

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3326749 A1**

⑤1 Int. Cl. 3:  
**C07D 233/61**  
C 07 D 233/60  
A 61 K 31/415

⑳1 Aktenzeichen: P 33 26 749.9  
⑳2 Anmeldetag: 25. 7. 83  
⑳3 Offenlegungstag: 7. 2. 85

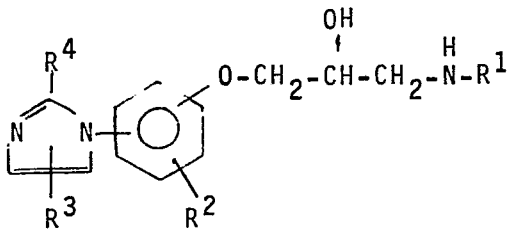
DE 3326749 A1

⑦1 Anmelder:  
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

⑦2 Erfinder:  
Uhlendorf, Joachim, Dipl.-Chem. Dr., 5042 Erftstadt, DE; Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr.; Prop, Gerrit, Dr., 5024 Pulheim, DE; Borbe, Harald, Dr., 5000 Köln, DE; Doppelfeld, Ille-Stephanie, 5010 Bergheim, DE

⑤4 1-Alkylamino-3-(imidazol-1-yl-phenoxy)-2-propanole, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Die Erfindung betrifft 1-Alkylamino-3-(imidazol-1-yl-phenoxy)-2-propanole der allgemeinen Formel I



als Racemate sowie in Form der linksdrehenden oder rechtsdrehenden Enantiomeren und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

DE 3326749 A1

1

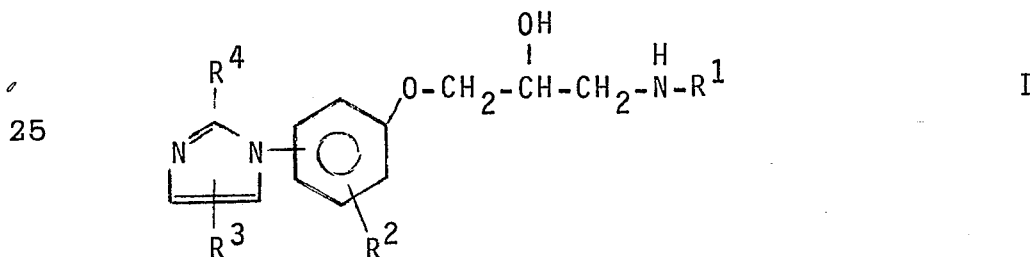
5 Anmelder: A. Nattermann & Cie GmbH  
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

10 Titel: 1-Alkylamino-3-(imidazol-1-yl-phenoxy)-  
2-propanole, Verfahren zu ihrer Herstel-  
lung und diese enthaltende pharmazeu-  
tische Präparate.

15

20 Patentansprüche

1. 1-Alkylamino-3-(imidazol-1-yl-phenoxy)- 2-propanole der  
allgemeinen Formel I

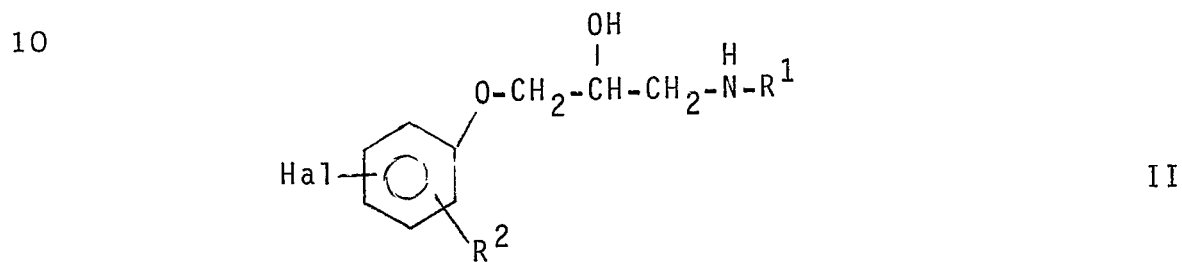


30 in der  
R<sup>1</sup> eine Isopropyl-, tert.-Butyl- oder sek.-Butyl-  
gruppe  
R<sup>2</sup> ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Methyl-  
gruppe  
35 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl- oder  
Phenylgruppe  
bedeuten,

1 als Racemate oder in Form der linksdrehenden oder rechtsdrehenden Enantiomeren und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

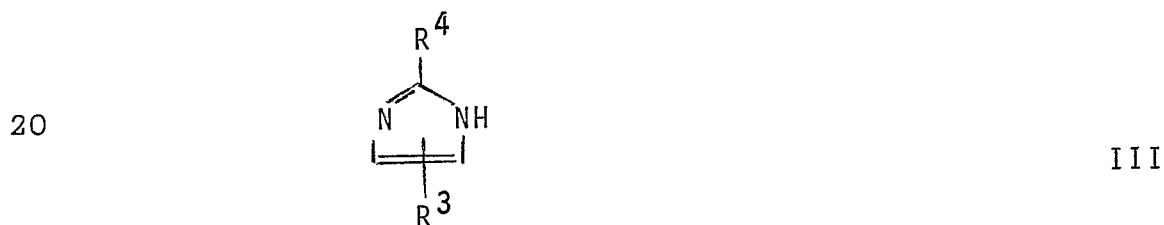
5 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) ein Arylhalogenid der allgemeinen Formel II



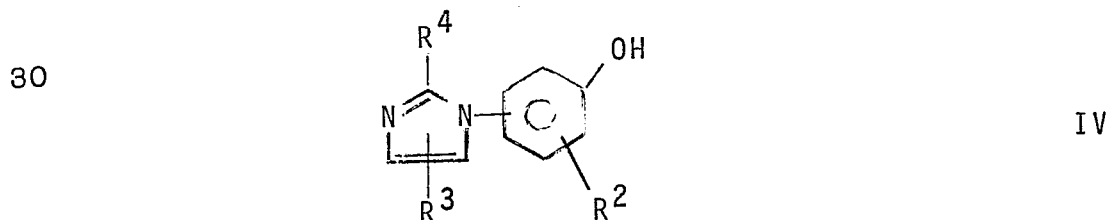
15

mit Imidazolen der allgemeinen Formel III



25 reagieren läßt, wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

b) ein Phenol der allgemeinen Formel IV mit einer



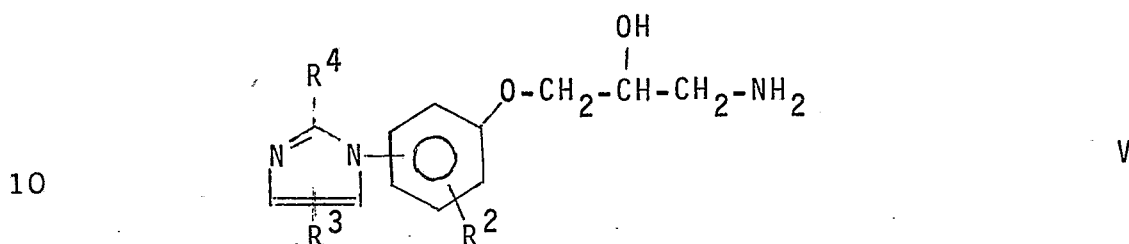
35 Verbindung der Formel X-CH<sub>2</sub>-NH-R<sup>1</sup> umsetzt, wobei

1

X die Gruppe  $\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}-$  oder  $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Y}$  bedeutet, in der Y ein ersetzbares Radikal darstellt und  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

5

c) ein Aminoderivat der allgemeinen Formel V



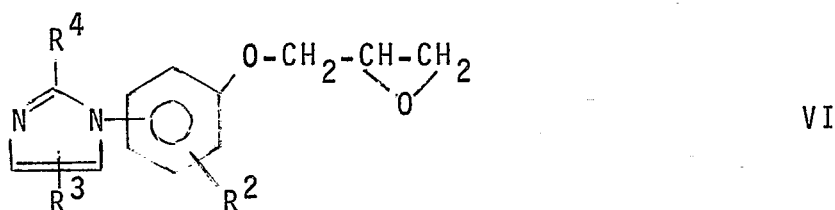
15

mit einem Alkylhalogenid der Formel  $\text{Hal}-\text{R}^1$  reagieren läßt, wobei  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, oder

20

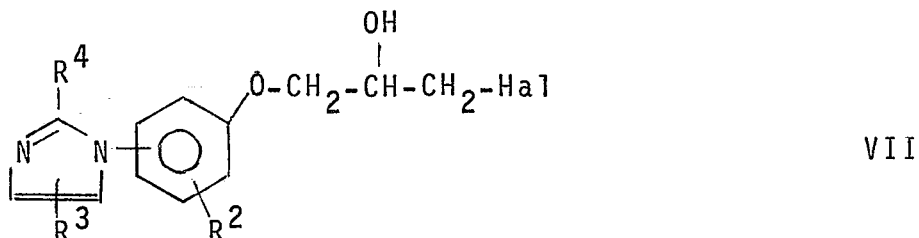
d) ein Amin der Formel  $\text{R}^1-\text{NH}_2$  mit einem Glycidether der allgemeinen Formel VI

25



oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII

30



35

umsetzt, worin Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellt und die Reste  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$  die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

1 3. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß  
sie eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 als  
Wirkstoff im Gemisch mit üblichen pharmazeutischen Hilfs-  
und Trägerstoffen enthalten.

5

10

15

20

25

30

35

20749

5  
4

3326749

1

5Anmelder:

A. Nattermann & Cie GmbH  
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

10 Titel:

1-Alkylamino-3-(imidazol-1-yl-phenoxy)-  
2-propanole, Verfahren zu ihrer Herstel-  
lung und diese enthaltende pharmazeu-  
tische Präparate.

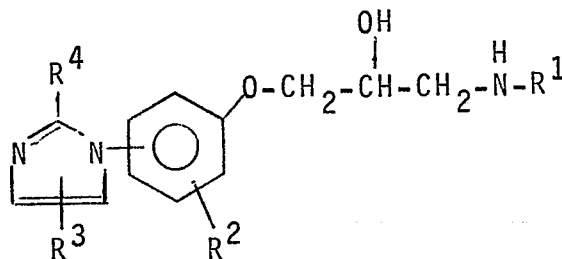
15

20 Beschreibung

Gegenstand der Erfindung sind neue 1-Alkylamino-3-(imidazol-  
yl-phenoxy)-2-propanole und deren physiologisch verträgliche  
Säureadditionssalze und Verfahren zu ihrer Herstellung, so-  
wie Arzneimittel, die solche Verbindungen als Wirkstoffe  
25 enthalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der allge-  
meinen Formel I

30



I

35

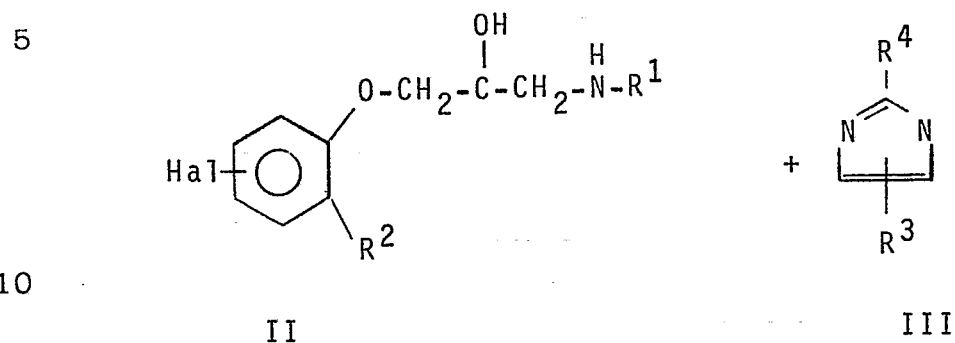
<sup>6</sup>  
<sub>2</sub>  
 1 in der R<sup>1</sup> eine Isopropyl-, tert.-Butyl- oder sek.-Butyl-  
 gruppe bedeutet und R<sup>2</sup> für ein Wasserstoff- oder Halogen-  
 atom oder eine Methylgruppe steht, während R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ein Was-  
 5 serstoffatom, eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe bedeu-  
 ten, wobei die jeweiligen Verbindungen als Racemate oder  
 in Form der linksdrehenden oder rechtsdrehenden Enantio-  
 meren vorliegen können. Eingeschlossen sind dabei die phy-  
 siologisch verträglichen Säureadditionssalze der entspre-  
 chenden Verbindungen.

10 Verbindungen gemäß der Erfindung sind beispielsweise:  
 1-Isopropylamino-3-[4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-phenoxy]-  
 2-propanol  
 1-[4-(Imidazol-1-yl)-phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol  
 1-Isopropylamino-3-[4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenoxy]-  
 15 2-propanol  
 1-sek.-Butylamino-3-[4-(imidazol-1-yl)-phenoxy]-2-propanol  
 1-[4-(Imidazol-1-yl)-2-methyl-phenoxy]-3-isopropylamino-  
 2-propanol  
 1-tert.-Butylamino-3-[2-chlor-4-(imidazol-1-yl)-phenoxy]-  
 20 2-propanol  
 1-[4-(2-Ethyl-imidazol-1-yl)-phenoxy]-3-isopropylamino-  
 2-propanol  
 1-tert.-Butylamino-3-[4-(2-phenyl-imidazol-1-yl)-phenoxy]-  
 2-propanol  
 25 1-Isopropylamino-3-[4-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-phenoxy]-  
 2-propanol  
 1-tert.-Butylamino-3-[3-(imidazol-1-yl)-phenoxy]-2-propa-  
 nol  
 1-tert.-Butylamino-3-[2-(2-methyl-imidazol-1-yl)-phenoxy]-  
 30 2-propanol.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I  
 besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Neben  
 guter  $\beta$ -adrenolytischer und blutdrucksenkender Wirksamkeit  
 35 zeigen sie überraschenderweise eine Hemmung der Thromboxan-  
 synthetase-Aktivität.

7  
3  
1 Die Verbindungen der Formel I werden in an sich bekannter Weise hergestellt.

Bei der Variante a) des Verfahrens gemäß Anspruch 2 wird ein Arylhalogenid der allgemeinen Formel II

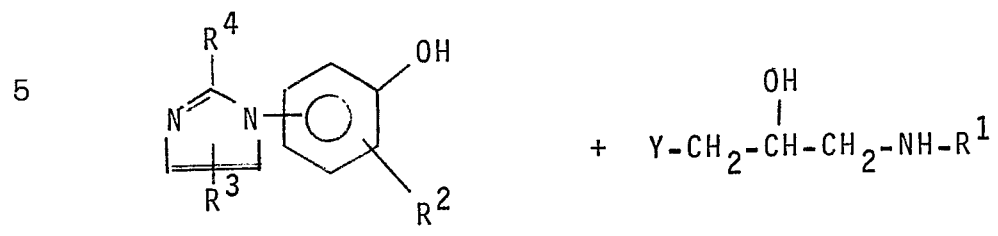


mit einem Imidazol der allgemeinen Formel III analog der Ullman-Reaktion unter den Bedingungen nach L.M.Sitkina und  
15 A.M.Simonov (C.A. 65 (1966) 13 686e) umgesetzt.  $R^1, R^2, R^3, R^4$  haben dabei, wie auch in den folgenden Verfahren, die in Formel I angegebenen Bedeutungen.

Die Arylierung wird bei Einsatz von Imidazolen der allgemeinen Formel III mit Arylhalogeniden der allgemeinen Formel II unter Verwendung eines Katalysators in Anwesenheit  
20 einer Base in einem Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur durchgeführt. Insbesondere eignen sich Bromarylverbindungen für die Umsetzung. Als Katalysatoren kommen besonders Kupfer(I)- und Kupfer(II)-salze in Betracht, aber auch Kupfer  
25 oder Kupferbronze können verwendet werden. Der bei der Reaktion abgespaltene Halogenwasserstoff wird durch Zusatz eines Säureakzeptors gebunden. Dabei kommen bevorzugt anorganische Basen, wie Kalium- oder Natriumcarbonat in wasserfreier Form, zur Anwendung. Die Umsetzung wird vorwiegend  
30 bei Normaldruck in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 150 und 190°C durchgeführt. Als Lösungsmittel werden polare, hochsiedende Lösungsmittel, wie Ethylenglykol, Ethylenglykolmonomethylether, Chlorbenzol, Nitrobenzol, N-Methylpyrrolidon, Pyrrolidon, Hexamethylenphosphorsäure-  
35 triamid, Sulfolan, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid angewendet.



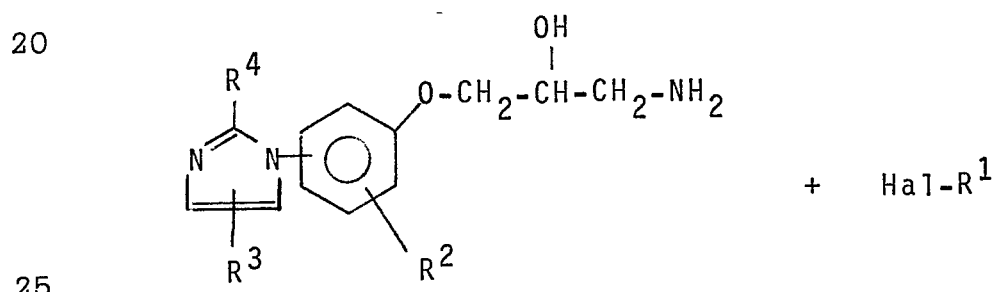
1 Bei der Variante b) des Verfahrens gemäß Anspruch 2 setzt  
 man ein Phenol der allgemeinen Formel IV



10 IV

beispielsweise mit einem 1-Alkylamino-3-halogeno-2-hydroxy-  
 propan der Formel  $\text{Y-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{-NH-R}^1$  um, in der Y ein  
 Halogenatom darstellt. Die Reaktion wird in Gegenwart ei-  
 nes Lösungsmittels und eines säurebindenden Mittels, wie  
 15 Natrium- oder Kaliumcarbonat, bei Temperaturen von 70 -  
 120°C durchgeführt, vorzugsweise bei 80 - 110°C.

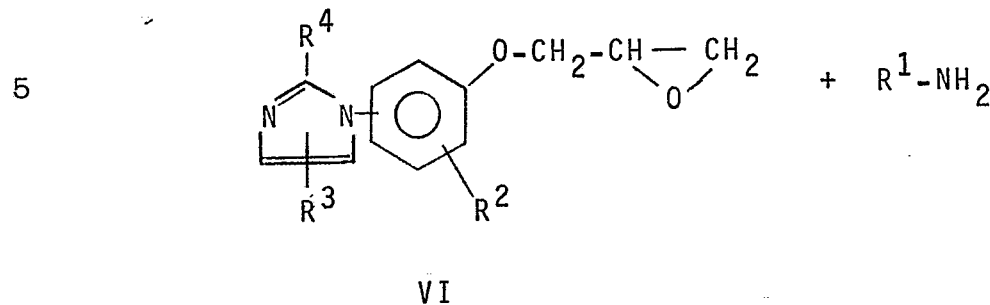
Bei der Variante c) des Verfahrens gemäß Anspruch 2, Umset-  
 zung einer Aminoverbindung der Formel V



25 V

arbeitet man bevorzugt in Gegenwart einer Base, wie Natrium-  
 oder Kaliumcarbonat, in einem Lösungsmittel.  
 30 Die Umsetzung wird durch Wärmezufuhr vervollständigt.

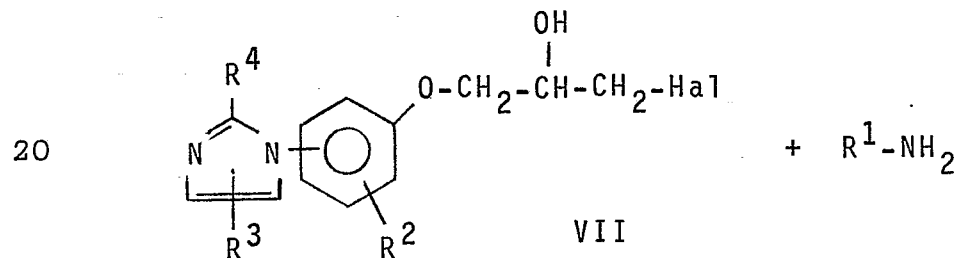
1 Bei der Variante d) gemäß Anspruch 2 wird insbesondere bei Einsatz der Epoxy-Verbindung VI



10

mit einem Überschuß des Amins  $R^1-NH_2$  bei erhöhter Temperatur oder in Anwesenheit eines organischen Lösungsmittels durchgeführt. Bevorzugte Lösungsmittel sind niedrigere Alkohole, besonders Ethanol oder Isopropanol, und cyclische Ether, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran.

15 Wird ein Halogenhydrin der Formel VII



25 mit einem Amin  $R^1-NH_2$  umgesetzt, so erfolgt diese Kondensation in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels bei mäßiger Erwärmung unter Atmosphärendruck oder unter Druck im Autoklaven.

30 Die Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Umkristallisation der Base aus einem Lösungsmittel, Überführen der Base in eine Säureadditionsverbindung oder durch Säulenchromatographie.

35

1 Die Verbindungen der Erfindung enthalten ein asymmetrisches  
Kohlenstoffatom in 2-Stellung der Seitenkette. Die Defini-  
tion der Verbindungen der allgemeinen Formel I umfaßt daher  
sowohl die reinen stereoisomeren Formen als auch Gemische  
5 derselben. Nach den Verfahren des Anspruchs 2 werden Race-  
mate erhalten, die durch bekannte Methoden, beispielsweise  
durch Bildung diastereomerer Salze mit optisch aktiven Hilfs-  
säuren und deren fraktionierter Kristallisation, in die  
optisch aktiven Antipoden zerlegt werden können.

10 Gemäß Anspruch I gehören zu den Verbindungen der Formel I  
die physiologisch verträglichen Säureadditionssalze. Zur  
Herstellung dieser Salze wird die freie Base, bevorzugt  
in einem Lösungsmittel, mit der äquivalenten Menge einer  
Säure umgesetzt. Als Beispiel für verwendbare anorganische  
15 und organische Säuren seien Chlorwasserstoffsäure, Schwefel-  
säure, Phosphorsäure, Essigsäure, Oxalsäure, Malonsäu-  
re, Maleinsäure und Fumarsäure genannt. Die erfindungsge-  
mäßigen Wirkstoffe können als solche oder in Form ihrer Säu-  
readditionssalze in die üblichen galenischen Anwendungs-  
20 formen wie Tabletten, Dragées, Lösungen, Emulsionen, Pulver,  
Kapseln oder Depotformen gebracht werden, wobei zu deren  
Herstellung die üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe und  
Verdünnungsmittel sowie die fachgerechten Fertigungsmetho-  
den herangezogen werden können.

25

Die Herstellung der neuen 1-Alkylamino-3-(imidazol-1-yl-  
phenoxy)-2-propanole wird durch die folgenden Beispiele  
näher erläutert.

30

Beispiel 1

1-Isopropylamino-3-[4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-phenoxy]-  
2-propanol.

35

Ein Gemisch aus 5,7 g 1-(4-Bromphenoxy)-3-isopropylamino-  
2-propanol, 1,6 g 2-Methylimidazol, 5,6 g Kaliumcarbonat  
unter Zusatz einer Spatelspitze Kupfer(I)-bromid in 20 ml  
Dimethylformamid wird 6 Stunden auf 160 - 170°C erhitzt.

11  
x

1 Das Lösungsmittel wird im Vakuum über eine Brücke abdestil-  
liert und der dunkelbraune Rückstand zwischen Chloroform  
und Wasser verteilt. Die Chloroformphase wird gut mit Was-  
ser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.  
5 Der Rückstand wird aus wenig Aceton umkristallisiert und  
liefert 4,7 g Base von 1-Isopropylamino-3-[4-(2-methyl-  
imidazol-1-yl)-phenoxy]-2-propanol als hellbeige Kristal-  
le vom Fp. 108-109°C. Die Base, in Methanol gelöst, wird  
10 durch tropfenweise Zugabe von etherischer HCl zur Kristalli-  
sation gebracht. Nach Abtrennung wird das Salz aus Ethanol  
umkristallisiert. Man erhält 4,2 g Hydrochlorid vom Fp. 173-  
174°C.

15 Das oben als Ausgangsmaterial verwendete 1-(4-Bromphenoxy)-  
3-isopropylamino-2-propanol wird in 2 Stufen nach der üb-  
lichen Methodik aus 4-Bromphenol, Epichlorhydrin und Iso-  
propylamin hergestellt.

#### Beispiel 2

20 1-[4-(Imidazol-1-yl)-phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol.  
Eine Mischung aus 21,6 g 1-(4-Bromphenoxy)-3-isopropylamino-  
2-propanol, 5,1 g Imidazol, 20,7 g pulverisiertes Kalium-  
carbonat und 4,5 g Kupfer (I)-bromid wird in 80 ml Dimethyl-  
formamid 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungs-  
25 mittel wird unter reduziertem Druck abdestilliert und der  
braune Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Lösung wird  
blank filtriert, mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet  
und zur Trockne eingedampft. Die Reinigung erfolgt über  
eine Kieselgelsäule. Die Hauptfraktion, mit einem Gemisch  
aus Methanol und 1% Ammoniak eluiert, liefert 15,2 g rei-  
30 nes 1-[4-(Imidazol-1-yl)-phenoxy]-3-isopropylamino-2-pro-  
panol.

Die in Methanol gelöste Base wird mit methanolischer HCl  
versetzt und das Hydrochlorid mit Ether gefällt. Das Salz  
wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält  
35 9,4 g Hydrochlorid vom Fp. 203-205°C.

.....

12  
8

3326749

- 1 Analog den Beispielen 1 und 2 werden hergestellt:
- 1-Isopropylamino-3-[4-(4-methyl-imidazol-1-yl)-phenoxy]-  
2-propanol
- 1-sek.-Butylamino-3-[4-(imidazol-1-yl)-phenoxy]-2-propanol
- 5 1-[4-(Imidazol-1-yl)-2-methyl-phenoxy]-3-isopropylamino-  
2-propanol
- 1-tert.-Butylamino-3-[2-chlor-4-(imidazol-1-yl)-phenoxy]-  
2-propanol
- 1-[4-(2-Ethyl-imidazol-1-yl)-phenoxy]-3-isopropylamino-2-  
propanol
- 10 1-tert.-Butylamino-3-[4-(2-phenyl-imidazol-1-yl)-phenoxy]-  
2-propanol
- 1-Isopropylamino-3-[4-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-phenoxy]-2-  
propanol
- 1-tert.-Butylamino-3-[3-(imidazol-1-yl)-phenoxy]-2-propanol
- 15 1-tert.-Butylamino-3-[2-(2-methyl-imidazol-1-yl)-phenoxy]-  
2-propanol.

20

25

30

35