylgruppe, eines Halogenatoms, einer ein
Stickstoffatom enthaltenden Gruppe und dergleichen, erhal-
ten werden. R^2 , R^3 , R^4 und n haben dabei die obigen Bedeu-

1 tungen.

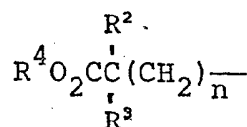
Der Rest X^2 kann auch die Formel

5



haben, worin Y eine austretende Gruppe, wie eine Alkoxy-
10 gruppe, Aryloxygruppe, Alkylcarboxygruppe, ein Halogenatom
oder dergleichen, ist. Die Umwandlung in

15



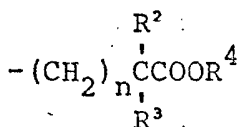
kann auf unterschiedliche Weise stattfinden, d.h. über Me-
thoden, wie Umesterung, Veresterung und dergleichen.

20 Die Alkylgruppe R^2 und/oder R^3 kann auch mit Hilfe einer
C-Alkylierung eines Esters, der als R^2 und/oder R^3 Wasser-
stoffatome enthält, gebunden werden.

Weiterhin kann man eine Verbindung der obigen Formel XIV,
25 worin X^2 die Gruppe $-(CH_2)_n Z$ bedeutet, in der n 1 oder 2
ist und Z eine austretende Gruppe, wie ein Halogenatom oder
eine Tosylgruppe ist, mit einem Essigsäure- oder Propion-
säureester in Gegenwart einer Base, wie Lithiumdialkylamid,
in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran,
30 umsetzen.

So können als Beispiele der oben erwähnten Reaktionen die
folgenden Umsetzungen stattfinden, worin X^2 eine in

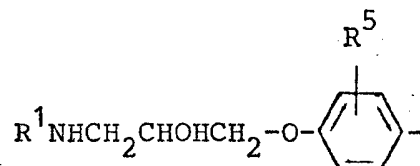
35



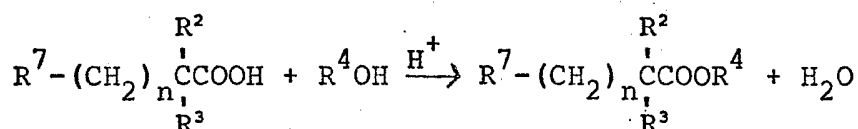
1 überführbare Gruppe ist.

Im Folgenden ist R^7 die Gruppe

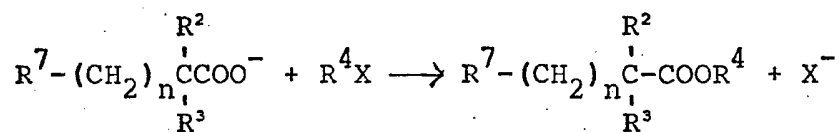
5



10 worin R^1 und R^5 die obige Bedeutung haben:

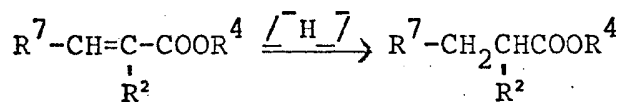
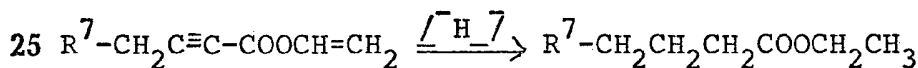
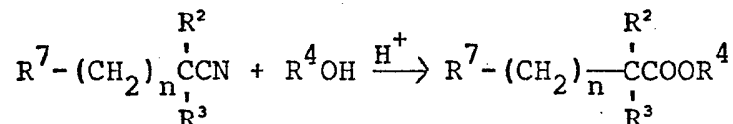


15

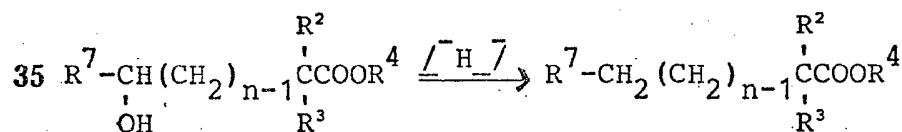
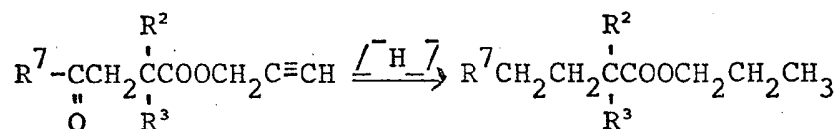


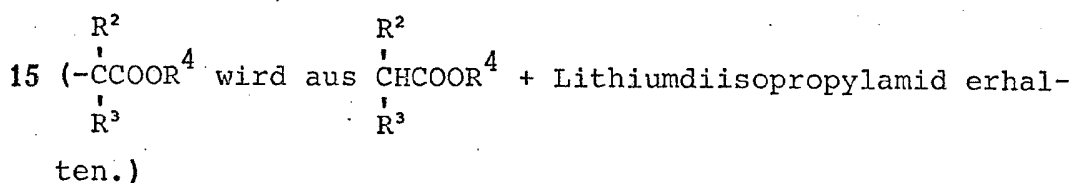
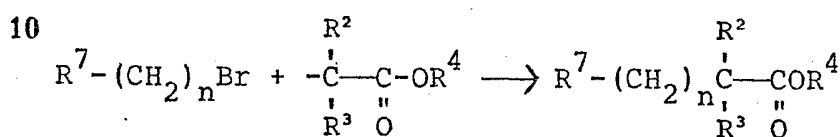
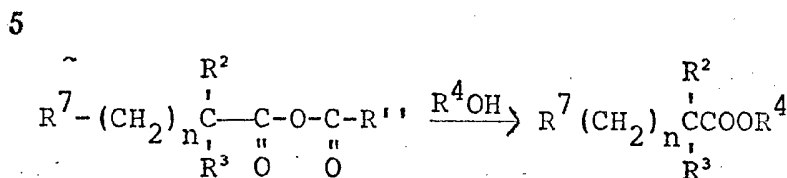
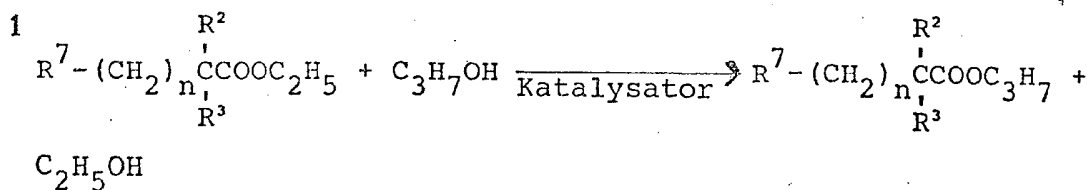
(X^- ist z.B. Cl^- , Br^- , I^-)

20

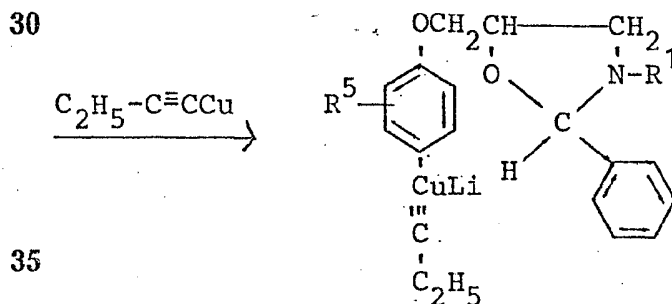
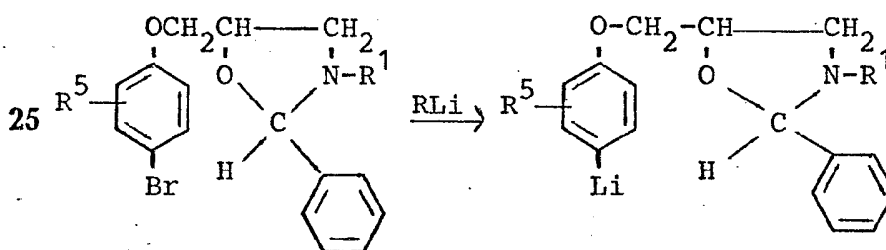


30

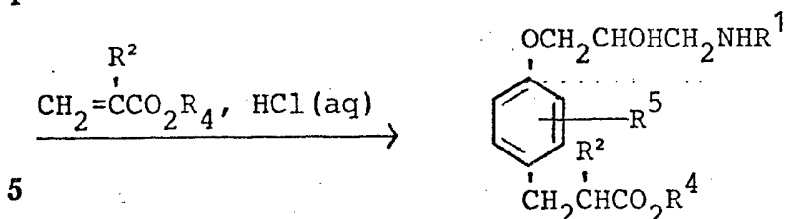




Eine andere Methode, die die Umsetzung und Abspaltung einer Schutzgruppe in den gleichen Arbeitsgang einschließt, ist folgende:



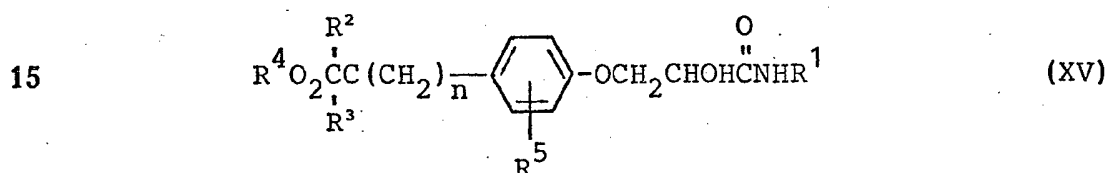
1



5

Außerdem kann die Oxogruppe in einer Verbindung entsprechend diesen der Formel I, die eine Oxogruppe an einem an ein Stickstoffatom gebundenen Kohlenstoffatom trägt, durch
10 zwei Wasserstoffatome reduziert werden.

Diese Verbindungen sind beispielsweise solche der Formel XV



worin R und n die obige Bedeutung haben.

20

Die Reduktion kann in der oben beschriebenen Weise unter Verwendung komplexer Metallhydride durchgeführt werden, wie unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Zweckmäßig findet die Reaktion in einem
25 inerten Lösungsmittel, wie einem Äther, z.B. Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, statt. Komplexe Borhydride können auch benutzt werden, besonders wenn eine selektive Reaktion erwünscht ist.

30 Außerdem kann eine Verbindung der vorliegenden Erfindung durch katalytische Hydrierung einer Verbindung der Erfindung erhalten werden, welche letztere einen oder mehrere Substituenten im aromatischen Ring enthält, welche durch katalytische Hydrierung abgespalten werden können. Solche
35 Substituenten sind F, Br, Cl und I. Die Abspaltung kann auch in Verbindung mit oben erwähnten Methoden stattfinden.

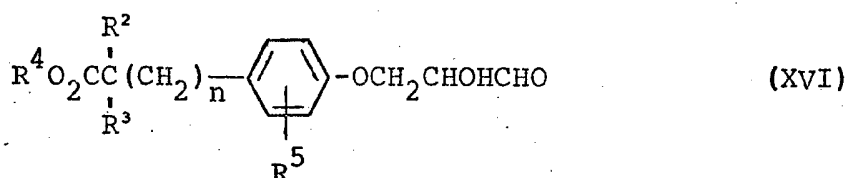
Je nach den Verfahrensbedingungen und dem Ausgangsmaterial

1 wird das Endprodukt entweder in freier Form oder in der Form
seines Säureadditionssalzes erhalten, welches innerhalb des
Erfindungsgedankens liegt. So können beispielsweise basi-
sche, neutrale oder gemischte Salze sowie Hämi-amino-, Ses-
5 qui- oder Polyhydrate erhalten werden. Die Säureadditions-
salze der neuen Verbindungen können in an sich bekannter
Weise in freie Verbindungen unter Verwendung beispielsweise
basischer Mittel, wie Alkali, oder von Ionenaustauschern
umgewandelt werden. Andererseits können die erhaltenen
10 freien Basen mit organischen oder anorganischen Säuren Sal-
ze bilden. Bei der Herstellung von Säureadditionssalzen
werden vorzugsweise solche Säuren verwendet, die geeignete
therapeutisch verträgliche Salze bilden. Solche Säuren sind
z.B. Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäu-
15 re, Salpetersäure, Perchlorsäure, aliphatische, alizykli-
sche, aromatische oder heterozyklische Carbonsäuren oder
Sulfonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure,
Bernsteinsäure, Glycolsäure, Milchsäure, Apfelsäure, Wein-
säure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Hydroxy-
20 maleinsäure oder Brenztraubensäure, Phenylelessigsäure, Ben-
zoesäure, p-Aminobenzoesäure, Anthranilsäure, p-Hydroxy-
benzoesäure, Salicylsäure oder p-Aminosalicylsäure, Embon-
säure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Hydroxyäthan-
sulfonsäure, Äthylensulfonsäuren, Halogenbenzolsulfonsäure,
25 Toluolsulfonsäure, Naphthylsulfonsäuren oder Sulfanilsäure,
Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin.

Diese oder andere Salze der neuen Verbindungen, wie bei-
spielsweise Picrate, können als Reinigungsmittel dienen,
30 oder die erhaltenen freien Basen werden als die freien Ba-
sen in ihre Salze überführt, diese werden dann abgetrennt
und die Basen aus den Salzen wieder freigesetzt. Im Hin-
blick auf die enge Beziehung zwischen den neuen Verbindun-
gen in der freien Form und in der Form ihrer Salze ist es
35 aus den obigen Ausführungen und den nachfolgenden Angaben
verständlich, daß, wenn möglich, die entsprechenden Salze
in den Begriff der freien Verbindung einbezogen sind.

- 1 Die Erfindung betrifft auch irgendeine Ausführungsform des Verfahrens, bei der man von irgendeiner als Zwischenprodukt in irgendeiner Verfahrensstufe erhaltenen Verbindung ausgeht und die restlichen Verfahrensstufen durchführt oder
5 bei denen man das Verfahren in irgendeiner Stufe abbricht oder bei denen man ein Ausgangsmaterial unter den Reaktionsbedingungen bildet oder bei denen eine Reaktionskomponente gegebenenfalls in der Form ihres Salzes vorliegt.

10 So kann man einen Aldehyd der allgemeinen Formel XVI



15

worin R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben, mit einem Amin der allgemeinen Formel XVII

20



- worin R^1 die obige Bedeutung hat, in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, wie eines solchen, das oben erwähnt ist, umsetzen. Dabei erhält man eine Verbindung der
25 allgemeinen Formel X als ein Zwischenprodukt, das dann nach der Erfindung reduziert wird.

Weiterhin kann man in an sich bekannter Weise ein Amin der allgemeinen Formel IV mit einem Keton der allgemeinen Formel XVIII
30 mel XVIII



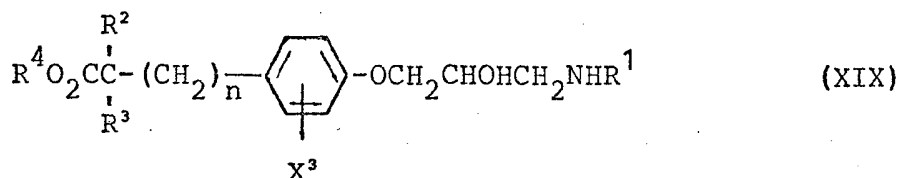
35

in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, wie eines solchen, das oben erwähnt ist, umsetzen, wobei man Verbindungen der Formel XI oder XII als Zwischenprodukt erhält,

1 die dann nach der Erfindung reduziert werden.

Weiterhin wird in einer Verbindung der allgemeinen Formel
XIX

5



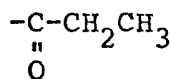
10

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und n die obige Bedeutung haben und X^3 ein in R^5 umwandelbarer Rest ist, X^3 in R^5 überführt.

X^3 kann somit ein Rest mit einer ungesättigten Kohlenstoff-
15 Kohlenstoffbindung und/oder ein eine Carbonylgruppe enthal-
tender Rest sein, und diese Reste werden unter Bildung
eines Restes R^5 hydriert. Somit kann eine Alkinyl- oder
eine Alkinyloxygruppe hydriert werden, um eine Alkenylgrup-
pe bzw. eine Alkenyloxygruppe oder eine Alkylgruppe bzw.
20 eine Alkoxygruppe zu bilden je nachdem, wie weit die Hydrie-
rung vorangetrieben wird.

Weiterhin kann X^3 beispielsweise ein Rest

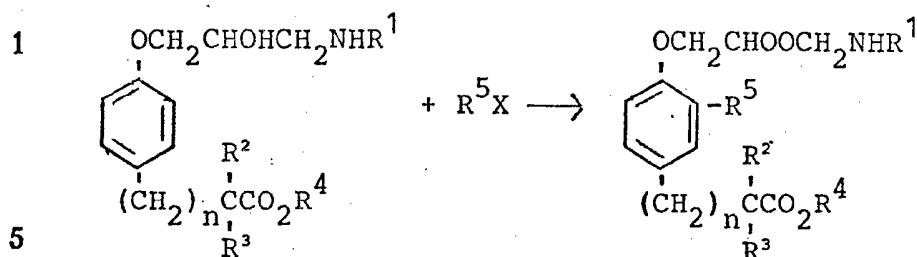
25



sein, der unter Bildung einer Alkylgruppe R^5 hydriert wird.
Weiterhin kann X^3 ein Rest $-\text{OH}$ sein, der in bekannter Weise
30 verestert wird, um eine Alkoxy-, Alkenyloxy- oder Alkinylo-
xygruppe R^5 zu ergeben.

Weiterhin kann X^3 ein Wasserstoffatom sein, wobei R^5 , wel-
ches ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, sein
35 kann, eingefügt werden kann.

Somit kann man nach der folgenden Reaktionsgleichung arbei-
ten:



worin X ein Halogenatom bedeutet oder R^5X beispielsweise Tertiärbutylhypochlorit ist.

- 10 Die neuen Verbindungen können je nach der Auswahl der Ausgangsmaterialien und des Verfahrens als optische Antipoden oder Racemat vorliegen oder, wenn sie wenigstens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, als ein Isomerengemisch (Racematgemisch) existieren.

15

Die erhaltenen Isomerengemische (Racematgemische) können je nach den physikalisch-chemischen Unterschieden der Komponente in die beiden stereoisomeren (diastereomeren) reinen Racemate aufgetrennt werden, wie durch Chromatographie

- 20 und/oder fraktionierte Kristallisation.

Die erhaltenen Racemate können nach bekannten Verfahren aufgetrennt werden, wie durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen oder durch eine Umsetzung mit optisch aktiven Säuren, die Salze der Verbindung bilden, und Trennung der so erhaltenen Salze, wie mit Hilfe ihrer unterschiedlichen Löslichkeit in den Diastereoisomeren, aus denen die Antipoden durch den Einfluß eines geeigneten Mittels freigesetzt werden können.

30

- Geeignet brauchbare optisch aktive Säuren sind beispielsweise die L- und D-Form von Weinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Kampfersulfonsäure oder Chinasäure. Vorzugsweise wird der aktivere Teil der beiden Antipoden isoliert. Außerdem können eines oder beide der Enantiomeren durch asymmetrische Reduktion der entsprechenden Ketoverbindung erhalten werden.

35

1 Zweckmäßig werden solche Ausgangsmaterialien für die Durch-
führung der Umsetzungen nach der Erfindung verwendet, die
zu Gruppen von besonders erwünschten Endprodukten führen
und besonders die speziell beschriebenen und als bevorzugt
5 angegebenen Endprodukte ergeben.

Die Ausgangsmaterialien sind bekannt oder können, wenn sie
neu sein sollten, nach an sich bekannten Verfahren erhalten
werden.

10

In der klinischen Verwendung werden die Verbindungen nach
der Erfindung normalerweise durch Injektion in der Form
eines pharmazeutischen Präparates verabreicht, das einen
Wirkstoff entweder als freie Base oder als pharmazeutisch
15 verträgliches nichtgiftiges Säureadditionssalz, wie als Hy-
drochlorid, Lactat, Acetat, Sulfamat oder dergleichen, in
Kombination mit einem pharmazeutischen Trägermaterial ent-
hält.

20 Dabei meint die Erwähnung der neuen Verbindungen nach der
Erfindung hier entweder die freie Aminbase oder die Säure-
additionssalze der freien Base, selbst wenn die Verbindun-
gen allgemein oder speziell beschrieben sind, vorausgesetzt,
daß der Kontext, in welchem solche Ausdrücke verwendet wer-
25 den, wie beispielsweise in den Ausführungsbeispielen, mit
dieser breiten Bedeutung in Einklang zu bringen ist. Das
Trägermaterial kann ein flüssiges Verdünnungsmittel oder
eine Kapsel sein. Diese pharmazeutischen Präparate sind ein
weiterer Aspekt der Erfindung. Gewöhnlich liegt die Menge
30 des Wirkstoffes zwischen 0,1 und 99 Gewichts-% des Präpa-
rates, zweckmäßig zwischen 0,5 und 20 Gewichts-% in Präpa-
raten für Injektion.

Lösungen für parenterale Verabreichung durch Injektion kön-
35 nen als eine wäßrige Lösung eines wasserlöslichen pharma-
zeutisch verträglichen Salzes des Wirkstoffes, vorzugswei-
se in einer Konzentration von etwa 0,5 Gewichts-% bis etwa
20 Gewichts-%, hergestellt werden. Diese Lösungen können

1 auch Stabilisierungsmittel und/oder Puffermittel enthalten und zweckmäßig in Ampullen unterschiedlicher Dosierungseinheiten verfügbar sein.

5 Die Tagesdosis des Wirkstoffes variiert und hängt von der Verträglichkeit ab, doch liegt sie gemäß einer allgemeinen Regel zwischen 1 und 100 mg/Min. Wirkstoff bei intravenöser Verabreichung (bei mittlerem Körpergewicht), besonders zwischen 15 und 45 mg/Min.

10

Ausführungsbeispiele

Das Folgende erläutert das Prinzip und die Anwendung der Erfindung ohne eine Beschränkung auf die Verbindungen der
15 Beispiele. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Herstellung von Methyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylamino-
20 propoxy)-phenyl7-propanoat (Methode a)

4,5 g Methyl-3-/4-(2,3-epoxypropoxy)-phenyl7-propanoat,
15 ml Isopropylamin und 25 ml Isopropanol wurden auf einem Dampfbad in einem Autoklaven 5 Stunden erhitzt. Die flüch-
25 tigen Verbindungen wurden im Vakuum abgedampft, und der so erhaltene Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst und mit Schwefelsäure behandelt. Das neutrale Sulfat von Methyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat wurde so gebildet. Ausbeute 1,8 g. Schmelzpunkt 164° C.
30 Die Struktur wurde unter Verwendung von NMR und des Äquivalentgewichts bestimmt.

Beispiel 2

35 Äthyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat wurde gemäß Beispiel 1 unter Verwendung von 7,0 g Äthyl-3-/4-(2,3-epoxypropoxy)-phenyl7-propanoat und 20 ml Isopropylamin als Ausgangsmaterialien hergestellt.

- 1 Schmelzpunkt 149° C (1/2 H₂SO₄). Ausbeute 2,8 g. Die Struktur wurde durch NMR und das Äquivalentgewicht bestimmt.

Beispiel 3

- 5
2-Methoxyäthyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat wurde gemäß dem obigen Beispiel 1 hergestellt, wobei 25 ml Isopropylamin und 8,0 g 2-Methoxyäthyl-3-/4-(2,3-epoxypropoxy)-phenyl7-propanoat als Ausgangsmaterialien verwendet wurden. Schmelzpunkt 98° C (p-HO-Benzoat). Ausbeute 2,0 g. Die Struktur wurde durch NMR und das Äquivalentgewicht bestimmt.

Beispiel 4

- 15
2-Methoxyäthyl-4-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-butanoat wurde gemäß dem obigen Beispiel 1 unter Verwendung von 30 ml Isopropylamin und 12,1 g 2-Methoxyäthyl-4-/4-(2,3-epoxypropoxy)-phenyl7-butanoat als Ausgangsmaterialien hergestellt. Schmelzpunkt 90° C (p-HO-Benzoat). Ausbeute 4,1 g. Die Struktur wurde durch NMR und durch das Äquivalentgewicht bestimmt.

Beispiel 5

- 25
Propyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat wurde gemäß dem obigen Beispiel 1 unter Verwendung von 9,0 ml Isopropylamin und 3,2 g Propyl-3-/4-(2,3-epoxypropoxy)-phenyl7-propanoat als Ausgangsmaterialien hergestellt. Schmelzpunkt 100° C (HCl). Ausbeute 1,4 g. Die Struktur wurde durch NMR und durch das Äquivalentgewicht bestimmt.

Beispiel 6

- 35
Isopropyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat wurde gemäß dem obigen Beispiel 1 unter Verwendung von 10 ml Isopropylamin und 5,0 g Isopropyl-3-/4-(2,3-

1 epoxypropoxy)-phenyl-7-propanoat als Ausgangsmaterialien hergestellt. Schmelzpunkt 97° C (HCl). Ausbeute 3,5 g. Die Struktur wurde durch NMR und das Äquivalentgewicht bestimmt.

5 Beispiel 7

Äthyl-4-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl-7-butanoat wurde gemäß dem obigen Beispiel 1 unter Verwendung von 50 ml Isopropylamin und 13,9 g Äthyl-4-4-(2,3-epoxypropoxy)-phenyl-7-butanoat als Ausgangsmaterialien hergestellt. Schmelzpunkt 85° C (p-HO-Benzoesäure). Ausbeute 2,0 g. Die Struktur wurde durch NMR und das Äquivalentgewicht bestimmt.

15 Beispiel 8

Äthyl-4-3-brom-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl-7-butanoat wurde gemäß dem obigen Beispiel 1 unter Verwendung von 12,5 ml Isopropylamin und 6,0 g Äthyl-4-3-brom-4-(2-epoxypropoxy)-phenyl-7-butanoat als Ausgangsmaterialien hergestellt. Schmelzpunkt 110° C (HCl). Ausbeute 3,7 g. Die Struktur wurde durch NMR und das Äquivalentgewicht bestimmt.

25 Beispiel 9 (Methode b)

10 g Äthyl-4-4-(2,3-epoxypropoxy)-phenyl-7-butanoat in 100 ml Äthanol wurden mit gasförmigem Ammoniak gesättigt, und das Gemisch wurde in einem Autoklaven auf einem siedenden Wasserbad 4 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand in Äthylacetat gelöst, und HCl-Gas wurde eingeführt. Das dann ausgefällte Hydrochlorid wurde abfiltriert und in 50 ml Äthanol gelöst, welchem 2-Brompropan und 10,5 kg K₂CO₃ zugesetzt worden waren. Das Gemisch wurde 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt und abfiltriert, worauf das Lösungsmittel verdampft wurde. Der Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst. Das p-HO-Benzoesäure von Äthyl-4-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl-7-butanoat

1 tanoat wurde durch Einführung einer äquivalenten Menge von p-HO-Benzoesäure ausgefällt. Schmelzpunkt 85° C.

Beispiel 10 (Methode c)

5

2,4 g Na wurden in 100 ml Äthanol gelöst, worauf 20,8 g Äthyl-4-4-hydroxyphenyl7-butanoat und 13,9 g 1-Chlor-3-isopropylaminopropanol-2 zugesetzt wurden. Das Gemisch wurde in einem Autoklaven auf einem siedenden Wasserbad 10
10 Stunden erhitzt. Danach wurde es filtriert, und das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung von HCl bis pH 3 angesäuert und mit Äther extrahiert, worauf die wäßrige Phase mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Äthylacetat extrahiert wurde. Die Äthylacetatphase wurde über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das p-HO-Benzoat von Äthyl-4-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-butanoat wurde unter Verwendung einer äquivalenten Menge von p-HO-Benzoesäure ausgefällt. Schmelzpunkt 85° C.

20

Beispiel 11 (Methode d)

0,12 Mol Äthyl-4-4-hydroxyphenyl7-butanoat wurden mit 0,080 Mol 1-Isopropyl-3-acetidinol, 0,500 Mol Benzylalkohol
25 und 0,002 Mol KOH vermischt. Das Gemisch wurde unter Rühren während 6 Stunden bei 140° C unter Rückfluß gekocht und dann gekühlt und mit 1N HCl extrahiert. Die wäßrige Phase wurde alkalisch gemacht und schließlich mit Äthylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ und dem Filtrieren
30 wurde das p-HO-Benzoat von Äthyl-4-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-butanoat unter Verwendung einer äquivalenten Menge von p-HO-Benzoesäure ausgefällt. Schmelzpunkt 85° C.

35 Beispiel 12 (Methode f)

Gemäß dem obigen Beispiel 10 wurde Äthyl-4-4-(3-amino-2-hydroxypropoxy)-phenyl7-butanoat hergestellt. 2,8 g dieser

- 1 Verbindung wurden in 30 ml Methanol gelöst, und eine überschüssige Menge an Aceton wurde zugegeben, wobei Äthyl-4-
/4-(2-hydroxy-3-isopropyliminopropoxy)-phenyl7-butanoat erhalten wurde. Die Lösungsmittel wurden verdampft, und eine
5 neue Lösung wurde durch Zugabe von 30 ml Methanol erhalten. Die Lösung wurde auf 0° C gekühlt, und bei dieser Temperatur wurden 3 g Natriumborhydrid in kleinen Anteilen zugesetzt, wobei die Iminoverbindung reduziert wurde. Die Temperatur ließ man dann auf Umgebungstemperatur ansteigen,
10 und nach einer Stunde wurden 100 ml H₂O zugesetzt, und das gesamte Gemisch wurde mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatphase wurde über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Der Rückstand wurde in das p-HO-Benzoat umgewandelt. Auf diese Weise wurde das p-HO-Benzoat von Äthyl-4-/4-(2-hydro-
15 xy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-butanoat erhalten. Schmelzpunkt 85° C.

Beispiel 13 (Methode g)

- 20 1,0 g Äthyl-4-/4-(3-isopropylamino-2-oxopropoxy)-phenyl7-butanoat wurde in 25 ml Methanol gelöst, und die Lösung wurde auf einem Eisbad auf 0° C gekühlt. 0,25 g NaBH₄ wurden in kleinen Anteilen zugesetzt, während zunächst bei 0° C eine Stunde und dann bei Umgebungstemperatur 0,5 Stunden
25 gerührt wurde. Die so erhaltene Lösung wurde eingedampft, worauf 50 ml H₂O zugesetzt wurden. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit Äthylacetat extrahiert. Die gesammelte Äthylacetatphase wurde über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das p-HO-Benzoat wurde durch Einführung einer äquivalenten
30 Menge an p-HO-Benzoesäure ausgefällt. Das p-HO-Benzoat von Äthyl-4-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-butanoat schmolz bei 85° C.

Beispiel 14 (Methode c + h)

35

2,0 g Äthyl-4-/4-/3-(N-benzylisopropylamino)-2-hydroxypropoxy7-phenyl7-3-butenat wurden in 100 ml Äthanol gelöst. 0,2 g Pd/C (5 %)-Katalysator wurden zugegeben, und das Ge-

1 misch wurde hydriert, bis 230 ml Wasserstoff absorbiert waren. Der Katalysator wurde abfiltriert und der Rückstand eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst, und die Äthylacetatphase wurde mit einer äqui-
5 valenten Menge p-HO-Benzoesäure behandelt, wobei das p-HO-Benzooat von Äthyl-4-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-butanoat ausfiel. Schmelzpunkt 85° C.

Beispiel 15 (Methode h)

10

7,1 g des Hydrochlorid von Methyl-3-4-(hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-3-methoxyphenyl7-propenoat wurden in 400 ml Äthanol gelöst und über Pd/C hydriert. Die Reaktion brach ab, wenn 500 ml Wasserstoff absorbiert waren. Der Ka-
15 talysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mit Äther behandelt und das Hydrochlorid von Methyl-3-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-3-methoxyphenyl7-propanoat kristallisiert. Ausbeute 6,4 g. Schmelzpunkt 95° C (HCl). Die Struktur wurde unter
20 Verwendung von NMR, IR und des Äquivalentgewichtes bestimmt.

Beispiel 16 (Methode h)

2,0 g 3-4-(2-Hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-pro-
25 pansäure wurden in 50 ml Propanol gelöst. Die Lösung wurde mit gasförmigem HCl gesättigt und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Propanolüberschuß wurde im Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde aus Äthylacetat kristallisiert. Das Hydrochlorid von Propyl-3-4-(2-hydroxy-3-isopropylami-
30 nopropoxy)-phenyl7-propanoat schmolz bei 100° C.

Beispiel 17 (Methode h)

2,0 g Methyl-3-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phe-
35 nyl7-propanoat wurden in 100 ml Propanol gelöst. Die Lösung wurde mit gasförmigem HCl behandelt und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Verdampfen von überschüssigen Alkanolen wurde das Hydrochlorid von Propyl-3-4-(2-

1 hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl⁷-propanoat erhalten. Schmelzpunkt 100° C.

Beispiel 18 (Methode h)

5

2,0 g Propyl-3-/⁴-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl⁷-3-oxopropanoat wurden mit 10 ml Triäthylenglycol und 0,35 ml 85 %igem Hydrazinhydrat vermischt. Das Gemisch wurde 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Daraufhin wurde so viel Wasser abdestilliert, daß die Temperatur auf 200° C stieg. Das Gemisch wurde dann 4 Stunden bei 200° gekocht. Nach dem Kühlen auf Umgebungstemperatur wurden 10 ml Wasser und 6,5 ml 2N HCl zugegeben. Die Lösung wurde mit Chloroform extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthylacetat kristallisiert. Das Hydrochlorid von Propyl-3-/⁴-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl⁷-propanoat schmolz bei 100° C.

Beispiel 19 (Methode h)

20

1,76 g Äthylacetat, gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran, wurden mit 1,3 g Lithiumdiisopropylamid bei -78° C behandelt. Nach 10 Minuten wurden 2,5 g 1-(4-Chlormethylphenoxy)-3-isopropylaminopropanol-2 zugegeben. Die Temperatur des Gesamtgemisches ließ man auf Umgebungstemperatur ansteigen, worauf die flüchtigen Komponenten im Vakuum abgedampft wurden. Der Rückstand wurde mit Äthylacetat behandelt, und nach Filtration wurde das neutrale Sulfat von Äthyl-3-/⁴-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl⁷-propanoat unter Verwendung von Schwefelsäure ausgefällt. Schmelzpunkt 140° C.

Beispiel 20

Herstellung von Äthyl-3-/³-brom-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl⁷-propanoat (Methode a)

Diese Verbindung wurde gemäß dem obigen Beispiel 1 unter Verwendung von 11,9 g Äthyl-3-/³-brom-4-(2,3-epoxypropoxy)-

1 phenyl $\bar{7}$ -propanoat und 30 ml Isopropylamin als Ausgangsmaterialien hergestellt. Schmelzpunkt 117° C (HCl). Ausbeute 8,0 g. Die Struktur wurde durch NMR bestimmt.

5 Beispiel 21

Herstellung von Äthyl-3-/ $\bar{4}$ -(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-3-methoxyphenyl $\bar{7}$ -propanoat (Methode h)

- 10 Diese Verbindung wurde durch Auflösen von Äthyl-3-/ $\bar{4}$ -(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-3-methoxyphenyl $\bar{7}$ -propenathydrochlorid in 50 ml Äthanol, Zugabe von 0,5 g eines 5 %igen Pd/C-Katalysators und Hydrieren des Gemisches bei Normaltemperatur, wobei 240 ml Wasserstoff verbraucht wurden, hergestellt. Der Katalysator wurde dann abfiltriert und das Lösungsmittel eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther behandelt und das Hydrochlorid der Verbindung ausgefällt. Ausbeute 2,4 g. Schmelzpunkt 69 bis 71° C. Die Struktur wurde unter Verwendung von NMR bestimmt.

20

Beispiel

Herstellung von Äthyl-3-/ $\bar{3}$ -äthoxy-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl $\bar{7}$ -propanoat (Methode h)

25

Diese Verbindung wurde gemäß dem obigen Beispiel 20 unter Verwendung von 7,0 g Äthyl-3-/ $\bar{3}$ -äthoxy-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl $\bar{7}$ -propenoat als Ausgangsmaterialien hergestellt. Ausbeute 4,8 g. Schmelzpunkt 82° C (HCl).

- 30 Die Struktur wurde durch NMR bestimmt.

Beispiel 23

- 35 Herstellung von Äthyl-3-/ $\bar{3}$ -chlor-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl $\bar{7}$ -propanoat

Diese Verbindung wurde gemäß dem obigen Beispiel 1 unter Verwendung von 10 ,5 g Äthyl-3-/ $\bar{3}$ -chlor-4-(2,3-epoxyprop-

1 oxy)-phenyl7-propanoat und 50 ml Isopropylamin als Ausgangsmaterialien hergestellt. Schmelzpunkt 93 bis 94° C (HCl). Ausbeute 4,0 g. Die Struktur wurde durch NMR und das Äquivalentgewicht bestimmt.

5

Beispiel 24

Herstellung von Isopropyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-3-methoxyphenyl7-propanoat

10

Diese Verbindung wurde gemäß dem obigen Beispiel 20 unter Verwendung von 4,3 g Isopropyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-3-methoxyphenyl7-propenoat als Ausgangsmaterial hergestellt. Ausbeute 2,4 g. Schmelzpunkt: Öl (1/2

15 H₂SO₄). Die Struktur wurde unter Verwendung von NMR bestimmt. Brechungsindex: $n_{25}^D = 1,516$.

Beispiel 25

20 Herstellung von Äthyl-3-/3-fluor-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat

Diese Verbindung wurde gemäß dem obigen Beispiel 1 unter Verwendung von 15,0 g Äthyl-3-/3-fluor-4-(2,3-epoxypropoxy)-phenyl7-propanoat und 100 ml Isopropylamin als Ausgangsmaterialien hergestellt. Schmelzpunkt 81° C (HCl).

25 Ausbeute 5,0 g. Die Struktur wurde unter Verwendung von NMR und des Äquivalentgewichtes bestimmt.

30 Beispiel 26

3-/2-(4-Hydroxyphenoxy)-äthylamino7-3-o-methylphenoxypropanol-2-hydrochlorid (1 g), Natriumchlorid (0,8 g) und Ascorbinsäure (0,1 g) wurden in einer ausreichenden Menge destilliertem Wasser aufgelöst, um 100 ml Lösung zu ergeben. Diese Lösung, die 10 mg Wirkstoff je Milliliter enthielt, wurde zum Füllen von Ampullen verwendet, die sterilisiert wurden.

1 Biologische Wirkungen

Die β -adrenozeptorblockierenden Mittel nach der Erfindung wurden bezüglich ihrer biologischen Eigenschaften getestet.
5 Alle Verbindungen wurden dabei in zwei verschiedenen experimentellen Modellen, aber mit den gleichen Arten, der gleichen Prämedikation und dem gleichen Präparat getestet. Katzen (männliche und weibliche mit einem Gewicht von 2,5 bis 3,5 kg) wurden mit Reserpin (5 mg/kg Körpergewicht, in-
10 traperitoneal verabreicht) etwa 16 Stunden vor den Experimenten vorbehandelt.

Die Tiere wurden mit Reserpin vorbehandelt, um die endogene sympathetische Steuerung der Herzgeschwindigkeit und des
15

1 Tonus der glatten Gefäßmuskulatur auszuschalten. Die Katzen
wurden mit Pentobarbital (30 mg/kg Körpergewicht, i.p. ver-
abreicht) anästhesiert und künstlich mit Hilfe von Raumluft
mit Sauerstoff versorgt. Eine bilaterale Vagotomie wurde
5 im Hals durchgeführt. Der Blutdruck wurde an einer kanülier-
ten Carotisarterie abgenommen, und die Herzgeschwindigkeit
wurde mit einem Cardiotachometer aufgezeichnet, das durch
die Oszillationen im Blutdruck ausgelöst wurde. Die Schen-
kelarterie einer Hinterpfote wurde in beiden Richtungen ka-
10 nülisiert. Blut wurde von dem nächstliegenden Teil mit einer
konstanten Fließgeschwindigkeit zurück in den distalen Teil
der Arterie mit Hilfe einer Walzenpumpe (Watson-Marlow) ge-
pumpt. Der Perfusionsdruck (PP) wurde aufgezeichnet. Verän-
derungen im PP zeigten Veränderungen im peripheren Gefäßwi-
15 derstand des Beines.

Experiment A

Die maximale Herzgeschwindigkeit und die Gefäßerweiterungs-
20 reaktionen auf Isoprenalin wurden ermittelt, indem eine ho-
he intravenöse Kugeldosis von Isoprenalin (2,0 $\mu\text{Mol/kg}$) in-
jiziert wurde. Eine Isoprenalininfusionsgeschwindigkeit
wurde dann hergestellt, die eine Herzgeschwindigkeitsreak-
tion (bei konstantem Zustand) ergab, die etwa 80 % der ma-
25 ximalen Herzgeschwindigkeitsreaktion auf Isoprenalin ent-
sprach. Gewöhnlich war diese Isoprenalindosis 0,25 $\mu\text{Mol/kg}$
mal Minute. Die Gefäßerweiterungsreaktion auf diese Isopre-
nalindosis war auch etwa 80 % des Maximum. Die Isoprenalin-
dosis wurde dann während Perioden von 20 Minuten mit einem
30 Intervall von 20 Minuten zwischen den Infusionsperioden in-
fundiert.

Die Testverbindung wurde als eine intravenöse Kugelinjek-
tion 7 Minuten nach Beginn einer jeden Isoprenalininfusion
35 verabreicht. Die Dosis der Testverbindung wurde gesteigert,
bis eine totale Blockade der Isoprenalinreaktionen erreicht
war.

- 1 Für jede Dosis der Testverbindung wurde die Spitzenverminderung der Isoprenalin-Herzgeschwindigkeitsreaktion als prozentuale Blockierung gemäß der folgenden Formel ausgedrückt:

5

$$100 \times \frac{\text{Verminderung der isoprenalininduzierten Herzgeschwindigkeitsreaktion (Schläge je Minute)}}{\text{Kontrollisoprenalinreaktion (Schläge je Minute)}}$$

- 10 Die prozentuale Blockierung (für jede Dosis) wurde dann gegen Logarithmus der Dosis der Testverbindung aufgetragen. Der ED₅₀-Wert (d.h. die Dosis, die die halbe maximale Blockierung erzeugte) wurde interpoliert.

- 15 Die Plasmahalbwertszeit wurde nach der Methode von Levy (R. Nagashima, R.A. O'Reilly und G. Levy, Clin. Pharmacol. Ther., 10, 1969, Seite 22) bestimmt. Die Zeit von der Spitzenhemmwirkung einer jeden Dosis bis zur 50 %igen Wiedererlangung wurde bestimmt und gegen den Logarithmus der Dosis
20 der Verbindung aufgetragen. Die Steigung der erhaltenen Kurve wurde mit linearer Regression berechnet. Die Steigung entspricht $2,303/K_E$, worin K_E die Geschwindigkeitskonstante für die Eliminierung ist. Die Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) wurde dann nach der Gleichung $t_{1/2} = 0,693/K_E$ be-
25 rechnet.

Experiment B

- Die Reaktionen der maximalen Herzgeschwindigkeit und Gefäß-
30 erweiterung auf Isoprenalin wurden ermittelt, indem eine hohe intravenöse Kugeldosis von Isoprenalin (2,0 mMol/kg) injiziert wurde. Eine Isoprenalinkugeldosis, die eine Herzgeschwindigkeitsreaktion ergab, welche etwa 80 % der maximalen Reaktion ausmachte, wurde dann ausgetestet. Gewöhn-
35 lich lag diese Isoprenalindosis bei 0,4 μMol/kg. Die Gefäßerweiterungsreaktion auf diese Isoprenalindosis war auch etwa 80 % des Maximum.

- 1 Die Testverbindung wurde dann intravenös in steigenden Dosen infundiert. Jede Dosis wurde während 12 Minuten mit einem Intervall von 18 Minuten zwischen den Dosen verabreicht.
- 5 Die Kontrollisoprenalindosis wurde 10 Minuten nach Beginn einer jeden Infusion der Testverbindung injiziert. Die Dosis der Testverbindung wurde logarithmisch gesteigert, bis eine Gesamtblockierung der Isoprenalinreaktionen erreicht
10 war.
- Die Hemmwirkung einer jeden Dosis der Testverbindung wurde als prozentuale Blockierung nach der folgenden Formel ausgedrückt:
15
$$100 \times \frac{\text{Isoprenalinreaktion vor der Testverbindung} - \text{Isoprenalinreaktion während der Infusion der Testverb.}}{\text{Isoprenalinreaktion vor der Testverbindung}}$$
- 20 Die prozentuale Blockierung wurde dann gegen die logarithmische Dosis des Blockers aufgetragen, und der ED₅₀-Wert wurde interpoliert (siehe oben). Der ED₅₀-Wert für die Herzgeschwindigkeitsblockierung und der ED₅₀-Wert für die Blockierung der Gefäßerweiterung konnte dann verglichen und die
25 Selektivität für die Verbindung bestimmt werden. Die sympathikomimetische Eigenaktivität wurde als die maximale Herzgeschwindigkeitserhöhung während der Infusion der Testverbindung bewertet.
- 30 Die Experimente zeigen, daß die Verbindungen nach der Erfindung starke β -Adrenozeptorantagonisten mit stärkerer Wirkung bezüglich der Blockierung der Herz- β -Adrenozeptoren als bezüglich der Gefäß- β -Adrenozeptoren sind. Außerdem ist die ermittelte Plasmahalbwertszeit der Verbindungen kürzer
35 als 10 Minuten.

1

5

10

15

20

25

30

35

Experiment B

Experiment A

Blockierung der
durch Isoprenalin
induzierten Effekte

Blockierung der
durch Isoprenalin
induzierten Effekte

Sympathiko-
mimetische
Eigenaktivi-
tät ISA
Schläge/Min.

Gefäßer-
weiterung
ED₅₀,
μMol/kg

Herzge-
schwindigkeit
ED₅₀,
μMol/kg

Berechnete
Plasmahalb-
wertszeit
t_{1/2}, Min.

Gefäßer-
weiterung
ED₅₀,
μMol/kg

Herzge-
schwindigkeit
ED₅₀,
μMol/kg

Verbg.
gemäß

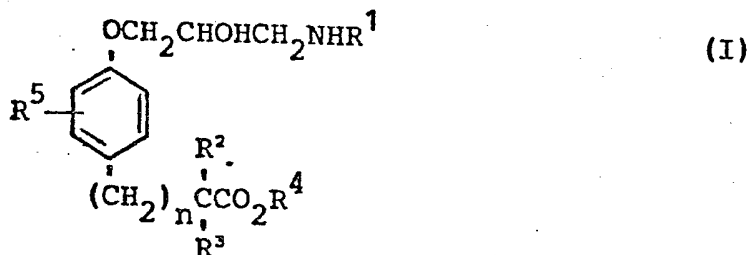
Bsp. 1	2,3	32,0	1,0	3,6	25,6	+ 2	(2)
Bsp. 2	4,7	51,2	1,0	2,1	12,0	+ 9	(9)
Bsp. 3	26,0	30,0	1,5	1,3	25,6	+ 18	(15)
Bsp. 4	3,0	51,8	1,7	1,1	2,3	+ 2	(2)
Bsp. 5	20,0	51,2	0,3	9,0	25,6	+ 10	(11)
Bsp. 6	1,7	12,8	3,5	0,9	6,4	+ 0	
Bsp. 7	1,8	51,0	3,3	1,5	6,4	+ 2	(2)
Bsp. 8	2,1	17,0	8,0	1,2	6,4	+ 0	
Bsp. 15	0,9	20,0	1,0	1,9	18,0	+ 0	
Bsp. 20	0,45	12,8	2,2	1,2	6,4	+ 4	(5)
Bsp. 21	0,8	52	0,9	2,05	6,4	+ 0	
Bsp. 22	2,0	52	0,9	0,6	0,8	+ 0	
Bsp. 23	1,8	52	1,8	*	*	+ *	
Bsp. 24	1,2	12,8	2,1	*	*	+ *	
Bsp. 25	0,6	12,8	0,9	2,1	6,4	+ 0	

* = nicht versucht

- = Berechnung nicht möglich

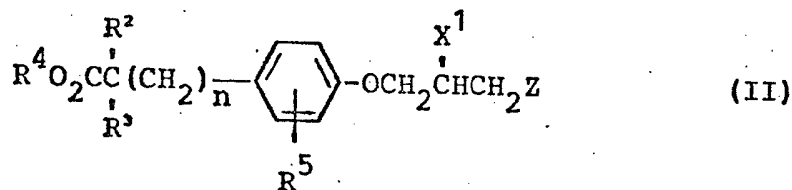
1 Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von para-substituierten 3-Phenoxy-1-alkylaminopropanolen-2 der allgemeinen Formel



- worin R^1 eine Isopropyl- oder Tertiärbutylgruppe bedeutet, R^2 und R^3 jeweils für sich Wasserstoffatome bedeuten, R^5 ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine niedermolekulare Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, eine niedermolekulare Alkenylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine niedermolekulare Alkoxygruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R^4 eine Alkylgruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxyalkylgruppe mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest, eine Aralkylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxyalkylgruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bedeutet und n 1 oder 2 ist, oder therapeutisch verträglicher Salze derselbe, gekennzeichnet dadurch, daß man

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



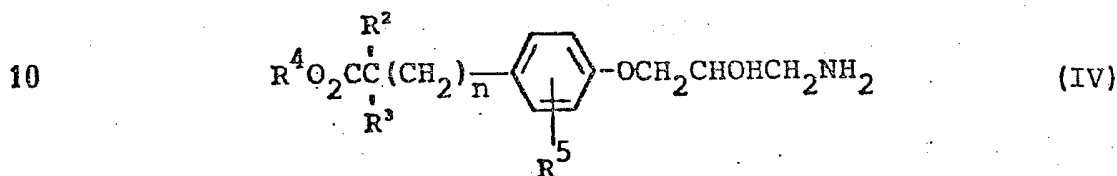
- worin R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben und X^1 eine Hydroxylgruppe und Z eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe bedeutet oder X^1 und Z zusammengekommen eine Epoxygruppe bilden, mit einem Amin

1 der allgemeinen Formel III



5 worin R^1 die obige Bedeutung hat, umgesetzt oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV

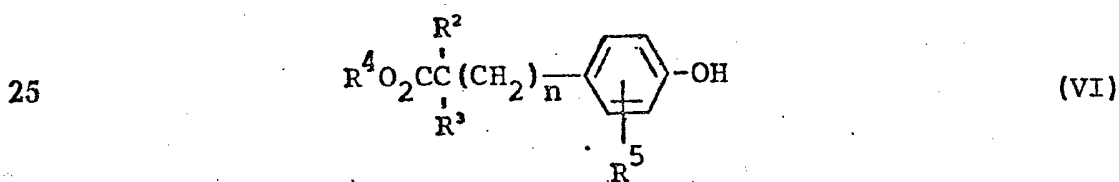


15 worin R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



20 worin R^1 und Z die obige Bedeutung haben, umgesetzt
oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



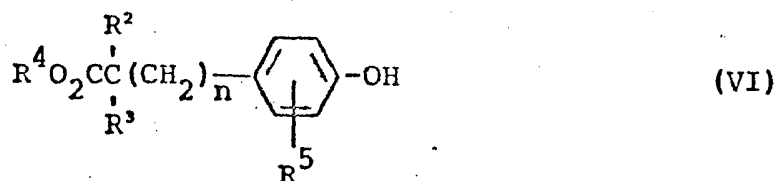
30 worin R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



35 worin R^1 und X^1 die obige Bedeutung haben, umgesetzt
oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI

1



5

worin R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII

10



worin R^1 die obige Bedeutung hat, umgesetzt oder

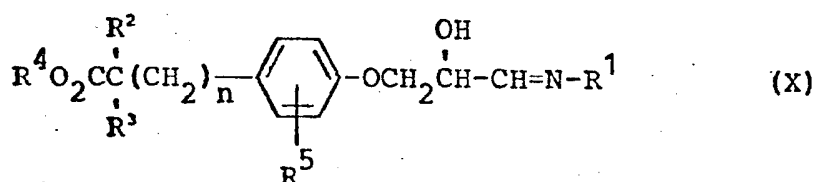
15

e) von einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben und die an dem Stickstoffatom der Aminogruppe und/oder an den Hydroxylgruppen einen abspaltbaren Rest besitzt, diesen Rest abspaltet oder

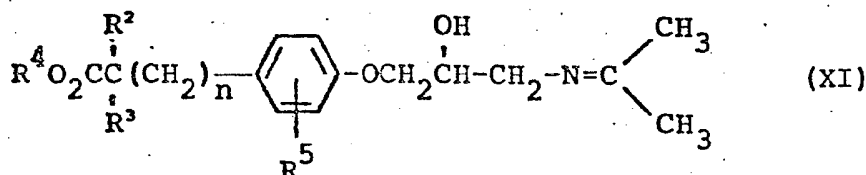
20

f) eine Schiff'sche Base der allgemeinen Formel X oder XI

25

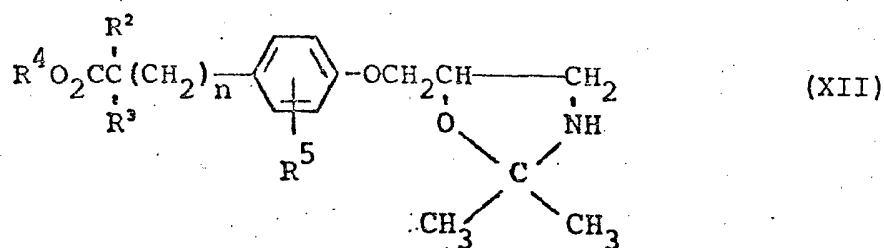


30



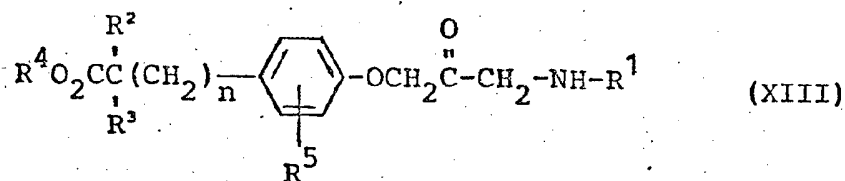
35

oder ein zyklisches Tautomer der Formel XII entsprechend der Verbindung der Formel XI



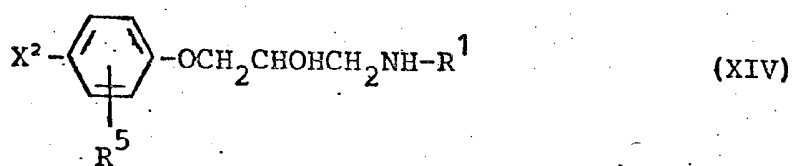
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben und wobei die Verbindungen XI und XII auch gleichzeitig vorliegen können, reduziert oder

10 g) in einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII

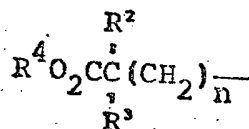


worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben, die Oxogruppe zu einer Hydroxylgruppe reduziert oder

20 h) in einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV

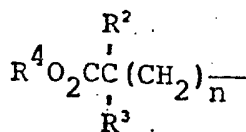


worin R^1 und R^5 die obige Bedeutung haben und X^2 ein in die Gruppe



35 umwandelbarer Rest ist, worin R^2 , R^3 , R^4 und n die obige Bedeutung haben, X^2 in die Gruppe

1

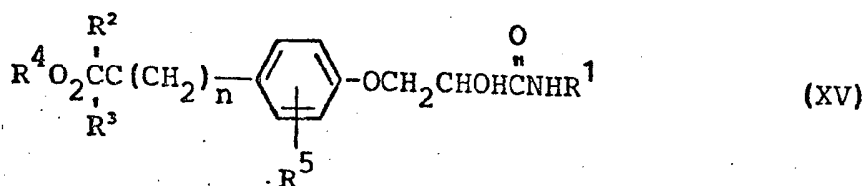


5

überführt oder

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel XV

10

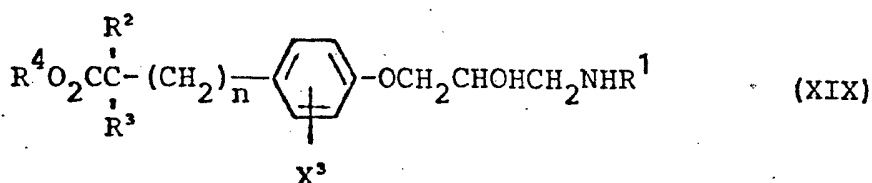


15

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben, reduziert oder

k) in einer Verbindung der allgemeinen Formel XIX

20

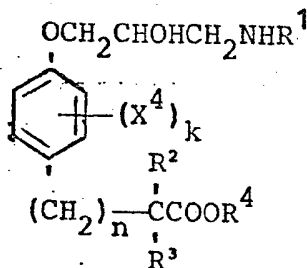


25

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und n die obige Bedeutung haben und X^3 ein in R^5 umwandelbarer Rest ist, R^3 in R^5 überführt oder

l) eine Verbindung der allgemeinen Formel

30



35

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und n die obige Bedeutung haben,

- 1 X^4 einen abspaltbaren Rest bedeutet und k eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, X^3 abspaltet und so Verbindungen, worin R^5 ein Wasserstoffatom bedeutet, gewinnt
- 5 und gegebenenfalls in den Verbindungen gemäß der Definition der Endprodukte Substituenten einführt, abspaltet oder umsetzt oder erhaltene Verbindungen in andere Endprodukte umwandelt und/oder erhaltene Isomerengemische in reine Isomeren auftrennt und/oder erhaltene Racemate
- 10 in optische Antipoden auftrennt und/oder erhaltene freie Basen in ihre therapeutisch verträglichen Salze überführt oder erhaltene Salze in ihre freien Basen überführt.
- 15 2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Ausgangsmaterialien verwendet, die zu einer der folgenden Verbindungen der Formel I oder deren therapeutisch verträglichen Salzen führen:
- 20 1. Methyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
2. Äthyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
3. Methyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-3-methoxyphenyl7-propanoat
- 25 4. Propyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
5. 2-Methoxyäthyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
- 30 6. Äthyl-4-/2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-butanoat
7. 2-Methoxyäthyl-4-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-butanoat
8. Isopropyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
- 35 9. Äthyl-4-/3-brom-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-butanoat

- 1 10. Äthyl-3-/3-chlor-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-
phenyl7-propanoat
11. Äthyl-3-/3-fluor-4-(2-hydroxy-3-tert-butylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
- 5 12. 2-Phenyläthyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
13. Phenyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
14. Äthyl-3-/3-brom-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
- 10 15. Äthyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-3-methoxyphenyl7-propanoat
16. Äthyl-3-/3-äthoxy-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat
- 15 17. Isopropyl-3-/4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-3-methoxyphenyl7-propanoat
18. Äthyl-3-/3-fluor-4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenyl7-propanoat

20

25

30

35