



Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

202 548

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D231/56
C 07 D209/32
C 07 D235/26
C 07 D241/36

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2422 207
(31) P3131146.6

(22) 03.08.82
(32) 06.08.81

(44) 21.09.83
(33) DE

- (71) siehe (73)
(72) WIEDEMANN, FRITZ, DR.-PHIL.; MICHEL, HELMUT; WECKERLE, WOLFGANG, DR. RER. NAT.;
ROESCH, EGON, DR. MED.; DE;
STEIN, KLAUS, DR. RER. NAT. MED.; DE;
(73) BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, MANNHEIM, DE
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 61214/18/37 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN HETEROARYLOXYPROPANOLAMINEN

(57) Die neuen Heteroaryloxypropanolamine der allgemeinen Formel I, in welcher A eine bi- oder tricyclischen heteroaromatischen Rest, der gegebenenfalls teilweise hydriert ist, X eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, R₁, R₂ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Niederalkyl oder Benzyl, R₃, R₄, R₅ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Niederalkyl, Benzyl, Formyl, Niederalkanoyl, Cyan, Hydroxymethyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl und die zweibindigen Substituenten Sauerstoff oder Schwefel R₆, R₇, R₈ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Niederalkyl, Nitro, Amino, Niederalkylmercapto, Niederalkoxy, oder R₆ und R₇ gemeinsam eine gegebenenfalls ungesättigte Trimethylenkette bedeuten, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze haben cardiotone und/oder β -rezeptorenblockierende Wirkungen und können daher zur Behandlung und Prophylaxe von Herz- und Kreislauferkrankungen verwendet werden. Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, werden beschrieben. Formel I

242220 7 -1-

Berlin, den 27.1.1983
AP C 07 D/242 220/7
61 214/18

Verfahren zur Herstellung von Heteroaryloxypropanolaminen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Heteroaryloxypropanolaminen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere cardiotoner und/oder β -rezeptorenblockierender Wirkung.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel zur Bekämpfung und Prophylaxe von Herz- und Kreislaufkrankungen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus den DE-OS 2 819 629 und 2 844 497 sind ähnliche Verbindungen mit ähnlicher Wirkungsweise bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit verbesserter cardiotoner und/oder β -rezeptorenblockierender Wirkung für die Behandlung von Herz- und Kreislaufkrankungen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Heteroaryloxypropanolamine mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue Heteroaryloxypropanolamine der allgemeinen Formel I

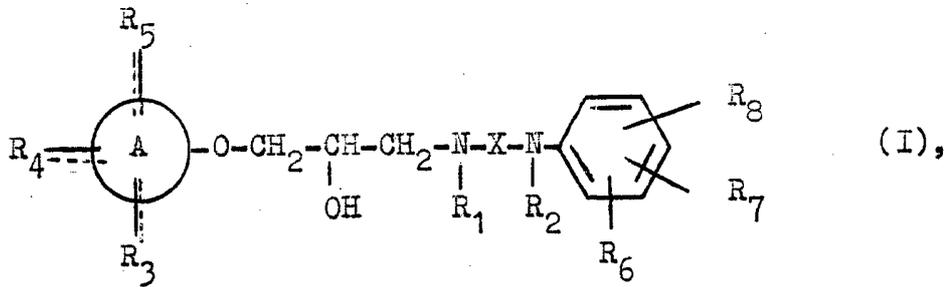
242220 7

-1a-

27.1.1983

AP C 07 D/242 220/7

61 214/18



in welcher

- A einen bi- oder tricyclischen heteroaromatischen Rest,
der gegebenenfalls teilweise hydriert ist,
- X eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit
2 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- R₁, R₂ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff,
Niederalkyl oder Benzyl,

R_3 , R_4 , R_5 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Niederalkyl, Benzyl, Formyl, Niederalkanoyl, Cyan, Hydroxymethyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl und die zweibindigen Substituenten Sauerstoff oder Schwefel,

R_6 , R_7 , R_8 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Niederalkyl, Nitro, Amino, Niederalkylmercapto, Niederalkoxy, oder R_6 und R_7 gemeinsam eine gegebenenfalls ungesättigte Trimethylenkette

bedeuten,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze.

Da diese Verbindungen der Formel I asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen, sind ferner Gegenstand der Erfindung die optisch aktiven Formen und racemischen Gemische dieser Verbindungen.

Im Sinne der Anmeldung gelten in der allgemeinen Formel I als bi- und tricyclische heteroaromatische Reste A beispielsweise Indol, Indolizin, Isoindol, Benzotriazol, Indazol, Purin, Chinolizin, Isochinolin, Chinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, Carbolin, Carbazol, Acridin, Phenazin, Benzimidazol, vorzugsweise Indol, Benzimidazol, Indazol, Benzotriazol, Carbazol, als teilweise hydrierter heteroaromatischer Rest beispielsweise Indolin, Isoindolin, Pyrrolin, Imidazolin, vorzugsweise Indolin, Benzthiadiazol.

Die unterbrochenen Linien zwischen den Resten R_3 , R_4 , und R_5 einerseits und dem Ring A der allgemeinen Formeln, I, II, IV und VI andererseits bedeuten jeweils die zweite Bindung, wenn R_3 , R_4 oder R_5 einen der zweibindigen Substituenten Sauerstoff oder Schwefel darstellen.

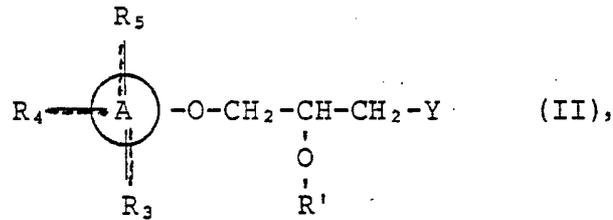
Unter einer Niederalkylgruppe der Reste R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , oder R_8 oder dem Niederalkylteil von Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkoxy und Niederalkylmercapto sind geradkettige oder verzweigte Gruppen von 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wie zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl. Besonders bevorzugt sind Methyl und Ethyl.

Unter einer Alkylenkette des Restes X sind geradkettige oder verzweigte Ketten mit 2 bis 6, vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Besonders bevorzugt sind die Ethylen- und die Trimethylen-Gruppe.

Unter Halogen wird im Sinne der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Jod verstanden, insbesondere Fluor, Chlor und Brom.

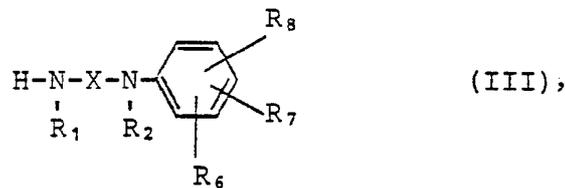
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I. Die Verbindungen werden erhalten, indem man in an sich bekannter Weise entweder

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in welcher A, R₃, R₄, R₅ die oben genannten Bedeutungen haben, R' Wasserstoff oder eine Schutzgruppe, Y eine reaktive Gruppe oder R' und Y gemeinsam einen Valenzstri bedeuten ,

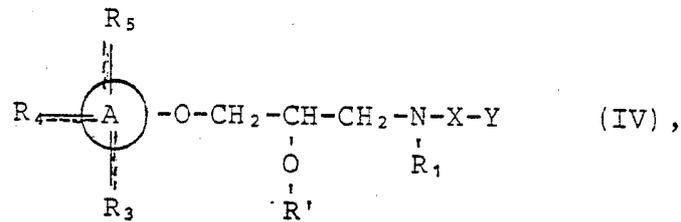
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



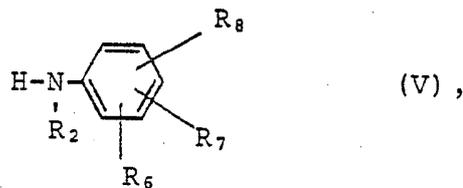
in welcher X, R₁, R₂, R₆, R₇, R₈ die oben genannten Bedeutungen haben,

umsetzt und ggf. eine Schutzgruppe R' durch Hydrolyse oder Hydrogenolyse abspaltet, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



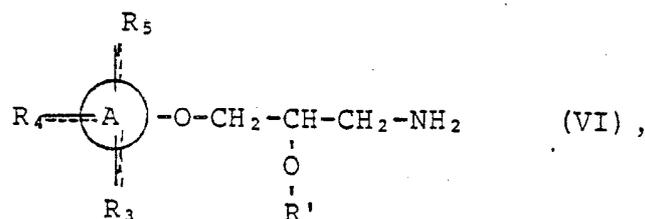
in welcher A, R₃, R₄, R₅, R₁ und X die oben genannten Bedeutungen haben, R' Wasserstoff oder eine Schutzgruppe und Y eine reaktive Gruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



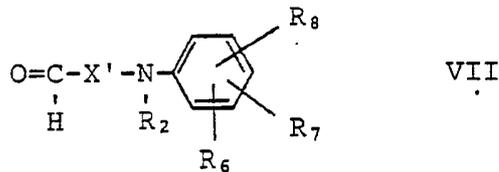
in welcher R₂, R₆, R₇, R₈, die oben genannten Bedeutungen haben, umgesetzt und ggf. eine Schutzgruppe R' abspaltet, oder

c) im Falle dass in der allgemeinen Formel I R₁ ein Wasserstoffatom und X eine Ethylen- oder Propylengruppe bedeutet,

eine Verbindung der allgemeinen Formel VI

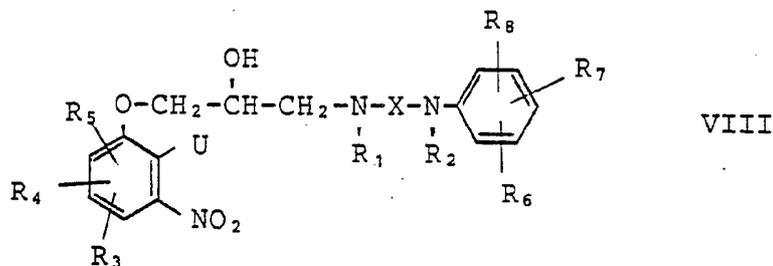


in welcher A, R₃, R₄, R₅ die angegebene Bedeutung haben und R' eine Schutzgruppe bedeutet, mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel VII



in welcher R₂, R₆, R₇, R₈ die angegebenen Bedeutungen haben und X' eine Methylen- oder eine Ethylengruppe darstellt, reagieren lässt und anschliessend die dabei gebildete Schiffsche Base reduziert und eine Schutzgruppe R' abspaltet, oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



in der R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ sowie X die oben angegebenen Bedeutungen haben und U die Nitrogruppe oder eine Alkoxy-carbonylmethylgruppe darstellt, reduziert oder eine Nitrogruppe durch ein Alkylamin substituiert und anschliessend reduziert, wobei das so gebildete Zwischenprodukt unter sauren Bedingungen oder durch Umsetzung mit Acetylendicarbonsäure, salpetriger Säure bzw. organischen Salpetrigsäureestern, Ameisensäure bzw. Essigsäure oder einem Kohlensäurederivat in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt wird,

und anschliessend Verbindungen der allgemeinen Formel I gegebenenfalls in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umwandelt und gewuenschtenfalls die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre pharmakologisch vertraeglichen Salze ueberfuehrt.

Reaktionen nach Verfahren a) werden in der Regel ohne Loesungsmittel durch Schmelzen der Reaktionspartner und anschliessende Umsetzung bei Zimmertemperatur durchgefuehrt. Man kann jedoch auch in Loesungsmitteln wie Dimethylformamid, Alkoholen, wie z.B. Ethanol oder Glykolethern arbeiten. Die Reaktionstemperaturen liegen dann bei 20 - 80°C.

Die Umsetzungen nach Verfahren b) werden unter allgemeinen ueblichen Bedingungen einer Alkylierung durchgefuehrt. Die reaktive Gruppe bei Verbindungen der allgemeinen Formel IV bedeutet bevorzugt einen Halogenrest oder einen Sulfonsaeureester. Die Alkylierungen werden in der Regel in polaren Loesungsmitteln wie z.B. Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxyd durchgefuehrt.

Die Reaktion eines Amins der allgemeinen Formel VI mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel VII unter Wasserabspaltung wird ueblicherweise in Toluol als Loesungsmittel unter Saeurekatalyse durchgefuehrt, wobei insbesondere p-Toluolsulfonsaeure Verwendung findet. Das bei der Reaktion entstehende Wasser wird azeotrop abdestilliert. Die Reduktion der Schiffschens Base zu Verbindungen der allgemeinen Formel I fuehrt man in der Regel durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin durch. Man kann die Reduktion jedoch auch mit komplexen Hydriden wie Lithiumaluminiumhydrid ausfuehren.

- - - o - -

Die bei Verfahren d) verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel VIII werden unter denselben Reaktionsbedingungen wie bei Verfahren a) hergestellt. Die so erhaltenen Zwischenprodukte werden dann durch katalytische Hydrierung reduziert. Hierbei finden vor allem Edelmetallkatalysatoren, wie z.B. Palladium oder Platin Verwendung. Für den Fall, daß es sich bei der Verbindung der allgemeinen Formel I um ein Chinoxalinonderivat handelt, wird das entsprechende Phenylendiamin mit Acetylendicarbonsäure in Wasser bei einer Temperatur von 40-100°C zur Reaktion gebracht. Die entstandenen Isomeren werden durch fraktionierte Kristallisation oder Säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt. Für den Fall, daß es sich bei der Verbindung der allgemeinen Formel I um ein Benzotriazolenderivat handelt, setzt man das entsprechende Phenylendiaminderivat mit Natriumnitrit in wässriger Essigsäure bei 0-30°C um. Die Reaktion kann jedoch auch mit einem Niederalkylsalpetrissäureester in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt werden.

Für den Fall, daß es sich bei der Verbindung der allgemeinen Formel I um ein Benzimidazolenderivat handelt, läßt man das entsprechende Phenylendiamin mit Ameisensäure oder Essigsäure reagieren. Die Umsetzung wird in der Regel unter Rückflußbedingungen durchgeführt. Für den Fall, daß es sich bei der Verbindung der allgemeinen Formel I um ein Benzimidazolinonderivat handelt, wird das entsprechende Phenylendiaminderivat mit einem Kohlesäurederivat, wie z.B. Diethylcarbonat, Diphenylcarbonat, Harnstoff oder Phosgen umgesetzt. Als Lösungsmittel kann man z.B. Dimethylformamid, Toluol oder auch Wasser bei Temperaturen von 20-110°C verwenden. Für den Fall, daß es sich bei der Verbindung der allgemeinen Formel I um ein Indolenderivat handelt, wird die Hydrierung der entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel VIII unter sauren Bedingungen, z.B. in Gegenwart von Essigsäure

vorgenommen, wobei gleichzeitig ein Ringschluß zum gewünschten Indolderivat eintritt.

Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung von Schutzgruppen geschieht nach an sich ueblichen Methoden. Die Benzylschutzgruppe wird in Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren, wie z.B. Palladium oder Platin abhydriert. Die Tetrahydropyranyl- bzw. Acylschutzgruppe wird unter sauren Bedingungen abgespalten. Hierzu eignen sich Mineralsaeuren wie z.B. Salzsaeure oder Schwefelsaeure, aber auch Lewis-Saeuren, wie z.B. Bortrifluorid.

Als nachtraegliche Umwandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel I in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I kommt beispielsweise die Reduktion einer Nitro- in die Aminogruppe oder eines Carbonsaeureesterrestes in den Hydroxymethylrest infrage. Die Reduktion kann nach allgemein bekannten Methoden durchgefuehrt werden, z.B. durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin oder mit komplexen Metallhydriden wie Lithiumaluminiumhydrid in einem aprotischen Loesungsmittel wie z.B. Diethylether oder Tetrahydrofuran.

Die erfindungsgemaessen Verbindungen der Formel I koennen in Form eines racemischen Gemisches anfallen. Die Trennung des Racemats in die optisch aktiven Formen geschieht nach an sich bekannten Methoden ueber die diastereomeren Salze aktiver Saeuren, wie z.B. Weinsaeure, Aepfelsaeure oder Camphersulfonsaeure.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I fallen unter den Reaktionsbedingungen der beschriebenen Verfahren vorwiegend als Saeureadditionssalze an, z.B. als Hydrochloride, und koennen nach beschriebenen Methoden ohne weiteres in die freien Basen ueberge-
fuehrt werden.

Zur Uberfuehrung der Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre pharmakologisch unbedenklichen Salze setzt man diese, vorzugsweise in einem organischen Loesungsmittel, mit der aequivalenten Menge einer anorganischen oder organischen Saeure, z.B. Salzsaeure, Bromwasserstoff-
saeure, Phosphorsaeure, Schwefelsaeure, Essigsaeure, Citronensaeure, Maleinsaeure um.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharma-
zeutischen Traegersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Oel, wie z.B. Oliven-
oel, suspendiert oder geloest.

Die erfindungsgemaessen neuen Substanzen I und ihre Salze koennen in fluessiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektions-
medium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionsloesungen ueblichen Zusaetze wie Stabilisierungsmittel, Loesungsvermittler oder Puffer enthaelt. Derartige Zusaetze sind z.B. Tartrat- und Citratpuffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylen-
diamintetraessigsaeure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie fluessiges Polyethylen-
oxyd) zur Viskositaetsregulierung. Feste Traegerstoffe sind z.B. Staerke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsaeuren, hochmolekulare Fettsaeuren (wie Stearinsaeure), Gelatine, Agar-Agar,

Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Fuer orale Applikation geeignete Zubereitungen koennen gewuenschtenfalls Geschmacks- und Suesstoffe enthalten.

Die beim Menschen anzuwendende Dosis hängt ab von Alter, Gewicht und Allgemeinbefinden des Patienten, der Schwere der Erkrankung, der Natur gleichzeitiger sonstiger Behandlungen, der Einnahme-Häufigkeit und der Natur der beabsichtigten Wirkung. Gewöhnlich beträgt die Tagesdosis der aktiven Substanz 0.1 bis 50 mg pro /kg Körpergewicht. Normalerweise sollten 0.5 bis 40 mg, vorzugsweise 1.0 bis 20 mg/kg/Tag in einer oder mehreren Einzeldosen ausreichen, um die gewünschte Besserung zu erreichen.

242220 7

-12-

27.1.1983

AP C 07 D/242 220/7

61 214/18

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Anmeldung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden:

1-(6-Hydroxymethylindol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)-ethylamino]-propan-2-ol

1-(6-Methoxycarbonylindol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)-ethylamino]-propan-2-ol

1-(2-Cyanindol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)-ethylamino]-propan-2-ol

1-(Indazol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dichlorphenylamino)-ethylamino]-propan-2-ol

1-(Indazol-7-yloxy)-3-[2-(2,6-dimethylphenylamino)-ethylamino]-propan-2-ol

1-(6-Methylindazol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)-ethylamino]-propan-2-ol

1-(2-Methylbenzimidazol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)-ethylamino]-propan-2-ol

1-(7-Methylbenzimidazol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)-ethylamino]-propan-2-ol

1-(1.3-Dimethyl-benzimidazolin-2-on-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)-ethylamino]-propan-2-ol

1-(7-Methylbenzotriazol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)-ethylamino]-propan-2-ol

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

L4 L L L U /

Beispiel 1

1-(Indazol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]-propan-2-ol

6.8 g 1-(2-Benzylindazol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol werden in 100 ml Methanol und 10 ml conc. Salzsäure über 0.9 g 10proz. Palladium-Kohle hydriert. Nach Absaugen wird eingeeengt, in Wasser gelöst, mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Methylchlorid extrahiert. Die organische Phase wird eingeeengt, mit Ether verrieben und abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus Essigester erhält man 3.9 g der Titelverbindung vom Schmp. 127-128°C (72 % d.Th.).

Das 1-(2-Benzylindazol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol wird auf folgende Weise hergestellt:

Beispiel 1 a

6.2 g 2-Benzyl-4-(2.3-epoxypropoxy)indazol und 7.2 g 2-(2.6-Dimethylphenylamino)ethylamin werden 20 Stunden bei 70°C gerührt. Man löst in Methylchlorid und reinigt chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit dem Laufmittel Methylchlorid/Methanol (ammoniakgesättigt) 20:1. Nach dem Eindampfen werden 6.8 g als viskoses Öl erhalten (69 % d.Th.).

Beispiel 1 b

In analoger Weise wie für Beispiel 1 angegeben erhält man 1-(Indazol-4-yloxy)-3-[N-methyl-2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]-propan-2-ol

39 % d. Th. farblose Kristalle, Fp. 120-121°C (Propanol-2) aus 1-(2-Benzylindazol-4-yloxy)-3-[N-methyl-2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol durch Hydrogenolyse der Benzylgruppe.

Die verwendete Ausgangsverbindung wird aus

L4 L L L U / - 17 -

2-Benzyl-4-(2.3-epoxypropoxy)-indazol durch Umsetzung mit N-Methyl-2-(2.6-dimethylphenylamino)-ethylamin (Kp 0.05 93-95°C, Benzoat Fp. 145-146°C), 22 Stunden 70°C mit 76 % d. Th. als braeunliches Oel erhalten.

Beispiel 1 c

In analoger Weise wie fuer Beispiel 1 a angegeben erhaelt man 1-(Carbazol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)-ethylamino]propan-2-ol

52 % d. Th., Benzoat: farblose Kristalle, Fp. 162-163°C (Essigester), durch Umsetzung von 4-(2.3-Epoxypropoxy)-carbazol mit 2-(2.6-Dimethylphenylamino)-ethylamin.

Beispiel 2

1-(Indol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol-dihydrogencarbonat

4,7 g 1-(Indol-4-yloxy)-2.3-epoxypropan werden in 100 ml Methanol und 8.2 g 2-(2.6-Dimethylphenylamino)ethylamin geloesst und 4 d bei Raumtemperatur stehen lassen. Nach Entfernen des Loesungsmittels nimmt man in Wasser und Essigester auf, versetzt mit CO₂ und saugt die Kristalle ab. Es verbleiben nach Trocknen 5,0 g der Titelverbindung vom Schmp. 99-110°C (50 % d.Th.).

242220 /

In analoger Weise, wie in Beispiel 2 beschrieben, erhaelt man:

Bez.	Ausb. %	Schmp. °C Loesungsm.
a) 1-(Oxindol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol-benzoat aus 1-(Oxindol-4-yloxy)-2,3-epoxypropan und 2-(2.6-Dimethylphenylamino)ethylamin	11	190 (Propanol-2)
b) 1-(6-Methylindol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol-benzoat aus 1-(6-Methylindol-4-yloxy)-2.3-epoxypropan und 2-(2.6-Dimethylphenylamino)ethylamin	15	97-99 (Essigester/ Ligroin)
c) 1-(2-Ethoxycarbonylindol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol aus 1-(2-Ethoxycarbonylindol-4-yloxy)-2.3-epoxypropan und 2-(2.6-Dimethylphenylamino)ethylamin	42	121-123 (Essigester)
d) 1-(3-Cyanindol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol-benzoat aus 1-(3-Cyanindol-4-yloxy)-2.3-epoxypropan und 2-(2.6.-Dimethylphenylamino)ethylamin	41	150-152 (Essigester)

Fortsetzung

Bez.	% Ausb.	Schmp. °C Lösungsm.
e) 1-(1-Formylindolin-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol aus 1-(1-Formylindolin-4-yloxy)-2.3-epoxypropan und 2-(2.6-Dimethylphenylamino)ethylamin	27	110 - 112°C (Essigester)

Beispiel 3

1-(2-Hydroxymethylindol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol-cyclamat

Zu einer Suspension von 1,2 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml abs. Tetrahydrofuran tropft man eine Lösung von 2,7 g 1-(2-Ethoxycarbonylindol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol (s. Beisp. 2 c) in 25 ml abs. Tetrahydrofuran, rührt 3 h bei Raumtemperatur nach, zersetzt unter Kühlung mit Natriumchlorid-Lösung, filtriert und engt im Vacuum ein. Die Rohbase wird in Propanol-2 gelöst, mit der berechneten Menge N-Cyclohexylsulfaminsäure versetzt und vom ausgefallenen Salz abgesaugt. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Essigester erhält man 1,5 g der Titelverbindung vom Schmp. 98°C (42% d.Th.).

Beispiel 4

1-(Oxindol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]-
propan-2-ol-benzoat

11,3 g [2-(2.3-Epoxypropoxy)-6-nitrophenyl]essigsaeure-
ethylester (P 29058762) und 13,1 g 2-(2.6-Dimethylphenylamino)ethyl-
amin (0,08 mol) werden in 100 ml Methanol 2 d bei Raumtemperatur
stehen gelassen. Dann gibt man 100 ml Essigsaeure und 1 g 10proz.
Palladiumkohle zu und hydriert bei 1 bar Wasserstoffdruck. Nach
Absaugen des Katalysators wird im Vakuum abdestilliert und der
verbleibende Rueckstand in Wasser geloest. Durch Zugabe von Ka-
liumcarbonatloesung wird die Base ausgefaellt und mit Essigester
extrahiert. Nach Trocknen ueber Natriumsulfat und Einengen der
organischen Phase verbleiben 7,2 g Rohprodukt. Durch Loesen in
Propanol-2 und Zugabe der berechneten Menge Benzoesaure erhaelt
man 4,3 g der Titelverbindung vom Schmp. 191°C, (21 % d.Th.).

Beispiel 5

1-(Benzimidazol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethyl-
amino]propan-2-ol-dihydrochlorid

Eine Loesung von 21,5 g 2,3-Diamino-1-(2-hydroxy-3-[2-(2.6-
dimethylphenylamino)ethylamino]propoxy)benzol-trihydrochlorid
in 150 ml Ameisensaure wird 6 Stunden unter Rueckfluss gekocht.
Nach Einengen in vacuo wird der Rueckstand in 200 ml 2 N Salz-
saure aufgenommen, 4 Stunden unter Rueckfluss gekocht, mit
Aktivkohle versetzt und heiss filtriert. Das Filtrat wird zur
Trockene eingengt und der Rueckstand aus *Ethanol / Ether*
umkristallisiert. Ausbeute: 3,5 g (17,4% d.Th.), Fp. 128-131°C

Beispiel 6

1-(3-Methylbenzimidazol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)-ethylamino]propan-2-ol dihydrochlorid

Analog zum vorangehenden Beispiel erhaelt man durch Reaktion von 3-Amino-2-methylamino-1-(2-hydroxy-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)-ethylamino]propoxy)benzol-trihydrochlorid mit Ameisensaure die Titelverbindung. Ausbeute: 2,1 g (14 % d.Th) Fp.94-96°C. (Ethanol/Ether)

Beispiel 7

1-(Benzimidazolinon-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)-ethylamino]propan-2-ol-hydrochlorid

In eine Loesung von 21,5 g 2,3-Diamino-1-(2-hydroxy-3-[2(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propoxy)benzol-trihydrochlorid in 400 ml Wasser wird waehrend 45 min unter Kuehlung (Innentemperatur 20-25°) Phosgen eingeleitet. Nach Spuelen mit Stickstoff wird der waessrige Ueberstand abdekantiert und der Niederschlag aus Ethanol/Methanol (1:1) unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausbeute: 6,6 g (35 % d.Th.), Fp. 248-250 °C.

In analoger Weise erhaelt man aus den entsprechend substitu-
ierten Phenylendiaminen und Phosgen

Bez.	% Ausb.	Schmp. °C. Loesungsm.
<p>a) 1-(3-Methylbenzimidazolion-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenyl-amino) ethylamino]propan -2-ol</p> <p>aus 3-Amino-2-methylamino-1-(2-hydroxy-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino) ethylamino]propoxy) benzol-tri-hydrochlorid.</p>	11	179-180 (Methanol)
<p>b) 1-(7-Methylbenzimidazolion-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenyl-amino) ethylamino]propan-2-ol dihydrochlorid</p> <p>aus 2,3-Diamino-1-(2-hydroxy-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino) ethylamino]propoxy)-4-methylbenzol-tetrahydrochlorid</p>	19	240-242 (Methanol)

Beispiel 8

1-(Benzotriazol-4-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol-dihydrochlorid

Zu einer gekuehlten (0°) Loesung von 9,1 g 2.3-Diamino-1-(2-hydroxy-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propoxy)benzol-trihydrochlorid in 12 ml Wasser und 4,6 ml Eisessig werden 1,38 g Natriumnitrit, geloest in 2,2 ml Wasser, gegeben. Nach 2-stuendigem Ruehren bei Raumtemperatur wird zur Trockene eingeeengt, der Rueckstand in Chloroform aufgenommen und die Loesung mit 1 M Salzsaeure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rueckstand wird aus Ethanol-Essigester unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausbeute: 2,2 g (26 % d.Th.), Fp. 230-232°C.

Beispiel 9

1-(3-Methyl-2-chinoxalinon-5-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol-dihydrochlorid

und

1-(3-Methyl-2-chinoxalinon-8-yloxy)-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol-dihydrochlorid

Zu einer heissen Loesung von 45,4 g 2.3-Diamino-1-(2-hydroxy-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propoxy)benzol-trihydrochlorid in 150 ml Wasser wird eine Loesung von 11,4 g Acetylendicarbonsaure in 125 ml Wasser gegeben. Nach Stehen ueber Nacht bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt und die Isomeren durch fraktionierte Kristallisation aus Ethanol getrennt. Ausbeute des 5-substituierten Chinoxalinons 1,6 g (6,8 % d.Th.), Fp. 145-148°C.

Ausbeute an 8-substituiertem Chinoxalinon 1,08g (4,6 % d.Th.)
Fp. 180-183°C.

Die als Ausgangsmaterial zur Herstellung der vorstehenden Verbindungen eingesetzten Diamine werden folgendermassen erhalten:

25,4 g N-Benzyl-2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamin und 24,2 g 2,3-Dinitro-1-(2.3-epoxypropoxy)benzol werden in 300 ml Ethanol 4 Stunden unter Rueckfluss gekocht. Die Reaktionsloesung wird mit 300 ml Ethanol verduennt und bei 50°C und 30 bar Wasserstoff-Druck ueber 7 g 10proz. Palladium/Aktivkohle hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, saeuert mit 2 N Salzsaeure an und erhaelt nach Einengen das amorphe 2,3-Diamino-1-<2-hydroxy-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propoxy>-benzol-trihydrochlorid, das als Vorstufe fuer die Beispiele Nr. 5, 7, 8 und 9 dient.

In analoger Weise erhaelt man 3-Amino-2-methylamino-1-<2-hydroxy-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propoxy>-benzol-trihydrochlorid als Ausgangssubstanz fuer die Beispiele Nr. 6 und 7 a, jedoch wird vor der katalytischen Hydrierung in vorstehendem Beispiel die ortho-staendige Nitrogruppe durch Methylamin (40proz. waessr. Methylamin-Loesung, 2 Stunden bei 60°C) ausgetauscht,

sowie

2,3-Diamino-1-(2-hydroxy-3-[2-(2.6-dimethylphenylamino)ethylamino]propoxy)-4-methylbenzol-tetrahydrochlorid als Vorstufe fuer Beispiel Nr. 7 b aus 2,3-Dinitro-1-(2,3-epoxypropoxy)-4-methylbenzol und N-Benzyl-2-(2,6-dimethylphenylamino)ethylamin.

Beispiel 10

In analoger Weise wie im Beispiel 1 beschrieben erhaelt man aus 2-Benzyl-4-(2,3-epoxypropoxy)indazol und dem angegebenen, entsprechend substituierten 2-(phenylamino)ethylamin und anschliessender hydrogenolytischer Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe die folgenden Verbindungen:

Bezeichnung	Ausb. %	Schmp. ° Lsgm
a) 1-(Indazol-4-yloxy)-3-[2-(phenylamino)ethylamino]propan-2-ol <u>aus</u> 2-(Phenylamino)ethylamin	53	134-135 (Essiges)
b) 1-(Indazol-4-yloxy)-3-[2-(4-methoxyphenylamino)ethylamino]propan-2-ol Oxalat <u>aus</u> 2-(4-Methoxyphenylamino)ethylamin	7	163-166 (Ethanol-f)
c) 1-(Indazol-4-yloxy)-3-[2-(3-aminophenylamino)ethylamino]propan-2-ol <u>aus</u> 2-(3-Aminophenylamino)ethylamin	43	129-132 (Propanol-
d) 1-(Indazol-4-yloxy)-3-[2-(2-methylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol <u>aus</u> 2-(2-Methylphenylamino)ethylamin	44	131-132 (Ethanol-f)
e) 1-(Indazol-4-yloxy)-3-[2-(indanyl-4-amino)ethylamino]propan-2-ol <u>aus</u> 2-(Indanyl-4-amino)ethylamin	53	120-121 (Essigest)

Bezeichnung	Ausb. %	Schmp. °C Lsgm
f) 1-(Indazol-4-yloxy)-3-[3-(2,6-dimethylphenylamino)propylamino]-propan-2-ol <u>aus</u> 3-(2,6-Dimethylphenylamino)-propylamin	54	160-162 (Essigester)
g) 1-(Indazol-5-yloxy)-3-[2(2,6-dimethylphenylamino)ethylamino]-propan-2-ol Hydrogenfumarat <u>aus</u> 2-Benzyl-5-(2,3-epoxypropoxy)indazol und 2-(2,6-Dimethylphenylamino)ethylamin	48	168-169 (Ethanol)
h) 1-(7-Methylindazol-4-yloxy)-3-[2-(2,6-dimethylphenylamino)ethylamino]propan-2-ol Hydrogenfumarat <u>aus</u> 2-Benzyl-4-(2,3-epoxypropoxy)-7-methylindazol und 2-(2,6-Dimethylphenylamino)ethylamin	53	182-184 (Ethanol)

Beispiel 11

In analoger Weise wie für Beispiel 1 angegeben erhält man:

Bezeichnung	Ausb. %	Schmp. °C Lsgm
a) 1-(2-Methylindazol-4-yloxy)- 3-[2-(2,6-dimethylphenylamino)- ethylamino]propan-2-ol Fumarat <u>aus</u> 4-(2,3-Epoxypropoxy)-2-methyl- indazol und 2-(2,6-Dimethyl- phenylamino) ethylamin	16	186-187 (Ethanol)
b) 1-(3-Methylbenztriazol-4-yloxy)- 3-[2-(2,6-dimethylphenylamino)- ethylamino]propan-2-ol Hydrochlorid <u>aus</u> 4-(2,3-Epoxypropoxy)-3-methyl- benztriazol und 2-(2,6-Dimethyl phenylamino) ethylamin	14	118-120 (Ethanol)
c) 1-(2,1,3-Benzthiadiazol-4-yloxy)- 3-[2-(2,6-dimethylphenylamino)- ethylamino]propan-2-ol <u>aus</u> 4-(2,3-Epoxypropoxy) benz-2,1,3- thiadiazol und 2-(2,6-Dimethylphenyl- amino) ethylamin	29	102-104 (Ether)

Beispiel 12

1-(Indazol-4-yloxy)-3-[2-(2-chlorphenylamino)ethylamino]propan-2-ol

7.8 g (175 mmol) 1-[1-(Tetrahydropyran-2-yl)indazol-4-yloxy]-3-[2-(2-chlorphenylamino)ethylamino]propan-2-ol in 250 ml Ethanol werden mit Ionenaustauscher Amberlite CG 120 II (H⁺-Form) versetzt und 24 Stunden bei 25° geruehrt. Der Ionenaustauscher wird abgetrennt und gruendlich mit 2proz. Ammoniak in Methanol gewaschen. Die vereinigten Loesungen werden eingengt und der Rueckstand aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute: 3.6 g (57 % d.Th.), Fp. 129 - 130°C.

Die als Ausgangsmaterial fuer vorstehendes Beispiel eingeseetzte Verbindung wird folgendermaßen erhalten:

5.5 g (20 mmol) 4-(2,3-Epoxypropoxy)-1-(2-tetrahydropyranyl)indazol und 6.8 g (40 mmol) 2-(2-Chlorphenylamino)ethylamin werden unter gelindem Erwaermen innig vermischt und 24 Stunden bei 25°C belassen. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester-Methanol-Triethylamin (100:10:1) ergibt Einengen der entsprechenden Fraktionen das gewuenschte Additionsprodukt als farbloses, zaehes Oel; Ausbeute 7.8 g (88 % d.Th.).

In analoger Weise erhaelt man aus 4-(2,3-Epoxypropoxy)-1-(2-tetrahydropyranyl)indazol und dem entsprechend substituierten Phenylendiamin und Abspaltung der Schutzgruppe:

Bezeichnung	Ausb. %	Schmp. °C Lsgm
a) 1-(Indazol-4-yloxy)-3-[2-(2-methylmercaptophenylamino)ethylamino]propan-2-ol Fumarat <u>aus</u> 2-(2-Methylmercaptophenylamino)ethylamin	61	140-141 (Ethanol-Ester)
b) 1-(Indazol-4-yloxy)-3-[2-(3-nitrophenylamino)ethylamino]propan-2-ol <u>aus</u> 2-(3-Nitrophenylamino)ethylamin	57	148-150 (Essigester)
c) 1-(Indazol-4-yloxy)-3-[2-(4-chlor-2-methoxyphenylamino)ethylamino]propan-2-ol <u>aus</u> 2-(4-Chlor-2-methoxyphenylamino)ethylamin	65	145-146 (Essigester)

Beispiel 13

Es wurden Tabletten mit jeweils 10 mg

1-(Indazol-4-yloxy)-3- $\bar{\text{L}}$ -2-(2,6-dimethyl-phenyl-
amino)ethylamino $\bar{\text{L}}$ propan-2-ol

gemäß folgender Rezeptur hergestellt:

1(Indazol-4-yloxy)-3- $\bar{\text{L}}$ -2-(2,6-dimethyl-phenyl- amino)ethylamino $\bar{\text{L}}$ propan-2-ol	10 g
Lactose	80 g
Stärke	29 g
Magnesiumstearat	1 g

Vorstehende Verbindung wurde fein pulverisiert und mit Lactose und Stärke vermischt. Das Gemisch wurde in herkömmlicher Weise granuliert. Magnesiumstearat wurde zu dem Granulat gegeben und das Gemisch zu 1000 Tabletten mit einem Einzelgewicht von 0.12 g verpreßt.

VersuchsprotokollBeschreibung der Methode für die Prüfung der Substanzen auf
cardiotone Wirkung

Für die Untersuchung standen Bastard-Hunde beiderlei Geschlechts zur Verfügung, denen in einer vorbereitenden Operation unter aseptischen Bedingungen Katheter in die A. und V. femoralis sowie durch das Myocard in den linken Ventrikel implantiert worden waren. Frühestens 10 Tage nach dieser Operation, wenn die Tiere sich wieder in einem klinisch gesunden Zustand befanden, wurden die Versuche begonnen.

Während des Versuches, in dem die Tiere in einem wachen Zustand waren, wurde fortlaufend der arterielle Blutdruck über den Katheter und einen elektromechanischen Druckwandler aufgenommen. Darüber hinaus wurde mittels eines Tipmanometers (Fa. Miller), das in den Ventrikelkatheter eingeführt und bis zum Herzen vorgeschoben wurde, der Druck im linken Ventrikel fortlaufend gemessen und daraus die Differentiation nach der Zeit (dp/dt) bestimmt. Die Herzfrequenz wurde durch Auszählen der Herzaktion bei schnellem Papiervorschub zu bestimmten Meßzeitpunkten errechnet.

Zu Beginn des Versuches wurde den Tieren eine Dosis von 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Isoprenalin intravenös injiziert und der Effekt auf die Druckerhöhungsgeschwindigkeit registriert. Nach Abklingen dieser Testinjektion wurden die Prüfsubstanzen in steigender Dosierung im Abstand von 10 min intravenös injiziert und wiederum die Wirkung in den einzelnen Dosisstufen bestimmt.

Zur Charakterisierung der Wirkung wurden 2 Kriterien errechnet:

1. Beurteilung des erreichbaren Wirkungsmaximums im Vergleich zu Isoprenalin. Hierbei wurde die maximal erreichbare Wirkung der Prüfsubstanz ins Verhältnis zur Testwirkung

242220 7 -28a-

27.1.1983

AP C 07 D/242 220/7

61 214/18

des Isoprenalins gesetzt. Je höher der entsprechende Wert, desto stärker ist die Wirkung.

2. Aus dem Logarithmus der injizierten Dosen und der Wirkung nach der Injektion wurde die Dosis bestimmt, die die Hälfte des maximalen Effektes bewirkt (ED_{50}). Sie wird angegeben in $\mu\text{g}/\text{kg}$. Je niedriger dieser Wert, desto wirksamer ist eine Substanz.

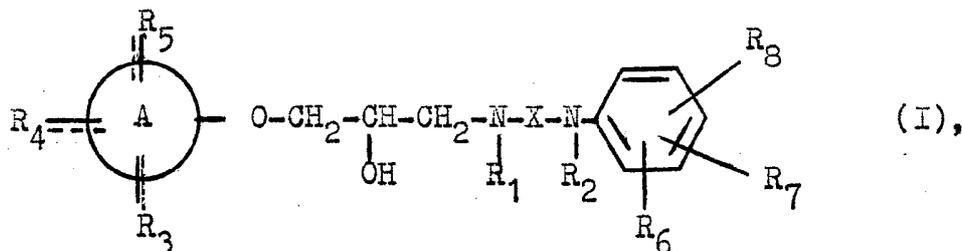
Die in der Tabelle angegebenen Werte stellen Mittelwerte aus zwei bis vier Einzelversuchen dar.

Vergleichende Untersuchung verschiedener Verbindungen auf cardiotone Wirkung nach i.v. Gabe (Methodenbeschreibung siehe Text)

Bsp.Nr.	ED_{50} ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	dp/dt (%) von 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Isoprenalin i.v.
1	2.2	87
1q	2.0	66
1i	4.2	110
1h	4.9	83
2	3.2	85
2e	4.2	87
8	3.5	100

Erfindungsanspruch

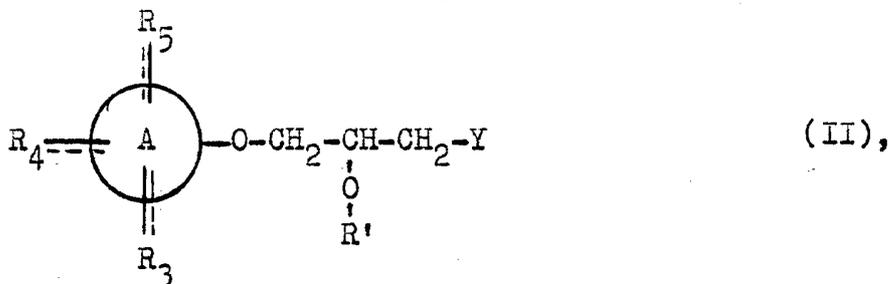
1. Verfahren zur Herstellung von Heteroaryloxypropanolaminen der allgemeinen Formel I



in welcher

- A einen bi- oder tricyclischen heteroaromatischen Rest, der gegebenenfalls teilweise hydriert ist,
- X eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- R_1 , R_2 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Niederalkyl oder Benzyl,
- R_3 , R_4 , R_5 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Niederalkyl, Benzyl, Formyl, Niederalkanoyl, Cyan, Hydroxymethyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl und die zweibindigen Substituenten Sauerstoff oder Schwefel,
- R_6 , R_7 , R_8 gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Niederalkyl, Nitro, Amino, Niederalkylmercapto, Niederalkoxy, oder R_6 und R_7 gemeinsam eine gegebenenfalls ungesättigte Trimethylenkette bedeuten,
- sowie deren pharmakologisch verträglichen Salzen, gekennzeichnet dadurch, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



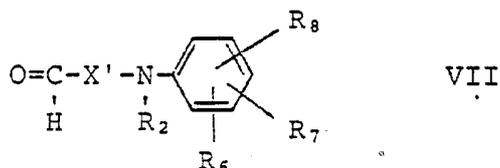
in welcher A, R₃, R₄, R₅ die oben genannten Bedeutungen haben, R' Wasserstoff oder eine Schutzgruppe, Y eine reaktive Gruppe oder R' und Y gemeinsam einen Valenzstrich bedeuten
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in welcher X, R₁, R₂, R₆, R₇, R₈, die oben genannten Bedeutungen haben,
umsetzt und ggf. eine Schutzgruppe R' durch Hydrolyse oder Hydrogenolyse abspaltet, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV

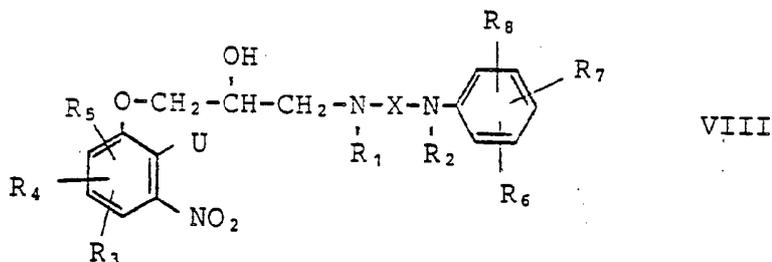
in welcher A, R₃, R₄, R₅ die angegebene Bedeutung haben und R' eine Schutzgruppe bedeutet, mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel VII



in welcher R₂, R₆, R₇, R₈ die angegebenen Bedeutungen haben und X' eine Methylene- oder eine Ethylengruppe darstellt,

reagieren laesst und anschliessend die dabei gebildete Schiffsche Base reduziert und eine Schutzgruppe R' abspaltet, oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



in der R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ sowie X die oben angegebenen Bedeutungen haben und U die Nitrogruppe oder eine Alkoxycarbonylmethylgruppe darstellt, reduziert oder eine Nitrogruppe durch ein Alkylamin substituiert und anschliessend reduziert, wobei das so gebildete Zwischenprodukt unter sauren Bedingungen oder durch Umsetzung mit Acetylendicarbonsaeure, salpetriger Saeure bzw. organischen Salpetrigsaeureestern, Ameisensaure bzw. Essigsaeure oder einem Kohlensaurederivat in Verbindungen der allgemeinen Formel I ueberfuehrt wird,

242220 7 -33-

27.1.1983

AP C 07 D/242 220/7

61 214/18

und anschließend Verbindungen der allgemeinen Formel I gegebenenfalls in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umwandelt und gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre pharmakologisch verträglichen Salze überführt.