



Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

202 692

Int.Cl.³ 3(51) C 07 C103/26

C 07 C103/29

C 07 C102/08

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C/ 2399 101
(31) 10744/79-0

(22) 28.11.80
(32) 04.12.79

(44) 28.09.83
(33) CH

(71) siehe (73)

(72) OSTERMAYER, FRANZ, DR.; ZIMMERMANN, MARKUS, DR.; FUHRER, WALTER, DR.; CH;

(73) CIBA-GEIGY AG; BASEL, CH

(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 60313/18/37/36 1020 BERLIN WALLSTRASSE 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG NEUER DERIVATE DES 2-AMINO-AETHANOLS

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Derivate des 2-Amino-äthanol für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen für die Behandlung der insuffizienten Herzleistung und Herzrhythmusstörungen sowie von Asthma und Durchblutungsstörungen. Erfindungsgemäß werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Verfügung gestellt. Die neuen stimulierend wirksamen Verbindungen der Formel I können — als Stimulatoren von cardialen β -Rezeptoren zur Behandlung der insuffizienten Herzleistung und von Herzrhythmusstörungen — als Stimulatoren von trachealen und vaskulären β -Rezeptoren als Broncho- und Vasodilatoren zur Behandlung von Asthma, Herzinsuffizienz und Durchblutungsstörungen verwendet werden.

239910 1

- 1 -

Verfahren zur Herstellung neuer Derivate des 2-Aminoäthanol

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Derivate des 2-Aminoäthanol. Solche Verbindungen wirken einestells als gegebenenfalls cardioselektive β -Rezeptoren-Blocker und können dementsprechend zur Behandlung von Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen sowie als blutdrucksenkende Mittel verwendet werden. Andernteils wirken solche Verbindungen als β -Rezeptoren-Stimulatoren und können demnach

- 1) als Stimulatoren von cardialen β -Rezeptoren zur Behandlung der insuffizierten Herzleistung und von Herzrhythmusstörungen,
- 2) als Stimulatoren von trachealen und vaskulären β -Rezeptoren als Broncho- und Vasodilatoren zur Behandlung von Asthma, Herzinsuffizienz und Durchblutungsstörungen verwendet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind keine Angaben darüber bekannt, welche Verbindungen bisher als β -Blocker bzw. zur Behandlung der insuffizienten Herzleistung von Asthma und Durchblutungsstörungen angewandt wurden.

Es sind auch keine Angaben über Verfahren zur Herstellung von 2-Aminoäthanol-Derivaten bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Verbindungen, die einestells als Blocker von β -adrenergen Rezeptoren zur Behandlung von Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen sowie als blutdrucksenkende Mittel, andernteils als Stimulatoren von cardialen β -Rezeptoren zur Behandlung der insuffizierten Herzleistung und von Herzrhythmusstörungen, sowie

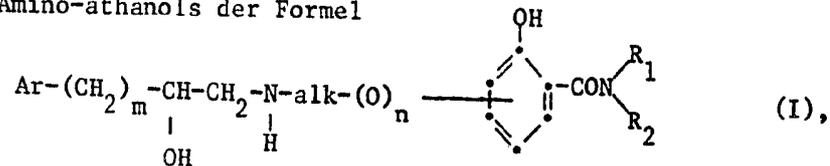
20.AUG.1982*080243

als Stimulatoren von trachealen und vaskulären β -Rezeptoren zur Behandlung von Asthma, Herzinsuffizienz und Durchblutungsstörungen anwendbar sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften aufzufinden und Verfahren zu deren Herstellung zur Verfügung zu stellen.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Derivate des 2-Amino-äthanolis der Formel



in welcher Ar gegebenenfalls substituiertes Phenyl, m eine Zahl von 0 bis 3, n die Zahl 0 oder 1 und alk Alkylen mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom oder, falls n für Null steht, der Phenylrest durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 je Wasserstoff darstellt mit der Massgabe, dass falls m für 0 steht, der Phenylrest Ar mindestens einen Substituenten enthält und ein durch eine oder zwei Hydroxygruppen oder geschützte Hydroxygruppen substituierter Phenylrest Ar mindestens einen zusätzlichen, von diesen verschiedenen Substituenten enthält, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden oder deren Salzen, insbesondere Säureadditionssalzen, und vor allem pharmazeutisch annehmbaren, nicht-toxischen Säureadditionssalzen.

Als Substituenten des Restes Ar können beispielsweise gegebenenfalls, insbesondere in untenstehend angegebener Weise, substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyloxy, Niederalkinyl, Niederalkinyloxy, Niederalkylidendioxy, Cyan und/oder Nitro und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy gebundenes, d.h. eine dieser Gruppen substituierendes Niederalkanoyl, verestertes oder amidiertes Carboxyl, insbesondere

Niederalkoxycarbonyl bzw. gegebenenfalls substituiertes Carbamoyl, z.B. Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Diniederalkylcarbamoyl, oder (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylthio, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl oder Niederalkylsulfamoyl, Diniederalkylsulfamoyl, oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, veräthertes Mercapto, wie Niederalkylthio, gegebenenfalls substituiertes Amino, wie Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Alkylen- oder Oxaalkylenamino, Pyrrol-1-yl, Acylamino, wie Niederalkanoylamino oder Niederalkoxycarbonylamino, gegebenenfalls, insbesondere durch ein oder zwei Niederalkyl, durch Hydroxyniederalkyl oder Cycloalkyl substituiertes Ureido, Niederalkylsulfonylamino oder gegebenenfalls veräthertes oder verestertes Hydroxy, wie Hydroxy, Phenylniederalkoxy bzw. Niederalkanoyloxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy vorliegen, mit der Massgabe, dass, falls m für 0 steht, der Arylrest Ar mindestens einen Substituenten und ein durch eine oder zwei Hydroxy-, 1-Phenylniederalkoxy- oder Niederalkanoyloxygruppen substituiertes Phenylrest mindestens einen zusätzlichen, von diesen verschiedenen Substituenten enthält.

Die im Zusammenhang mit der vorliegenden Beschreibung mit "nieder" bezeichneten Reste und Verbindungen enthalten vorzugsweise bis 7 und in erster Linie bis 4 Kohlenstoffatome.

Die in der Aufzählung von Substituenten des Restes Ar verwendeten Allgemeinbegriffe können z.B. die folgenden spezifischen Bedeutungen haben. Niederalkyl ist z.B. Methyl, Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl oder tert.-Butyl; substituiertes Niederalkyl ist insbesondere entsprechendes Methyl oder 1- oder 2-substituiertes Aethyl, Niederalkenyl ist z.B. Vinyl, Allyl, 2- oder 3-Methylallyl oder 3,3-Dimethylallyl, und substituiertes Niederalkenyl, insbesondere 2-substituiertes Vinyl oder 3-substituiertes Allyl. Niederalkoxy ist z.B. Methoxy, Aethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy oder Isobutyloxy, und substituiertes Niederalkoxy z.B. substituiertes

Methoxy- oder 1- oder 2-substituiertes Aethoxy. Niederalkenyloxy ist z.B. Allyloxy, 2- oder 3-Methallyloxy oder 3,3-Dimethylallyloxy. Niederalkinyl ist z.B. Propargyl, und Niederalkinyloxy insbesondere Propargyloxy; Niederalkylidendioxy ist z.B. Isopropylidendioxy, Aethylidendioxy und insbesondere Methylendioxy, und Alkylendioxy insbesondere Aethylendioxy. Niederalkanoyl ist z.B. Acetyl, Propionyl oder Butyroyl. Niederalkoxycarbonyl ist z.B. Methoxycarbonyl oder Aethoxycarbonyl. Niederalkyl- oder Diniederalkylcarbamoyle ist z.B. Methylcarbamoyle, Dimethylcarbamoyle, Aethylcarbamoyle oder Diäthylcarbamoyle, und Hydroxyniederalkylcarbamoyle z.B. (2-Hydroxyäthyl)-carbamoyle. Niederalkylthio ist z.B. Methylthio, Aethylthio, n-Propylthio oder Isopropylthio. Niederalkylsulfinyl ist z.B. Methyl- oder Aethylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl z.B. Methyl-, Aethyl- oder n-Propylsulfonyl, und Niederalkylsulfamoyle z.B. Methyl-, Aethyl- oder Isopropylsulfamoyle, und Diniederalkylsulfamoyle z.B. Dimethylsulfamoyle. Halogen ist Brom oder Jod und vorzugsweise Fluor oder Chlor. Phenylniederalkoxy ist z.B. Benzylloxy oder 1- oder 2-Phenyläthoxy, und Niederalkanoyloxy, z.B. Formylloxy, Acetoxy; Niederalkylamino und Diniederalkylamino sind z.B. Methylamino, Aethylamino, Dimethylamino oder Diäthylamino. Alkylenamino und Oxaalkylenamino sind z.B. Pyrrolidino oder Piperidino bzw. Morpholino. Niederalkanoylamino ist z.B. Acetylamino oder Butyroylamino, und Niederalkoxycarbonylamino z.B. Methoxycarbonylamino oder Aethoxycarbonylamino. Durch ein oder zwei Niederalkyl, durch Hydroxyniederalkyl oder durch Cycloalkyl, vorzugsweise solches mit 5 bis 7 Ringgliedern, substituiertes Ureido ist z.B. 3-Methylureido, 3,3-Dimethylureido, 3-(2-Hydroxyäthyl)-ureido bzw. 3-Cyclohexylureido. Niederalkylsulfonylamino ist z.B. Aethylsulfonylamino und insbesondere Methylsulfonylamino.

Wie oben angegeben, können Substituenten von Ar aus einem der vorgenannten Reste, der nicht direkt, sondern über Niederalkyl, Niederalkoxy oder gegebenenfalls über Niederalkenyl gebunden ist, bestehen. Nachstehend werden eine Auswahl solcher Substituenten allgemein und spezifisch als Beispiele genannt, ohne die Kombinationsmöglichkeiten

darauf zu beschränken. Niederalkanoylalkyl ist z.B. 2-Oxopropyl (Acetonyl) oder 3-Oxobutyl, Niederalkanoylniederalkenyl z.B. 3-Oxo-1-butenyl, und Niederalkanoylalkoxy z.B. 2-Oxopropoxy (Acetonyloxy) oder 3-Oxobutoxy. Gegebenenfalls substituiertes Carbamoylniederalkyl ist z.B. Carbamoylmethyl oder [(Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl]-niederalkyl, wie [(2-Hydroxyäthyl)-carbamoyl]-methyl. Niederalkoxy-carbonylniederalkoxy ist z.B. Aethoxycarbonylmethoxy. Gegebenenfalls substituiertes Carbamoylniederalkoxy ist z.B. Carbamoylniederalkoxy, wie Carbamoylmethoxy, oder [(Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl]-niederalkoxy, wie [(2-Hydroxyäthyl)-carbamoyl]-methoxy. Halogenniederalkyl ist insbesondere Halogenmethyl, z.B. Trifluormethyl, Niederalkylthioniederalkoxy ist, z.B. 2-Methylthioäthoxy oder 2-Aethylthioäthoxy. Acylaminoniederalkyl ist z.B. Niederalkanoylaminoniederalkyl, insbesondere Niederalkanoylaminomethyl oder 1- und in erster Linie 2-Niederalkanoylamino-äthyl, z.B. Acetylaminomethyl, 2-Acetylaminoäthyl oder 2-Propionylaminoäthyl, oder Niederalkoxycarbonylaminoniederalkyl, insbesondere Niederalkoxycarbonylaminomethyl oder 1- und in erster Linie 2-Niederalkoxycarbonylamino-äthyl, z.B. Methoxycarbonylaminomethyl, 2-Methoxycarbonylamino-äthyl oder 2-Aethoxycarbonylamino-äthyl. Acylaminoniederalkoxy ist z.B. Niederalkanoylaminoniederalkoxy, insbesondere 2-Niederalkanoylaminoäthoxy, z.B. 2-(Acetylamino)-äthoxy, oder Niederalkoxycarbonylaminoniederalkoxy, insbesondere 2-(Niederalkoxycarbonylaminoäthoxy, z.B. 2-(Methoxycarbonylamino)-äthoxy oder 2-(Aethoxycarbonylamino)-äthoxy. Hydroxyniederalkyl ist vorzugsweise Hydroxymethyl oder 1- und in erster Linie 2-Hydroxyäthyl. Niederalkoxyniederalkyl ist vorzugsweise Niederalkoxymethyl oder 1- und in erster Linie 2-Niederalkoxyäthyl, z.B. Methoxymethyl, Aethoxymethyl, 2-Methoxyäthyl oder 2-Aethoxyäthyl. Niederalkoxyniederalkoxy ist insbesondere 2-Niederalkoxyäthoxy, wie 2-Methoxyäthoxy oder 2-Aethoxyäthoxy.

Alkylen alk kann geradkettig oder verzweigt sein und ist z.B. 1,2-Aethylen, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylen, 1,4- oder 2,4-Butylen, 2-Methyl-2,4-butylen, oder 1,1-Dimethyläthylen.

Das die Amid- und die benachbarte Hydroxygruppe tragende Phenyl kann in beliebiger Stellung mit dem restlichen Molekül verbunden sein, vorzugsweise ist letzteres in der 4-Stellung des genannten Phenyls, d.h. in der para-Stellung zur Amidgruppe, und vor allem in der 5-Stellung des genannten Phenyls, d.h. in para-Stellung zur Hydroxygruppe.

Die neuen Verbindungen können in Form ihrer Salze, wie ihrer Säureadditionssalze und in erster Linie ihrer pharmazeutisch verwendbaren, nicht-toxischen Säureadditionssalze vorliegen. Geeignete Salze sind z.B. solche mit anorganischen Säuren, wie Halogenwasserstoffsäuren, z.B. Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, oder Phosphorsäure, oder mit organischen Säuren, wie aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbon- oder Sulfonsäuren, z.B. Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Aepfel-, Wein-, Zitronen-, Malein-, Hydroxymalein-, Brenztrauben-, Fumar-, Benzoe-, 4-Aminobenzoe-, Anthranil-, 4-Hydroxybenzoe-, Salicyl-, Embon-, Methansulfon-, Aethansulfon-, 2-Hydroxyäthansulfon-, Aethylsulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfon- oder Sulfanilsäure, oder mit anderen sauren organischen Stoffen, wie Ascorbinsäure.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar gegebenenfalls ein- oder mehrfach, vorzugsweise höchstens dreifach, substituiert ist, wobei als Substituenten gegebenenfalls, insbesondere in untenstehend angegebener Weise, substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyloxy, Niederalkinyl, Niederalkinyloxy, Niederalkylidendioxy, Niederalkylendioxy, Cyan und/oder Nitro, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, verestertes oder amidiertes Carboxyl, insbesondere Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl oder (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl oder Niederalkylsulfamoyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an

vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, Niederalkylthio, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Alkylen- oder Oxaalkylenamino, z.B. 1-Pyrrolidinyl, Piperidino oder Morpholino, Pyrrol-1-yl, Acylamino, wie Niederalkanoylamino oder Niederalkoxycarbonylamino, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Cycloalkyl substituiertes Ureido, Niederalkylsulfonylamino, Hydroxy, Phenylniederalkoxy, z.B. Benzyloxy, Niederalkanoyloxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy vorliegen können, m für eine Zahl von 0 bis 3 steht, n für die Zahl 0 oder 1 steht und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest, durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome der Reste alk voneinander getrennt sind, R_1 und R_2 die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, mit der Massgabe, dass, falls m für 0 steht, der Phenylrest Ar mindestens einen Substituenten, und ein durch eine oder zwei Hydroxy-, 1-Phenylniederalkoxy- oder Niederalkanoyloxygruppen substituierter Phenylrest Ar mindestens einen zusätzlichen, von diesen verschiedenen Substituenten enthält, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden, als freie Verbindungen oder deren Salze, insbesondere Säureadditionssalze, vor allem pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Säureadditionssalze.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist, wobei als Substituenten gegebenenfalls in untenstehend angegebener Weise substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyloxy, Niederalkinyl, Niederalkinyloxy, Niederalkylidendioxy, Cyan und/oder Nitro und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl, Niederalkylsulfamoyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, Niederalkylthio,

Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Alkylen- oder Oxaalkylenamino, z.B. 1-Pyrrolidinyl, Piperidino oder Morpholino, Pyrrol-1-yl, Niederalkanoylamino, Niederalkoxycarbonylamino, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Cycloalkyl substituiertes Ureido, Niederalkylsulfonylamino, Phenylniederalkoxy, z.B. Benzyloxy, Niederalkanoyloxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent wiederum Niederalkoxy vorliegen können, m für eine Zahl von 0 bis 3 steht und n die Zahl 0 oder 1, und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom, oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest, durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome des Restes alk voneinander getrennt sind, R_1 und R_2 die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, mit der Massgabe, dass, falls m für 0 steht, der Phenylrest Ar mindestens einen Substituenten, und ein durch eine oder zwei Hydroxy-, 1-Phenylniederalkoxy- oder Niederalkanoyloxygruppen substituierter Phenylrest Ar mindestens einen zusätzlichen, von diesen verschiedenen Substituenten enthält, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden, als freie Verbindungen oder deren Salze, insbesondere Säureadditionssalze, vor allem pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Säureadditionssalze.

Die Erfindung betrifft besonders ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist, wobei als Substituenten gegebenenfalls in untenstehend angegebener Weise substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyloxy, Niederalkinyloxy, Niederalkylidendioxy, Nitro und/oder Cyan und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl oder Niederalkylsulfamoyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, Niederalkylthio, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Alkylen- oder Oxaalkylenamino, z.B.

1-Pyrrolidinyl, Piperidino oder Morpholino, Pyrrol-1-yl, Niederalkanoyl-amino, Niederalkoxycarbonylamino, gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Cycloalkyl substituiertes Ureido, Niederalkylsulfonylamino, Hydroxy, Phenylniederalkoxy, z.B. Benzyloxy, Niederalkanoyloxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy vorliegen können, m für eine Zahl von 0 bis 3 steht, mit der Massgabe, dass, falls m für 0 steht, der Phenylrest Ar mindestens einen Substituenten, und ein durch eine oder zwei Hydroxy-, 1-Phenylniederalkoxy- oder Niederalkanoyloxygruppen substituierter Phenylrest Ar mindestens einen zusätzlichen, von diesen verschiedenen Substituenten enthält, n die Zahl 0 oder 1 und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom, oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest, durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome des Restes alk voneinander getrennt sind, und R₁ und R₂ unabhängig voneinander je Wasserstoff darstellen, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden, als freie Verbindungen oder deren Salze, insbesondere Säureadditionssalze, vor allem pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Säureadditionssalze.

Die Erfindung betrifft vor allem ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist, wobei als Substituenten gegebenenfalls in untenstehend angegebener Weise substituiertes Niederalkyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyl, Niederalkenyloxy, Niederalkinyloxy, Niederalkylidendioxy, Nitro und/oder Cyan und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkalkylcarbamoyl oder (Hydroxyniederalkyl-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, Niederalkylthio, Amino, Alkylen- oder Oxaalkylenamino, z.B. 1-Pyrrolidinyl, Piperidino oder Morpholino, Pyrrol-1-yl, Niederalkanoyl-amino oder Niederalkoxycarbonylamino, oder gegebenenfalls durch Nieder-

alkyl substituiertes Ureido, Niederalkylsulfonylamino, Hydroxy, weiter Phenylniederalkoxy, z.B. Benzyloxy, oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy vorliegen können, m für eine Zahl von 0 bis 3 steht, mit der Massgabe, dass, falls m für 0 steht, der Phenylrest Ar mindestens einen Substituenten, und ein durch eine oder zwei Hydroxy-, 1-Phenylniederalkoxy- oder Niederalkanoyloxygruppen substituierter Phenylrest Ar mindestens einen zusätzlichen, von diesen verschiedenen Substituenten enthält, n die Zahl 0 oder 1 und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest, durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome des Restes alk voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 unabhängig voneinander je Wasserstoff darstellen, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden, als freie Verbindungen oder deren Salze, insbesondere Säureadditionssalze, vor allem pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Säureadditionssalze.

Die Erfindung betrifft in erste Linie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist, wobei als Substituenten gegebenenfalls in untenstehend angegebener Weise substituiertes Niederalkyl, z.B. Methyl, oder Niederalkoxy, z.B. Methoxy oder Aethoxy, weiter Niederalkenyl, z.B. Allyl, Niederalkenylloxy, z.B. Allyloxy, Niederalkinylloxy, z.B. Propargylloxy, Nitro, Niederalkylidendioxy, z.B. Methylendioxy, und/oder Cyan und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, z.B. Acetyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, z.B. N-Methylcarbamoyl, oder (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, z.B. N-Hydroxymethyl-carbamoyl, Niederalkylsulfonyl, z.B. Methylsulfonyl, Sulfamoyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl, z.B. Methyl, gebundenes Fluor oder Chlor, z.B. Trifluormethyl, Hydroxy, oder als direkt gebundene Substituenten Phenylniederalkoxy z.B. Benzyloxy, Niederalkoxyniederalkoxy, z.B. 2-Methoxyäthoxy, Benzyloxy, Amino, Niederalkanoylamino, z.B. Acetylamino, Niederalkoxy-

carbonylamino, z.B. Methoxycarbonylamino, oder Niederalkylsulfonylamino, z.B. Methylsulfonylamino vorliegen können, m für eine Zahl von 0 bis 3 steht, mit der Massgabe, dass, falls m für 0 steht, der Phenylrest Ar mindestens einen Substituenten, und ein durch ein oder zwei Hydroxy- oder 1-Phenylniederalkoxygruppen substituierter Phenylrest Ar mindestens einen zusätzlichen, von diesen verschiedenen Substituenten enthält, n die Zahl 1 und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome des Restes alk voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 Wasserstoff darstellen, und der die Amid- und die benachbarte Hydroxygruppe tragende Phenylrest vorzugsweise in seiner 4- oder 5-Stellung mit dem restlichen Molekül verbunden ist, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden, als freie Verbindungen oder deren Salze, insbesondere Säureadditionssalze, vor allem pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Säureadditionssalze.

Die Erfindung betrifft vor allem ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist, wobei als Substituenten Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxyniederalkyl, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylsulfonylamino, Nitro, Phenylniederalkoxy, Ureido, Halogenniederalkyl, Halogen und Hydroxy genannt werden, und m für die Zahl 0 steht mit der Massgabe, dass ein durch ein oder zwei Hydroxygruppen substituierter Phenylrest Ar mindestens einen zusätzlichen von diesen verschiedenen Substituenten enthält, n die Zahl 0 oder 1 und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom, oder, falls n für Null steht, der Phenylrest, durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 Wasserstoff, bedeuten, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden, als freie Verbindungen oder deren Salze, insbesondere Säureadditionssalze, vor allem pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Säureadditionssalze.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar durch Niederalkylsulfonylamino wie Methylsulfonylamino, gegebenenfalls ausserdem noch durch Halogen, wie Chlor, substituiert ist, m für die Zahl 0 steht und n die Zahl 0 oder 1 und alk einen Alkylrest mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom, oder, falls n für Null steht, der Phenylrest durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R₁ und R₂ jeweils Wasserstoff bedeuten, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden, als freie Verbindungen oder deren Salze, insbesondere Säureadditionssalze, vor allem pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Säureadditionssalze.

Die Erfindung betrifft vor allem ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar durch Niederalkylsulfonylamino, wie Methylsulfonylamino, gegebenenfalls ausserdem noch durch Halogen, wie Chlor oder durch Sulfamoyl, Halogen, wie Chlor, oder Niederalkoxy, wie Methoxy, substituiert ist, m für die Zahl 0 steht, und n die Zahl 0 oder 1 und alk einen Alkylrest mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom, oder falls n für Null steht, der Phenylrest, durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R₁ und R₂ jeweils Wasserstoff bedeuten, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden, als freie Verbindungen oder deren Salze, insbesondere Säureadditionssalze, vor allem pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Säureadditionssalze.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar durch Sulfamoyl und Halogen, wie Chlor, oder Niederalkoxy, wie Methoxy substituiert ist, m für die Zahl 0 steht und n die Zahl 1 und alk einen Alkylrest mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt

sind, und R_1 und R_2 jeweils Wasserstoff bedeuten, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden, als freie Verbindungen oder deren Salze, insbesondere Säureadditionssalze, vor allem pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Säureadditionssalze.

Die erfindungsgemässen hergestellten neuen Derivate des 2-Aminoäthanolis entsprechen der oben erläuterten Formel I, in welcher Ar gegebenenfalls substituiertes Phenyl, m eine Zahl von 1 bis 3, n die Zahl 0 oder 1 und alk Alkylen mit 2-5 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom oder, falls n für Null steht, der Phenylrest durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 unabhängig voneinander je Wasserstoff darstellt, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden oder deren Salzen, insbesondere Säureadditionssalzen, und vor allem pharmazeutisch annehmbaren, nicht-toxischen Säureadditionssalzen.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar gegebenenfalls ein- oder mehrfach, vorzugsweise höchstens dreifach, substituiert ist, wobei als Substituenten gegebenenfalls, insbesondere in untenstehend angegebener Weise, substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyloxy, Niederalkinyl, Niederalkinyloxy, Niederalkylidendioxy, Niederalkylendioxy, Cyan und/oder Nitro, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, verestertes oder amidiertes Carboxyl, insbesondere Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl oder (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl oder Niederalkylsulfamoyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, Niederalkylthio, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Alkylen- oder Oxaalkylenamino, z.B. 1-Pyrrolidinyl, Piperidino oder Morpholino, Pyrrol-1-yl, Acylamino, wie Niederalkanoylamino oder Niederalkoxycarbonylamino, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Cycloalkyl substituiertes

Ureido, Niederalkylsulfonylamino, Hydroxy, Phenylniederalkoxy, z.B. Benzyloxy, Niederalkanoyloxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy vorliegen können, m für eine Zahl von 1 bis 3 steht, n für die Zahl 0 oder 1 steht und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest, durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome der Reste alk voneinander getrennt sind, R_1 und R_2 die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden, als freie Verbindungen oder deren Salze, insbesondere Säureadditionssalze, vor allem pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Säureadditionssalze.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist, wobei als Substituenten gegebenenfalls in untenstehend angegebener Weise substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyloxy, Niederalkinyl, Niederalkinyloxy, Niederalkylidendioxy, Cyan und/oder Nitro und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl, Niederalkylsulfamoyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, Niederalkylthio, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Alkylen- oder Oxaalkylenamino, z.B. 1-Pyrrolidinyl, Piperidino oder Morpholino, Pyrrol-1-yl, Niederalkanoylamino, Niederalkoxycarbonylamino, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl oder Cycloalkyl substituiertes Ureido, Niederalkylsulfonylamino, Phenylniederalkoxy, z.B. Benzyloxy, Niederalkanoyloxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent wiederum Niederalkoxy vorliegen können, m für eine Zahl von 1 bis 3 steht und n die Zahl 0 oder 1, und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom, oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest, durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome des Restes alk voneinander getrennt sind, R_1 und R_2

die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden, als freie Verbindungen oder deren Salze, insbesondere Säureadditionssalze, vor allem pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Säureadditionssalze.

Die Erfindung betrifft besonders ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist, wobei als Substituenten gegebenenfalls in untenstehend angegebener Weise substituiertes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyloxy, Niederalkinyloxy, Niederalkylidendioxy, Nitro und/oder Cyan und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl oder Niederalkylsulfamoyl, und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, Niederalkylthio, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Alkylen- oder Oxaalkylenamino, z.B. 1-Pyrrolidinyll, Piperidino oder Morpholino, Pyrrol-1-yl, Niederalkanoylamino, Niederalkoxycarbonylamino, gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Cycloalkyl substituiertes Ureido, Niederalkylsulfonylamino, Hydroxy, Phenylniederalkoxy, z.B. Benzyloxy, Niederalkanoyloxy oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy vorliegen können, m für eine Zahl von 1 bis 3 steht, n die Zahl 0 oder 1 und alk einen Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom, oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest, durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome des Restes alk voneinander getrennt sind, und R_1 und R_2 unabhängig voneinander je Wasserstoff darstellen, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden, als freie Verbindungen oder deren Salze, insbesondere Säureadditionssalze, vor allem pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Säureadditionssalze.

Die Erfindung betrifft vor allem ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar gegebenenfalls ein- bis dreifach substituiert ist, wobei als Substituenten gegebenenfalls in untenstehend angegebener Weise substituiertes Niederalkyl oder Niederalkoxy, weiter Niederalkenyl, Niederalkenyl oxy, Niederalkinyl oxy, Niederalkylidendioxy, Nitro und/oder Cyan und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder Niederalkoxy gebundenes Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkalkylcarbamoyl oder (Hydroxyniederalkyl)-carbamoyl, Niederalkylsulfanyl, Niederalkylsulfonyl, Sulfamoyl und/oder direkt oder an vorgenanntes Niederalkyl oder in höherer als der 1-Stellung an vorgenanntes Niederalkoxy gebundenes Halogen, Niederalkylthio, Amino, Alkyl- oder Oxaalkylenamino, z.B. 1-Pyrrolidinyl, Piperidino oder Morpholino, Pyrrol-1-yl, Niederalkanoylamino oder Niederalkoxycarbonylamino, oder gegebenenfalls durch Niederalkyl substituiertes Ureido, Niederalkylsulfonylamino, Hydroxy, weiter Phenylniederalkoxy, z.B. Benzyloxy, oder, als nicht direkt gebundener Substituent, wiederum Niederalkoxy vorliegen können, m für eine Zahl von 1 bis 3 steht, n die Zahl 0 oder 1 und alk einen Alkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom oder, falls n für 0 steht, der Phenylrest, durch 2 bis 3 Kohlenstoffatome des Restes alk voneinander getrennt sind, und R₁ und R₂ unabhängig voneinander je Wasserstoff darstellen, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden, als freie Verbindungen oder deren Salze, insbesondere Säureadditionssalze, vor allem pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Säureadditionssalze.

Die neuen Verbindungen der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere wirken sie in spezifischer Weise auf β -adrenerge Rezeptoren. Dieser Wirkung liegt als gemeinsame Eigenschaft der Verbindungen der Formel I die Affinität zu diesen Rezeptoren zugrunde, die sich bei fehlender oder sehr geringer stimulierender Eigenwirkung als reine Blockade, bei geringer bis mittelstarker stimulierender Eigenwirkung als Blockade mit gleichzeitiger ISA, d.h.

intrinsic sympathomimetic activity, und bei stärkerer Eigenwirkung als überwiegende Stimulierung der β -adrenergen Rezeptoren äussert. Die Grenzen zwischen β -Rezeptoren-Blockern ohne oder mit höchstens mittelstarker ISA sind fliessend, ebenso die therapeutischen Anwendungsgebiete dieser Verbindungstypen. Von den Verbindungen der Formel I, die als β -Rezeptoren-Blocker ohne oder mit ISA wirken, etwa solche, die im Phenylkern durch eine Niederalkylsulfonylamino-Gruppe substituiert sind, zeigt z.B. der α -[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxyphenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-4-(methylsulfonylamino)-benzylalkohol, insbesondere dessen eines Enantiomerenpaar vom Smp. 165-167° als Hauptwirkung eine blockierende Wirkung auf β -Rezeptoren (mit leicht bevorzugter Hemmung der Cardialen Rezeptoren), zu der als zusätzliche Wirksamkeiten schwache blutdrucksenkende und α -Rezeptoren-blockierende Wirkungen hinzukommen. Verbindungen dieser Art, wie z.B. der genannte α -[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxyphenoxy)-1-methyläthyl]-aminomethyl]-4-(methylsulfonylamino)-benzylalkohol als auch dessen beide Entaniomerenpaare vom Smp. 165-167° bzw. 144-145°, oder der α -[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxyphenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-4-(methylsulfonylamino)-benzylalkohol oder der α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxyphenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-4-(methylsulfonylamino)-benzylalkohol zeigen ausserdem eine deutliche diuretische und saluretische Wirkung, wie z.B. nach p.o. Verabreichung von 1 oder 5 mg/kg solcher Verbindungen am Hund gezeigt werden kann.

Bei anderen Verbindungen der Formel I lassen sich deutliche β -Rezeptoren-blockierende als auch β -Rezeptoren-stimulierende Wirkungen feststellen. Diese Verbindungen erweisen sich bezüglich ihrer Wirkung an cardialen β -Rezeptoren einerseits bei in vitro-Versuchen am Meerschweinchenherzen als potente Blocker mit relativ deutlicher ISA, andererseits bei in vivo-Versuchen an der narkotisierten Katze überwiegend als stark wirkende Stimulatoren. Bezüglich der Wirkung an vaskulären β -Rezeptoren erweisen sie sich überwiegend als Blocker mit mittelstarker ISA, während Verbindungen der Formel I, die im Phenylkern Ar durch Niederalkyl, z.B. Methyl, substituiert sind, z.B. der

α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxyphenoxy)-1-methyläthyl]-aminomethyl]-4-methylbenzylalkohol an trachealen β -Rezeptoren sich als starke Stimulatoren erweisen.

Zu dieser letzteren Gruppe gehören z.B. auch solche Verbindungen, in denen Ar einen verätherten Hydroxyphenylrest darstellt, wie z.B. der α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxyphenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-3,4-methylenedioxybenzylalkohol, womit sich bei in vivo Versuchen an der Katze eine cardioselektive β -Stimulation zeigen lässt. Als zusätzliche Wirkungen lassen sich z.B. beim α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxyphenoxy)-1-methyläthyl]-aminomethyl]-3,4-methylenedioxybenzylalkohol eine Blutdrucksenkung als auch eine schwache Blockade von adrenergen α -Rezeptoren feststellen.

Die vorstehenden Angaben betreffend pharmakologische Eigenschaften beruhen auf den Resultaten von entsprechenden pharmakologischen Versuchen in üblichen Testverfahren. So zeigen die neuen β -blockierenden Verbindungen eine Hemmung der durch Isoproterenol induzierten Tachykardie am isolierten Meerschweinchenherzen in einem Konzentrationsbereich von etwa 0,001 bis etwa 1 $\mu\text{g/ml}$ und an der narkotisierten Katze in einem Dosenbereich von etwa 0,001 mg/kg bis etwa 1 mg/kg bei intravenöser Verabreichung. Die Hemmung der durch Isoproterenol induzierten Vasodilatation an der narkotisierten Katze mit Perfusion der Arteria femoralis ist bei intravenöser Verabreichung in einem Dosenbereich von etwa 0,003 mg/kg bis etwa 3 mg/kg nachweisbar. Die ISA der β -blockierenden Verbindungen der Formel I ergibt sich, sofern eine solche verbunden ist, aus der Zunahme der basalen Herzfrequenz an der narkotisierten, mit Reserpin vorbehandelten Katze bei intravenöser Verabreichung in einem Dosenbereich von 0,001 bis 1 mg/kg . Die neuen β -blockierenden Verbindungen bewirken ebenfalls in einem Dosenbereich von etwa 0,1 mg/kg bis etwa 10 mg/kg i.v. eine Senkung des arteriellen Blutdrucks bei der narkotisierten Katze. Die zusätzliche α -blockierende Wirksamkeit, welche z.B. eine blutdrucksenkende Wirkung begünstigen

kann, geht z.B. aus der Antagonisierung der durch Noradrenalin induzierten Kontraktion des isolierten Vasdeferens der Ratte durch solche Verbindungen in einer Konzentration von 0,1 µg/ml bis etwa 10 µg/ml hervor. Die neuen β -blockierend wirksamen Verbindungen der Formel I können als, gegebenenfalls cardioselektive, β -Rezeptoren-Blocker, z.B. zur Behandlung von Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen, sowie als blutdrucksenkende Mittel verwendet werden. Die bei bestimmten Typen von Verbindungen der Formel I, etwa wie oben gezeigt, vorhandene zusätzliche diuretische und saluretische Wirkung könnte zu einer wesentlichen Verstärkung des antihypertensiven Effektes führen und die Kombination von β -Rezeptoren-Blockern mit Diuretika entbehrlich machen.

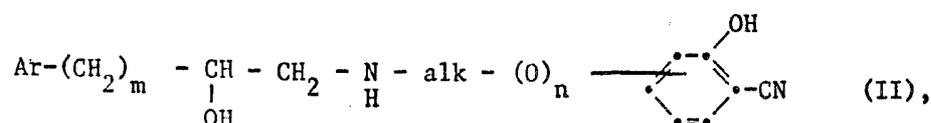
Die deutlich β -Rezeptoren-stimulierenden Verbindungen der Formel I, wie der α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-3,4-methylenedioxy-benzylalkohol, bewirken eine Zunahme von Herzfrequenz und myocardialer Kontraktionskraft am isolierten Meerschweinchenvorhof in einem Konzentrationsbereich von etwa 0,0001 µg/ml bis 0,1 µg/ml und eine Zunahme von Herzfrequenz und maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (dp/dt max.) an der narkotisierten Katze in einem Dosenbereich von etwa 0,001 mg/kg bis etwa 1 mg/kg i.v.. Die neuen Verbindungen stimulieren zum Teil selektiv die cardialen β -Rezeptoren (β_1 -Rezeptoren) im Vergleich zu den β -Rezeptoren in den Blutgefäßen (β_2 -Rezeptoren) und unterscheiden sich dadurch qualitativ deutlich von Isoproterenol, welches die β -Rezeptoren des Herzens und der Blutgefäße etwa gleich stark stimuliert. Zum Teil besitzen die Verbindungen der Formel I auch relativ deutliche stimulierende Wirkungen an β_2 -Rezeptoren. (Blutgefäße, Trachea).

Die neuen stimulierend wirksamen Verbindungen der Formel I können demnach

- 1) als Stimulatoren von cardialen β -Rezeptoren zur Behandlung der insuffizienten Herzleistung und von Herzrhythmusstörungen,

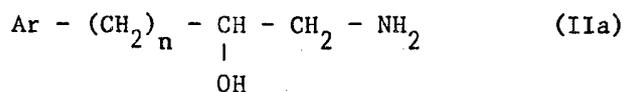
- 2) als Stimulatoren von trachealen und vaskulären β -Rezeptoren als Broncho- und Vasodilatoren zur Behandlung von Asthma, Herzinsuffizienz und Durchblutungsstörungen verwendet werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I werden in an sich bekannter Weise hergestellt. Man kann sie z.B. erhalten, indem man in einer Verbindung der Formel



worin eine oder beide Hydroxygruppen und/oder im Rest Ar vorhandene Hydroxy- und/oder Aminogruppen gegebenenfalls durch solche mittels Hydrolyse abspaltbaren und durch Wasserstoff ersetzbaren Gruppen geschützt sind, die unter den Bedingungen des Verfahrens abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt werden, oder im Rest Ar gegebenenfalls zusammen mit den genannten geschützten Hydroxy- und/oder Aminogruppen die Gruppe -CN vorhanden ist, die Gruppen -CN mittels Hydrolyse in die Gruppe -CONH₂ und gleichzeitig gegebenenfalls geschützte Hydroxy- und/oder Aminogruppen in freie Hydroxy- und/oder Aminogruppen umwandelt, und, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, und/oder, wenn erwünscht, eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in eine freie Verbindung überführt, und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltenes Racematgemisch in die Racemate oder ein erhaltenes Racemat in die optischen Antipoden auftrennt.

Die Ausgangsstoffe der Formel II lassen sich in üblicher Weise herstellen, indem man eine Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel

Ar-halogenacetyl-, z.B. -bromacetyl-Verbindung das Halogen durch die Aminogruppe, z.B. durch Umsetzen mit Hexamethylentetramin in einem Lösungsmittel, etwa einem Chlorkohlenwasserstoff, wie Chloroform ersetzt, das erhaltene Addukt mit verdünnter Mineralsäure, z.B. Salzsäure zersetzt, in der erhaltenen Verbindung der Formel



die Carbonylgruppe zur Carbinolgruppe, z.B. mittels Diboran, reduziert und die erhaltene Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der oben erläuterten Formel IIb in der dort angegebenen Weise umgesetzt.

Eine Verbindung der Formel IIb wiederum kann durch Einwirken von Essigsäureanhydrid auf das dem Cyanid entsprechende Oxim erhalten werden. Dies geschieht zweckmässigerweise durch Kochen unter Rückfluss. Das Oxim kann seinerseits aus dem entsprechenden Aldehyd durch Kochen mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Gegenwart von alkoholischer Natriumcarbonatlösung unter Rückfluss hergestellt werden. Der entsprechende Aldehyd wiederum kann durch Umsetzung von 2,4-Dihydroxybenzaldehyd mit einem α,β -, α,γ - oder α,ω -Dihalogenniederalkan, vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Mittels, hergestellt werden. Man kann auch in analoger Weise ein Hydroxysalicylonitril, z.B. das 2,4-Dihydroxybenzonitril [Chem.Ber. 24, 3657 (1891)] oder das 2,5-Dihydroxybenzonitril [Helv. Chim. Acta 30, 149, 153 (1947)] mit einem nicht-geminalen Dihalogenniederalkan zu einer Verbindung der Formel VIIb umsetzen.

Bei der Auswahl des geeigneten obigen Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen der Formel I muss darauf geachtet werden, dass vorhandene Substituenten, in erster Linie der Reste Ar, nicht umgewandelt oder abgespalten werden, falls solche Umwandlungen bzw. Abspaltungen nicht

erwünscht sind. So können insbesondere funktionell abgewandelte Carboxylgruppen, wie veresterte oder amidierte Carboxylgruppen, sowie Cyangruppen, als Substituenten der Reste Ar während Solvolysen, insbesondere Hydrolysen, ferner auch bei Reduktionen an der Reaktion beteiligt sein und umgewandelt werden.

In erhaltenen Verbindungen kann man im Rahmen der Definition der Verbindungen der Formel I in üblicher Weise verfahrensgemäss erhaltene Verbindungen in andere Endstoffe überführen, z.B. indem man geeignete Substituenten abwandelt, einführt oder abspaltet.

So kann man in erhaltenen Verbindungen im Rest Ar stehende ungesättigte Substituenten wie Niederalkinyl bzw. Niederalkinyloxy, oder Niederalkenyl bzw. Niederalkenyloxy, z.B. durch Behandeln mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff, reduzieren.

In Verbindungen mit Halogenatomen als Substituenten des Restes Ar kann man das Halogen, z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines üblichen Hydrierkatalysators, wie Raney-Nickel oder Palladium auf Kohle, durch Wasserstoff ersetzen.

In Verbindungen mit einer veresterten Carboxylgruppe als Substituent im Rest Ar kann diese in üblicher Weise, z.B. durch Ammonolyse oder Aminolyse mit Ammoniak oder einem primären oder sekundären Amin in die entsprechende Carbamoylgruppe übergeführt werden.

In Verbindungen mit einer Cyangruppe als Substituenten im Rest Ar kann diese in üblicher Weise, z.B. durch Addition von Alkoholen in Gegenwart einer wasserfreien Säure, wie Chlorwasserstoff, und nachträglicher Hydrolyse des entstandenen Imidoesters zu den entsprechenden Verbindungen mit veresterten Carboxylgruppen alkoholysiert werden.

In Verbindungen mit einer Nitrogruppe als Substituenten im Rest Ar kann man diese zur Aminogruppe reduzieren, z.B. mittels katalytisch aktiviertem Wasserstoff, wie Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, etwa Raney-Nickel oder eines Palladium-auf-Kohle-Katalysators, oder mittels eines Metalls, z.B. Eisen oder gegebenenfalls amalgamierten Zink in einer Säure, z.B. einer Mineralsäure, wie Salzsäure oder einer Carbonsäure, wie Essigsäure oder Gemischen davon.

In Verbindungen mit einer primären Aminogruppe als Substituenten im Rest Ar kann man diese in eine Niederalkylamino- bzw. Diniederalkylaminogruppe überführen z.B. durch Umsetzung mit einem entsprechenden geeigneten Alkylierungsmittel, etwa einem reaktionsfähig veresterten Niederalkanol, z.B. dem Halogenid, etwa dem Chlorid, Bromid oder Jodid, oder einem Ester mit einer starken organischen Sulfonsäure, z.B. dem Methansulfonsäureester, zweckmässigerweise in Gegenwart eines basischen Mittels, wie eines Alkalihydroxids oder -carbonats.

In Verbindungen mit einer primären Aminogruppe im Rest Ar kann man diese in die Ureido-, N'-Niederalkylureido- oder N,N'-Diniederalkylureidogruppe umwandeln, z.B. durch Umsetzung mit Cyansäure oder einem Salz davon, etwa Kaliumcyanat, im sauren Medium, wie wässriger Salzsäure, oder mit einem Niederalkyl- bzw. N,N'-Diniederalkylharnstoff bei erhöhter Temperatur.

In Verbindungen mit einer primären Aminogruppe im Rest Ar kann man diese in eine Niederalkylsulfonylaminogruppe umwandeln, z.B. durch Umsetzung mit einem Niederalkylsulfonylhalogenid in Gegenwart eines basischen Mittels, z.B. Pyridin.

Wie bei den Herstellungsverfahren muss auch bei der Durchführung der Zusatzschritte darauf geachtet werden, dass unerwünschte Nebenreaktionen, welche die Umwandlung zusätzlicher Gruppierungen zur Folge haben können, nicht eintreten.

Die oben beschriebenen Reaktionen können gegebenenfalls gleichzeitig oder nacheinander, ferner in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden. Falls notwendig, erfolgen sie in Anwesenheit von Verdünnungsmitteln, Kondensationsmitteln und/oder katalytisch wirkenden Mitteln, bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur, im geschlossenen Gefäß unter Druck und/oder in einer Inertgasatmosphäre.

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die neuen Verbindungen in freier Form oder in der ebenfalls von der Erfindung umfassten Form ihrer Salze, wobei die neuen Verbindungen oder Salze davon auch als Hemi-, Mono-, Sesqui- oder Polyhydrate davon vorliegen können. Säureadditionssalze der neuen Verbindungen können in an sich bekannter Weise, z.B. durch Behandeln mit basischen Mitteln, wie Alkalimetallhydroxiden, -carbonaten oder -hydrogencarbonaten oder Ionenaustauschern, in die freien Verbindungen übergeführt werden. Andererseits können erhaltene freie Basen mit organischen oder anorganischen Säuren, z.B. mit den genannten Säuren, Säureadditionssalze bilden, wobei zu deren Herstellung insbesondere solche Säuren verwendet werden, die sich zur Bildung von pharmazeutisch annehmbaren Salzen eignen.

Diese oder andere Salze, insbesondere Säureadditionssalze der neuen Verbindungen, wie z.B. Oxalate oder Perchlorate, können auch zur Reinigung der erhaltenen freien Basen dienen, indem man die freien Basen in Salze überführt, diese abtrennt und reinigt, und aus den Salzen wiederum die Basen freisetzt.

Die neuen Verbindungen können je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, als optische Antipoden oder Racemate, oder sofern sie mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, auch als Racematgemische vorliegen. Die Ausgangsstoffe können auch als bestimmte optische Antipoden eingesetzt werden.

Erhaltene Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Diastereoisomeren in bekannter Weise, z.B. durch

Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in die beiden stereoisomeren (diastereomeren) Racemate aufgetrennt werden.

Erhaltene Racemate lassen sich nach an sich bekannten Methoden in die Antipoden zerlegen, z.B. durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, durch Behandeln mit geeigneten Mikroorganismen oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Salzgemische, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, in die diastereomeren Salze, aus denen die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Di-O,O'-(p-Toluoyl)-weinsäure, Aepfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure, Vorteilhaft isoliert man den wirksameren der beiden Antipoden.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht, und die fehlenden Verfahrensschritte durchführt, oder das Verfahren auf irgendeiner Stufe abbricht, oder bei denen man einen Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen bildet, oder bei denen eine Reaktionskomponente gegebenenfalls in Form ihrer Salze vorliegt.

Zweckmässig verwendet man für die Durchführung der erfindungsgemässen Reaktionen solche Ausgangsstoffe, die zu den eingangs besonders erwähnten Gruppen von Endstoffen und besonders zu den speziell beschriebenen oder hervorgehobenen Endstoffen führen.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder können, falls sie neu sind, nach an sich bekannten Methoden, wie oben, z.B. analog wie in den Beispielen beschrieben, erhalten werden.

Die neuen Verbindungen können z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche eine pharmakologisch wirksame Menge der Aktivsubstanz, gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen, z.B. oralen, oder parenteralen Verabreichung eignen, und anorganisch oder organisch, fest oder flüssig sein können. So verwendet man Tabletten oder Gelatine-kapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Laktose, Dextrose, Sukrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycerin und/oder Schmiermitteln, z.B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Poly-äthylenglykol, aufweisen. Tabletten können ebenfalls Bindemittel, z.B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Natrium-carboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z.B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, und/oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmackstoffe und Süßmittel enthalten. Ferner kann man die neuen pharmakologisch wirksamen Verbindungen in Form von parenteral verabreichbaren Präparaten oder von Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese z.B. bei lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, z.B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z.B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wirksame Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt und enthalten

20. AUG 1982 * 030243

von etwa 0,1 % bis 100 %, insbesondere von etwa 1 % bis etwa 50 %, Lyophilisate bis zu 100 % des Aktivstoffes.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. So liegen die täglich in einer oder mehreren, vorzugsweise höchstens 4 Einzeldosen zu verabreichenden Dosen bei oraler Applikation an Warmblüter für β -Rezeptoren-Blocker der Formel I zwischen 0,03 mg/kg und 3 mg/kg und für Warmblüter von etwa 70 kg Körpergewicht vorzugsweise zwischen etwa 0,004 g und etwa 0,08 g, und für β -Rezeptoren-Stimulatoren der Formel I zwischen 0,01 mg/kg und 1 mg/kg bzw. für Warmblüter von etwa 70 kg Körpergewicht zwischen etwa 0,002 g und etwa 0,04 g

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Bei Verbindungen, die zwei Asymmetriezentren besitzen und daher als Diastereomeren-Gemische vorliegen können, wurde der relative Gehalt der beiden Diastereomeren (Enantiomeren-Paare) mittels ^{13}C -NMR-Spektroskopie anhand der relativen Intensität der beiden C-Methyl-Signale bei $13,3 \pm 0,1$ ppm bzw. $13,6 \pm 0,1$ ppm festgestellt. Die ^{13}C -Spektren wurden in DMSO-d_6 auf einem Varian-XL-100-Instrument bei 25,16 MHz unter Verwendung von Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. (Digital-Auflösung 0,8 Punkte/Hz). Salze wurden als solche untersucht. Basen müssen mit Säuren (z.B. 1 Äquivalent Fumarsäure) neutralisiert werden, um eine Separation der Methyl-Signale zu erzielen.

Beispiel 1: 1,2 g roher α -[N-[2-(4-Cyan-3-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-4-methylsulfonylamino-benzylalkohol wird in 15 ml konz. Salzsäure gelöst und die Lösung 24 Stunden bei 20-25° stehen gelassen. Durch Eindampfen im Vakuum erhält den α -[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-4-methylsulfonylamino-benzylalkohol als Hydrochlorid, das nach Umkristallisation aus Wasser bei 239-240°

schmilzt.

Das Ausgangsmaterial kann auf folgende Weise hergestellt werden:

a) Ein Gemisch von 27,4 g 2,4-Dihydroxy-benzonitril, 30,8 g Kaliumcarbonat, 1000 ml 1,2-Dibromäthan und 100 ml Dimethylformamid wird unter Rühren am absteigenden Kühler so erhitzt, dass eine Innentemperatur von 127-129° erreicht wird. Das Erhitzen wird während 6 Stunden fortgesetzt. Das Destillat wird verworfen. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat am Vakuum eingedampft. Durch Verteilen des Rückstandes zwischen Aethylacetat und Wasser, Trocknen ($MgSO_4$), Eindampfen der organischen Phase und Kristallisieren erhält das 4-(2-Bromäthoxy)-2-hydroxy-benzonitril vom Smp. 160-175° (aus Aethylacetat), das für die folgende Reaktion genügend rein ist.

b) Ein Gemisch von 2,8 g α -(Aminomethyl)-4-methylsulfonylamino-benzylalkohol, 2,4 g 4-(2-Bromäthoxy)-2-hydroxy-benzonitril, 4,1 g Triäthylamin und 20 ml Dioxan wird 3 Stunden unter Rühren und Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung ergibt rohen α -[N-[2-(4-Cyan-3-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl-4-methylsulfonylamino-benzylalkohol als braunen Schaum, der roh weiterverarbeitet wird.

Beispiel 2: Analog der im vorhergehenden Beispiel beschriebenen Arbeitsweise erhält man unter Verwendung entsprechender Ausgangsstoffe folgende Verbindungen der Formel I oder deren Salze:

- a) α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-2,4-dichlorbenzylalkohol vom Smp. 139-140° (aus Methanol).
- b) α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-4-chlor-3-nitrobenzylalkohol vom Smp. 167-168° (aus Aethylacetat).
- c) Der nach dem Aufarbeiten erhaltene Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert. Nach nochmaliger Umkristallisation aus Methanol erhält man den α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-

- aminomethyl]-3-sulfamoyl-4-chlorbenzylalkohol vom Smp. 193-195°.
- d) α -[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-4-nitrobenzylalkohol als Hydrochlorid; Smp. 231-233° (aus Methanol).
- e) Aus dem nach dem Aufarbeiten erhaltenen Schaum kristallisiert allmählich aus wenig Aethylacetat der α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-3-(methylsulfonylamino)-4-chlorbenzylalkohol vom Smp. 139-141°. Er bildet ein neutrales Fumarat vom Smp. 190-192° (aus Methanol).
- f) α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-3,5-dichlor-4-amino-benzylalkohol als bräunliche Kristalle vom Smp. 196-201°.
- g) α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy-äthyl)-aminomethyl]-3-(methylsulfonylamino)-benzylalkohol vom Smp. 135-137°; (aus Methanol/Isopropanol ca. 1:10).
- h) α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-3,4-methylendioxy-benzylalkohol als Diastereoisomeren-Gemisch. Durch fraktionierte Kristallisation des Hydrochlorids aus Methanol-Wasser (4:1) erhält man ein reines Enantiomeren-Paar vom Smp. 211-212°.
- i) α -[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-3,4-methylendioxy-benzylalkohol als Diastereoisomeren-Gemisch (ca. 1:1) vom Smp. 164-174°. Es bildet ein neutrales Fumarat vom Smp. 193-204° (aus Methanol-Wasser), das mittels ¹³C-Kernresonanz-Spektrum als ein Gemisch der Diastereomeren (ca. 1:1) identifiziert wird.

- j) α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-4-(methylsulfonylamino)-benzylalkohol als Oel, welcher ein neutrales Fumarat als Gemisch der Diastereoisomeren im Verhältnis von ca. 6:4 gemäss ^{13}C -Spektroskopie-Untersuchung vom Smp. 210-215° bildet.
- k) α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-3-carbamoyl-4-hydroxybenzylalkohol, welcher nach dem Umkristallisieren aus Aethylacetat bei 143-148° unter Zersetzung schmilzt und ein Gemisch der Diastereoisomeren im Verhältnis von ca. 1:1 darstellt.
- l) α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-4-(2-methoxy-äthoxy)-benzylalkohol, der nach Umkristallisation aus Aethylacetat bei 100-106° schmilzt und ein Diastereoisomeren-Gemisch im Verhältnis von ca. 1:1 darstellt.
- m) α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-4-methyl-benzylalkohol vom Smp. 120-134° (aus Aethylacetat, welcher ein Gemisch der Diastereoisomeren im Verhältnis von ca. 1:1 darstellt.
- n) Das nach dem Aufarbeiten erhaltene Rohprodukt wird aus 200 ml Aethylacetat, dann aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält das höher schmelzende Enantiomeren-Paar des α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-4-methoxy-benzylalkohol. Smp. 144-146°. Aus der Aethylacetat-Mutterlauge wird durch Einengen das andere Enantiomeren-Paar erhalten und durch Kristallisation aus Acetonitril gereinigt, Smp. 129-131°.
- o) Der nach dem Aufarbeiten erhaltene Schaum wird aus Isopropanol, dann aus Methanol/Isopropanol umkristallisiert, wonach man den α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-3-sulfamoyl-4-chlor-benzylalkohol als ca. 1:1 Diastereomeregemisch vom Smp. 103-106° mit 0,5 Mol Kristallisopropanol erhält.

- p) α -[N-[2-(3-Hydroxy-4-carbamoyl-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-3-sulfamoyl-4-chlor-benzylalkohol vom Smp. 112-116° als Diastereomerenmischung (ca. 1:1).
- q) Nach dem Aufarbeiten erhält man einen dickflüssigen Rückstand, aus dem durch Lösen in einem Methanol-Isopropanol-Gemisch der α -[N-(2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl)-aminomethyl]-3-sulfamoyl-4-methoxybenzylalkohol auskristallisiert, welcher nach dem Umkristallisieren aus Methanol den Smp. 160-162° zeigt. Eine Kristallmodifikation vom Smp. 191-194° entsteht, wenn die Verbindung aus Acetonitril umkristallisiert wird.
- r) 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-4-(2-methoxyphenyl)-2-butanol-hydrochlorid vom Smp. 124-126°; (aus Acetonitril/Aethylacetat).
- s) 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-2-phenyl-2-propanol vom Smp. 142-153° (aus wenig Isopropanol).
- t) Der nach dem Aufarbeiten erhaltene Rückstand wird über 500 g Kieselgel mit einem Gemisch von Chloroform/Methanol/Ammoniak (40:5:0,5) chromatographiert. Die Hauptfraktion wird eingedampft. Durch Kristallisation aus Isopropanol wird der α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-2-methoxy-benzylalkohol vom Smp. 167-168° erhalten.
- u) 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-(2-methoxyphenyl)-2-propanol als Hydrochlorid vom Smp. 152-154°; (aus Acetonitril).
- v) α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxyphenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-4-methansulfonylamino-benzylalkohol als Base vom Smp. 172-174°; (aus Aethanol).

w) Durch fraktioniertes Umkristallisieren des nach dem Aufarbeiten erhaltenen Rückstandes aus Aethanol und Aethylacetat erhält man 3 Kristallfraktionen, die im Dünnschichtchromatogramm einheitliche Flecken ergeben (System: Aethylacetat, Aethanol, konz. Ammoniak 24:12:4), und die zusammen aus Aethanol umkristallisiert den α -[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-4-(N-methyl-sulfamoyl)-benzylalkohol als Diastereomeren-gemisch (3:1) vom Smp. 136-150° ergeben. Durch weiteres Umkristallisieren aus Aethanol erhält man ein reines Diastereomeres vom Smp. 138-140° (^{13}C -NMR-Signal bei 15,3 ppm nach Zusatz von Fumarsäure).

x) Die Kristalle des nach dem Aufarbeiten erhaltenen α -[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-1-methyläthyl]-aminomethyl]-4-(methyl-sulfonylamino)-benzylalkohols werden abgesaugt und zeigen einen Smp. von 156-162°. Sie bestehen nach ^{13}C -NMR-Analyse aus einem Gemisch von 75 % des höher schmelzenden Enantiomeren-Paars A und 25 % des tiefer schmelzenden Enantiomeren-Paars B. Durch weiteres, dreimaliges Umkristallisieren aus Methanol erhält man das Enantiomeren-Paar A vom Smp. 165-167° (≥ 90 % A). Es bildet ein Hydrochlorid vom Smp. 219-220° (aus Methanol); ^{13}C -NMR: C- CH_3 -Signal bei 13,15 ppm.

Durch weiteres Einengen der ersten Mutterlauge erhält man eine weitere kristalline Fraktion vom Smp. 138-144°, worin das Diastereomeren-Verhältnis $\sim 1:1$ beträgt. Die davon abfiltrierte Mutterlauge kristallisiert nicht mehr. Sie enthält nach ^{13}C -NMR-Analyse das Enantiomeren-Paar B zu 60-70 % angereichert. Diese Mutterlauge (~ 80 g braunes Oel) wird über 4 kg Kieselgel chromatographiert. Mit 70 Fraktionen Aethylacetat à 150 ml werden nicht identifizierte Verunreinigungen eluiert. Weitere Elution mit Methanol (80 Fraktionen à 150 ml) ergeben ein braunes Oel, das allmählich zum Teil kristallisiert. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Aethanol erhält man das Enantiomeren-Paar B vom Smp. 144-145° (≥ 90 % B).

Es bildet ein Hydrochlorid vom Smp. 206-209° (aus Aethanol), welches im ¹³C-NMR das Signal der C-Methylgruppe bei 13,65 ppm zeigt (≥ 95 %).

y) 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-4-phenyl-2-butanol vom Smp. 159-160° (aus wenig Methanol).

z) 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-4-(2-methylphenyl)-2-butanol, das nach Umkristallisation aus Isopropanol bei 140-142° schmilzt. Es bildet ein Hydrochlorid vom Smp. 155-157° (aus Isopropanol).

a') 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-4-[4-(2-methoxyäthoxy)-phenyl]-2-butanol vom Smp. 151-153° (aus Methanol). Es bildet ein Hydrochlorid vom Smp. 207-208° (aus Methanol).

b') 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol.

Beispiel 3: Tabletten enthaltend 20 mg an aktiver Substanz werden in folgender Zusammensetzung in üblicher Weise hergestellt.

Zusammensetzung:

α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl-aminomethyl]-3-sulfamoyl-4-chlor-benzylalkohol	20 mg
Weizenstärke	60 mg
Milchzucker	50 mg
Kolloidale Kieselsäure	5 mg
Talk	9 mg
Magnesiumstearat	1 mg
	<hr/>
	145 mg

Herstellung:

α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-

3-sulfamoyl-4-chlor-benzylalkohol wird mit einem Teil der Weizenstärke, mit Milchzucker und kolloidaler Kieselsäure gemischt und die Mischung durch ein Sieb getrieben. Ein weiterer Teil der Weizenstärke wird mit der 5-fachen Menge Wasser auf dem Wasserbad verkleistert und die Pulvermischung mit diesem Kleister geknetet, bis eine schwach plastische Masse entstanden ist.

Die plastische Masse wird durch ein Sieb vom ca. 3 mm Maschenweite gedrückt, getrocknet und das erhaltene trockene Granulat nochmals durch ein Sieb getrieben. Darauf werden die restliche Weizenstärke, Talk und Magnesiumstearat zugemischt und die Mischung zu Tabletten von 145 mg Gewicht mit Bruchkerbe verpresst.

Beispiel 4: Tabletten enthaltend 1 mg an aktiver Substanz werden in folgender Zusammensetzung in üblicher Weise hergestellt:

Zusammensetzung:

α -[N-[2-(3-Hydroxy-4-carbamoyl-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-3-sulfamoyl-4-chlor-benzylalkohol	1 mg
Weizenstärke	60 mg
Milchzucker	50 mg
Kolloidale Kieselsäure	5 mg
Talk	9 mg
Magnesiumstearat	1 mg
	<hr/>
	126 mg

Herstellung:

α -[N-[2-(3-Hydroxy-4-carbamoyl-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-3-sulfamoyl-4-chlor-benzylalkohol wird mit einem Teil der Weizenstärke, mit Milchzucker und kolloidaler Kieselsäure gemischt und die Mischung durch ein Sieb getrieben. Ein weiterer Teil der Weizenstärke wird mit der 5-fachen Menge Wasser auf dem Wasserbad verkleistert und die Pulvermischung mit dem Kleister angeknetet, bis eine schwach plastische Masse entstanden ist.

Die plastische Masse wird durch ein Sieb von ca. 3 mm Maschenweite gedrückt, getrocknet und das erhaltene trockene Granulat nochmals durch ein Sieb getrieben. Darauf werden die restliche Weizenstärke, Talk und Magnesiumstearat zugemischt und die Mischung zu Tabletten von 145 mg Gewicht mit Bruchkerbe verpresst.

Beispiel 5: Kapseln enthaltend 10 mg an aktiver Substanz werden wie folgt auf übliche Weise hergestellt:

Zusammensetzung:

α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]- 3-sulfamoyl-4-chlor-benzylalkohol	2500 mg
Talkum	200 mg
Kolloidale Kieselsäure	50 mg

Herstellung:

Die aktive Substanz wird mit Talkum und kolloidaler Kieselsäure innig gemischt, das Gemisch durch ein Sieb mit 0,5 mm Maschenweite getrieben und dieses in Portionen von jeweils 11 mg in Hartgelatine-kapseln geeigneter Grösse abgefüllt.

Beispiel 6: Eine sterile Lösung von 5,0 g α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-3-sulfamoyl-4-chlor-benzylalkohol-methansulfonat in 5000 ml destilliertem Wasser wird in Ampullen zu 5 ml abgefüllt, die in 5 ml Lösung 5 mg Wirkstoff enthalten.

Beispiel 7: 3,62 g α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-3-sulfamoyl-4-chlor-benzylalkohol werden unter Zusatz von 100,0 ml 0,10-n. Salzsäure mit 18000 ml destilliertem Wasser auf ein Volumen von 18100 ml gelöst. Die sterilisierte Lösung wird in Ampullen à 5,0 ml abgefüllt, in denen 1 mg Wirkstoff enthalten ist.

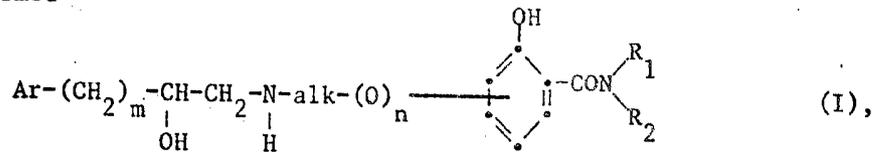
Beispiel 8: Anstelle der in den Beispielen 4 bis 7 als aktive Substanz verwendeten Verbindungen können auch folgende Verbindungen der Formel I, oder deren pharmazeutisch annehmbare nicht-toxische Säureadditionssalze als Wirkstoffe in Tabletten, Dragées, Kapseln, Ampullenlösungen etc. verwendet werden:

- α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-2,4-dichlorbenzylalkohol,
- α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-4-chlor-3-nitro-benzylalkohol,
- α -[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-4-nitro-benzylalkohol,
- α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-3-(methylsulfonylamino)-4-chlor-benzylalkohol,
- α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-3,5-dichlor-4-amino-benzylalkohol,
- α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-3-(methylsulfonylamino)-benzylalkohol,
- α -[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-4-(methylsulfonylamino)-benzylalkohol,
- α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-3,4-methylendioxy-benzylalkohol,
- α -[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-3,4-methylendioxy-benzylalkohol,
- α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-4-(methylsulfonylamino)-benzylalkohol,
- α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-3-carbamoyl-4-hydroxy-benzylalkohol,
- α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-4-(2-methoxy-äthoxy)-benzylalkohol,
- α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-4 methyl-benzylalkohol,
- α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-4-methoxy-benzylalkohol,

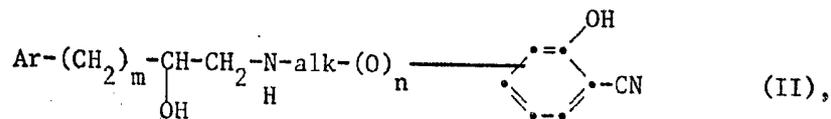
- α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-3-sulfamoyl-4-methoxy-benzylalkohol,
- 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-4-(2-methoxyphenyl)-2-butanol
- 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-3-phenyl-2-propanol,
- 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino-3-(2-methoxyphenyl)-2-propanol
- α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-2-methoxybenzylalkohol,
- α -[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-4-methylsulfonylamino-benzylalkohol,
- α -[N-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthyl]-aminomethyl]-4-methansulfonylamino-benzylalkohol,
- α -[N-[2-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-phenoxy)-1-methyl-äthyl]-aminomethyl]-4-(methylsulfonylamino)-benzylalkohol als Enantiomerenpaar vom Smp. 165-167°, oder als Enantiomerenpaar vom Smp. 144-145°,
- 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-4-phenyl-2-butanol,
- 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-4-(2-methylphenyl)-2-butanol,
- 1-[2-(3-Carbamoyl-4-hydroxy-phenoxy)-äthylamino]-4-[4-(2-methoxyäthoxy)-phenyl]-2-butanol.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Derivaten des 2-Aminoäthanolis der Formel



in welcher Ar gegebenenfalls substituiertes Phenyl, m eine Zahl von 0 bis 3, n die Zahl 0 oder 1 und alk Alkylen mit 2-5 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei das Stickstoffatom und das Sauerstoffatom oder, falls n für Null steht, der Phenylrest durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, und R₁ und R₂ je Wasserstoff darstellt mit der Massgabe, dass falls m für 0 steht, der Phenylrest Ar mindestens einen Substituenten enthält und ein durch eine oder zwei Hydroxygruppen oder geschützte Hydroxygruppen substituierter Phenylrest Ar mindestens einen zusätzlichen, von diesen verschiedenen Substituenten enthält, in der Form von Racematgemischen, Racematen, optischen Antipoden oder deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel



worin eine oder beide Hydroxygruppen und/oder im Rest Ar vorhandene Hydroxy- und/oder Aminogruppen gegebenenfalls durch solche mittels Hydrolyse abspaltbaren und durch Wasserstoff ersetzbaren Gruppen geschützt sind, die unter den Bedingungen des Verfahrens abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt werden, oder im Rest Ar gegebenenfalls zusammen mit den genannten geschützten Hydroxy- und/oder Aminogruppen die Gruppe -CN vorhanden ist, die Gruppen -CN mittels Hydrolyse in die Gruppe -CONH₂ und gleichzeitig gegebenenfalls geschützte Hydroxy- und/oder Aminogruppen in freie Hydroxy- und/oder Aminogruppen umwandelt, und, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung in

