

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 881–891 (1979)

## Synthese und pharmakologische Untersuchung von Etherderivaten des 3-Amino-1,2-propandiols, 1. Mitt.\*\*

Athanas Georgiev, Elena Tschalina\*, Wesselin Petkov und Petar Manolov

Wissenschaftliches Chemisch-pharmazeutisches Forschungsinstitut, Sofia, Bulgarien, Fakultät für Pharmazie an der Medizinischen Akademie, Sofia – Lehrstuhl für Pharmazeutische und Organische Chemie\*, Institut für Physiologie an der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften und Institut für Innere Krankheiten und Pharmakologie an der Medizinischen Akademie, Dunav-Str. 2, Sofia  
Eingegangen am 10. Juli 1978

Es wurden die Derivate **1–15** von 1-Cyclopentyl-, 1-Cyclohexyl- und 1-Benzyl-2-hydroxy-3-aminopropanen durch Reaktion von 1-substituierten 2,3-Epoxypropanen mit primären Aminen synthetisiert. Die Epoxypropane wurden durch Kondensation der entsprechenden Alkohole mit Epichlorhydrin dargestellt. Die pharmakologische Prüfung der Hydrogenmaleate und Hydrogenfumarate der neuen Verbindungen ergab eine mäßige  $\beta$ -adrenerge blockierende Wirkung. Bei einer der Verbindungen wurde eine bedeutende antiarrhythmische Aktivität nachgewiesen.

### Synthesis and Pharmacological Investigation of Ether Derivatives of 3-Amino-1,2-propanediol, I.

By reaction of 1-substituted 2,3-epoxypropanes with primary amines the derivatives **1–15** of 1-cyclopentyl-, 1-cyclohexyl- and 1-benzyl-2-hydroxy-3-aminopropanes were synthesized. The epoxypropanes were obtained by condensation of the corresponding alcohols with 1-chloro-2,3-epoxypropane. Some of the compounds were found to have moderate  $\beta$ -adrenoblocking activity, and one compound was found to have considerable antiarrhythmic activity.

Derivate des 1-Aryloxy-2-hydroxy-3-aminopropan haben eine breite Anwendung als  $\beta$ -adrenerge Blocker bei der Therapie der cardio-vaskulären Krankheiten gefunden. Die meisten erwiesen sich als spezifische Inhibitoren der  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren und als Träger von lokalanästhetischen Effekten. Zu den wirksamsten Arzneimitteln dieser Art gehören Propranolol, Alprenolol, Oxprenolol, Bunolol, Pindolol und Talinolol<sup>1–6)</sup>.

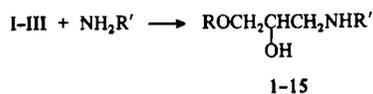
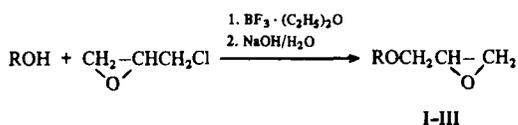
Alle diese Verbindungen besitzen im Molekül eine meist an eine kurze verzweigte Kohlenwasserstoffkette gebundene sekundäre Aminogruppe, eine freie Hydroxylgruppe und einen etherisch gebundenen Arylrest. Folglich kann angenommen werden, daß die

Kohlenstoffkette des 3-Amino-1,2-propandiols als unentbehrliches Fragment der heute aktuellen  $\beta$ -adrenergen Blocker anzusehen ist.

Um die Bedeutung des aromatischen etherisch gebundenen Restes aufzuklären, haben wir die Synthese der Modellverbindungen **1–10** unternommen, die einen umfangreichen und nicht polaren Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest im Molekül enthalten, statt der planaren und teilweise polaren Phenyl- und Naphthylkerne, die im Gerüst der bewährten  $\beta$ -adrenergen Blocker anwesend sind.

In einer anderen Untergruppe der synthetisierten Verbindungen (**11–15**) ist ein aromatischer Rest anwesend, der aber vom etherischen Sauerstoff mittels einer „Methylenbrücke“ getrennt ist\*\*\*.

Die untersuchten und in Tab. 1 angegebenen neuen Etherderivate des 3-Amino-1,2-propandiols wurden gemäß folgendem Schema synthetisiert:



Durch Reaktion des entsprechenden Alkohols mit Epichlorhydrin in Anwesenheit einer katalytischen Menge Bortrifluoridetherat und durch nachfolgende Cyclisierung mit 50proz. Natronlauge, wurden die 1-Cycloalkoxy-2,3-epoxypropane **I** und **II** und 1-Benzoyloxy-2,3-epoxypropan (**III**) in einer Ausbeute von 50, 55 bzw. 52 % d. Th. nach fraktionierter Destillation unter reduziertem Druck erhalten.

Die nächste Reaktionsstufe war eine Aminolyse der oben angegebenen Epoxypropane mit verschiedenen primären Aminen, wobei die 1-Cycloalkoxy-2-hydroxy-3-alkylaminopropane **1–10** und die 1-Benzoyloxy-2-hydroxy-3-alkylaminopropane **11–15** in Ausbeuten von 62–83 % d. Th. anfallen.

Die Aminolyse erfolgte bei 35–60° im Verlaufe von 15–18 h und bei einem molaren Verhältnis der Reaktionsprodukte Epoxid/Amin von 1 : 1,5.

Alle Etherderivate des 3-Amino-1,2-propandiols wurden zwecks pharmakologischer Prüfungen in die physiologisch verträglichen und wasserlöslichen Maleate und Fumarate überführt. Die Salze wurden in Ethylether bei einem Molverhältnis der Base zur Säure 1 : 1,1, isoliert.

Die IR-Spektren der dargestellten Basen **1–15** in Chloroform ergaben folgende Absorptionsbanden: 3580  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  OH assoziiert), 3520–3320  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  NH assoziiert), 1100  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C-O-C).

\*\*\* Einige dieser neuen Verbindungen sind Gegenstand des bulgarischen Urheberscheins Nr. 21096/1974.

Tab. 1: Synthetisierte Verbindungen  $\text{ROCH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NHR}'$ 

Verbin- dung	R	R'	Aus- beute %	Bruttoformel (Mol.-Masse)	Ber.: Gef.:		
					C	H	N
1		$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	83	$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (201,31)	65,6 66,4	11,52 11,80	7,0 6,8
2		$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	78	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (215,32)	66,9 66,6	11,70 12,00	6,5 6,2
3			70	$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (227,34)	68,7 68,6	11,08 10,82	6,2 6,4
4			69	$\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (241,37)	69,7 69,3	11,28 11,60	5,8 5,9
5		$-\text{CH}_2$ 	50	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (249,35)	72,3 72,8	9,30 8,90	5,6 6,0
6		$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	77	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (215,32)	66,9 67,1	11,70 11,65	6,5 6,6
7		$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	74	$\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (229,36)	68,1 68,2	11,87 11,51	6,1 6,2
8			70	$\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (241,36)	69,7 70,1	11,28 11,11	5,8 5,6
9			62	$\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (255,40)	70,5 70,4	11,45 11,30	5,5 5,7
10		$-\text{CH}_2$ 	47	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (263,38)	73,0 72,6	9,57 9,71	5,3 5,2
11	$-\text{CH}_2$ 	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	67	$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (223,31)	69,9 69,5	9,48 9,77	6,3 6,1
12	$-\text{CH}_2$ 	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	72	$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (237,34)	70,9 69,6	9,76 9,80	5,9 6,3
13	$-\text{CH}_2$ 		68	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (249,35)			5,6 5,4
14	$-\text{CH}_2$ 		70	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (263,20)	73,0 73,2	9,57 9,78	5,3 4,9
15	$-\text{CH}_2$ 	$-\text{CH}_2$ 	41	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (271,36)	75,3 74,8	7,80 8,08	5,2 5,6

Das IR-Spektrum der Verbindung 6 in Tetrachlormethan in einer Konzentration von  $3 \cdot 10^{-3}$  Mol/l ergab im Bereich der Valenzschwingungen für die OH- und NH-Gruppen Absorptionsschwingungen bei  $3600 \text{ cm}^{-1}$ , bzw.  $3320 \text{ cm}^{-1}$ . Daraus ist abzuleiten, daß die vorhandenen Wasserstoffbrückenbindungen der Aminoalkohole zwischenmolekularer Natur sind.

Die IR-Spektren der Verbindungen **5** und **11–15** in Kapillarschicht ergaben folgende Absorptionspeaks: 3100–3000  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  C-H Arylkern), 1600 und 1500 ( $\nu$  C=C Arylkern), 750 und 705  $\text{cm}^{-1}$  ( $\delta$  C-H monosubstituierter aromatischer Kern).

In den IR-Spektren der Salze der dargestellten Verbindungen in Nujol erscheint eine Gruppe von Banden bei 2780–2220  $\text{cm}^{-1}$ , die für ein koordinativ gesättigtes Stickstoffatom charakteristisch ist.

## Pharmakologische Untersuchungen

### Materialien und Methoden

Die Verbindungen wurden nach folgendem Testschema pharmakologisch untersucht:

- Inhibition der vasodepressorischen Aktivität von Isoprenalin auf den Blutdruck von Katzen unter Urethannarkose und Bestimmung der  $\text{ED}_{50}$  bei i.v. Applikation.
- Inhibition der positiv-inotropen Wirkung von Isoprenalin, geprüft am isolierten Herz von Warmblütern. Die Ergebnisse wurden alternativ ausgewertet.
- Beeinflussung der broncholytischen Aktivität von Isoprenalin, geprüft am experimentell hervorgerufenen Bronchospasmus nach *Konzett-Röster* in einer Modifikation von *Turpaev*<sup>7)</sup>.
- Kupieren der Rhythmusstörungen am Herzen an nicht narkotisierten Kaninchen nach *Szekeress et al*<sup>8)</sup>.
- Bestimmung der  $\text{LD}_{50}$  für männliche weiße Mäuse<sup>9)</sup>.

### Ergebnisse

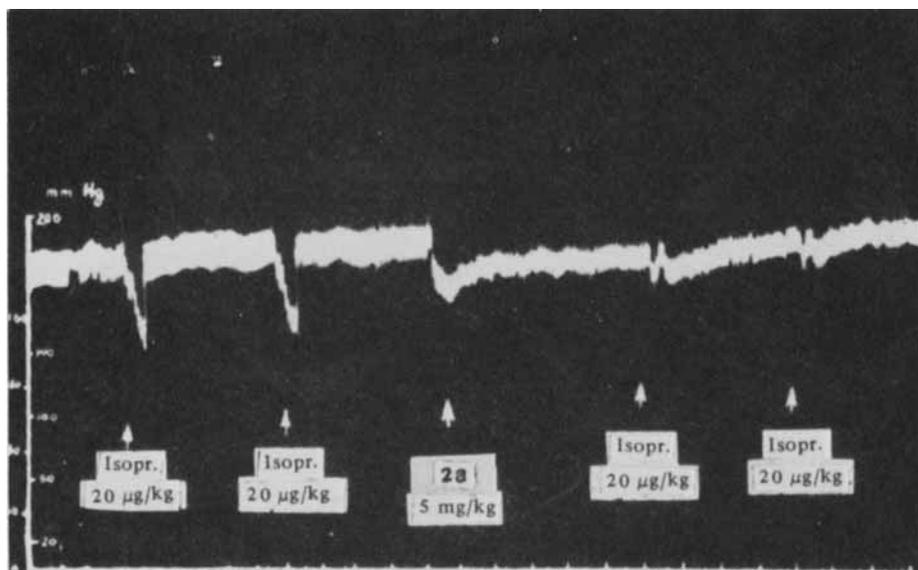
Die erhaltenen Daten der durchgeführten Tests sind aus Tab. 2 ersichtlich. Daraus ist zu entnehmen, daß die überwiegende Zahl der Verbindungen  $\beta$ -adrenerge Eigenschaften aufweist. Letzteres wurde vorwiegend nach dem Test der Inhibition der vasodepressiven Aktivität des Isoprenalins bewertet. Die Verbindung **2a**, das Hydrogenmaleat des 1-Cyclopentyloxy-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropans, zeigte die höchste Wirksamkeit. In einer Dosis von 5 mg/kg inhibiert diese Verbindung vollständig die hypotensive Wirkung des Isoprenalins (Abb. 1).

Gegenüber der positiv-inotropen Wirkung des Isoprenalins zeigten nur einige der untersuchten Verbindungen eine schwache Unterdrückung der Herzmuskelkontraktionen – als Ergebnis der Blockierung der Adrenorezeptoren. Die übrigen Verbindungen beeinflussen weder die Stärke, noch die Frequenz der Herzmuskelkontraktionen.

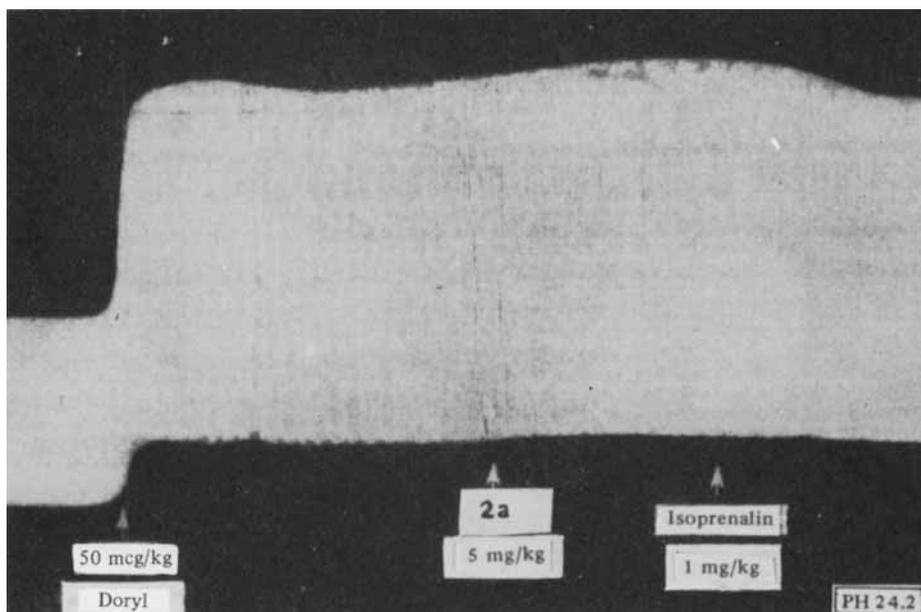
An einem Modell eines experimentell hervorgerufenen Bronchospasmus an mit Amobarbital-Natrium anästhesierten Katzen zeigte nur die Verbindung **2a** eine stärker ausgeprägte Blockierung der  $\beta$ -Adrenorezeptoren der Bronchien. Zusammen mit der Verbindung **2a** angewendet zeigte Isoprenalin keine broncholytische Aktivität (Abb. 2).

---

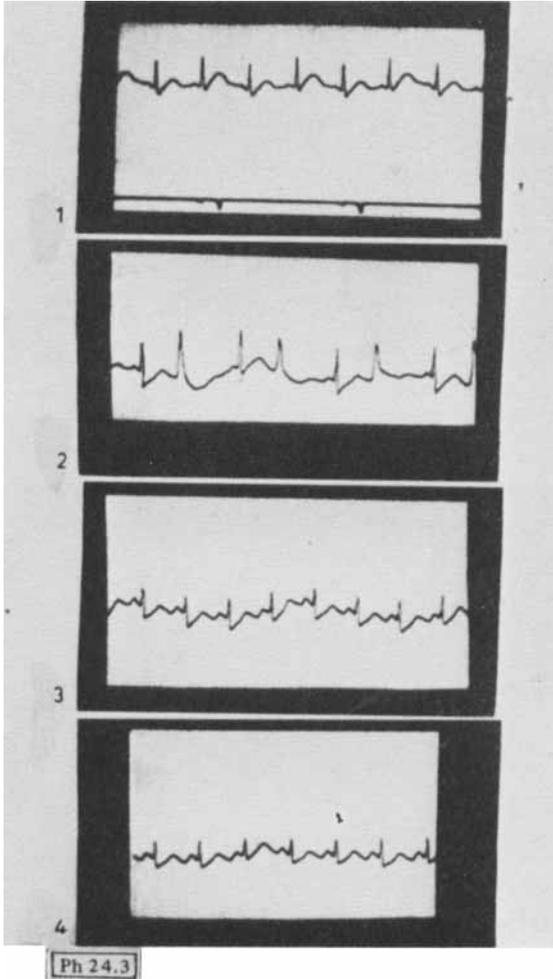
**Abb. 2:** Bronchospasmus, hervorgerufen mit Doryl 50 mcg/kg an der mit Amobarbital-Natrium anästhesierten Katze – nach *Turpaev* (Ausgangszustand; Bronchospasmus mit Doryl; Verbindung **2a**)



**Abb. 1:** Einfluß der Verbindung **2a** auf die vasodepressiven Effekte von Isoprenalin (Test – Blutdruck der Katze)



Die mit  $\text{BaCl}_2$  hervorgerufenen Herzrhythmusstörungen bei nicht narkotisierten Kaninchen wurden von den Verbindungen in den angewandten Dosen nicht beeinflusst. Nur die Verbindung **2a**, 1 Minute nach Eintritt der Arrhythmie angewandt, zeigte eine kupierende Wirkung (Abb. 3). Nach ihrer antiarrhythmischen Aktivität läßt sich diese Verbindung fast neben dem Propranolol einordnen.



**Abb. 3:** Experimentelle Therapie von Arrhythmie am Kaninchen, hervorgerufen mit  $\text{BaCl}_2$ .

1. Ausgangs-EKG;
2.  $\text{BaCl}_2$ -2mg/kg;
3. Verbindung **2a** 5 mg/kg;
4. EKG in der 5. Min. Nach Applikation der Verbindung.

Die akute Toxizität der gesamten Serie der Salze von Etherderivaten des 3-Amino-1,2-propandiols ist bei intraperitonealer Anwendung an Mäusen als niedrig zu bewerten. Die durchschnittliche  $\text{LD}_{50}$  liegt für die meisten Verbindungen in den Grenzen zwischen 80

und 180 mg/kg. Eine Ausnahme macht die Verbindung **14a** mit einer  $LD_{50}$  45 mg/kg (Tab. 2).

Die Verbindungen zeigen gewisse Reizeffekte auf das ZNS, was aus bestimmten Verhaltensreaktionen der Versuchstiere zu schließen ist.

**Tab. 2:** Pharmakologische Aktivität der Verbindungen 1–15

Verbindung*	$LD_{50}$ mg/kg Maus, intra- peritoneal	$ED_{50}$ mg/kg gegenüber dem Zirku- lationseffekt von Isoprenalin	Inhibition der myokar- dialen $\beta$ - Rezeptoren	Blockie- rung der bronchia- len $\beta$ -Re- zeptoren	Anti- arrhyth- mische Wirkung (gegenüber $BaCl_2$ - Arrhythmie)
1a	160,0	7,5	±	±	0
2a	145,0	2,5	++	++	+++
3b	144,0	7,5	±	±	0
4a	165,0	5,0	±	±	0
5a	85,0	**	0	0	0
6a	89,5	**	0	0	0
7a	112,0	**	0	0	0
8b	108,0	**	0	0	0
9a	98,0	7,5	0	±	0
10a	120,0	7,5	±	±	0
11a	165,0	5,0	+	±	0
12a	140,0	5,0	+	0	0
13b	152,5	7,5	±	0	0
14a	45,0	–	0	0	0
15a	182,0	7,5	±	0	0
Propranolol	104,0	1,5	+++	+++	+++

\* a – Maleat; b – Fumarat

\*\* Die Verbindungen zeigten keine  $\beta$ -adrenerge blockierende Wirkung und die  $ED_{50}$  wurde nicht bestimmt.

+ : schwacher Effekt; ++ : mäßiger Effekt; +++ : starker Effekt; ± : schwankender Effekt.

## Diskussion

Die nach ausgewählten Tests untersuchten Etherderivate des 3-Amino-1,2-propandiols sind pharmakologisch wirksam. Die stärkste Wirkung zeigen die Etherderivate des Cyclopentanol, die des Cyclohexanol sind durch eine bedeutend schwächere Aktivität charakterisiert und die Benzyloxyderivate nehmen eine Zwischenstellung ein.

Ein Teil der Verbindungen, vorwiegend die Cyclopentyloxyderivate und einige Benzyloxyderivate, weisen eine nach Stärke und Dauer unterschiedliche inhibierende

Wirkung auf die  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren verschiedener Organe und Systeme auf. Nach allen durchgeführten Tests hebt sich die Verbindung **2a** von den übrigen Verbindungen durch ihre stärkste Aktivität ab. Sie ist mit der Aktivität des Propranolols gleichzusetzen.

Aufmerksamkeit verdient auch der beobachtete antiarrhythmische Effekt der Verbindung **2a**. Diese Tatsache wurde von uns am Bariumarrhythmie-Modell, sowie auch an anderen Modellen festgestellt.<sup>10)</sup>

## Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Apparat nach Boetius. IR-Spektren ( $\text{cm}^{-1}$ ): Spektrofotometer UR-20 (Carl Zeis-Jena).

Die Epoxyderivate 1-Cyclopentyl-2,3-epoxypropan (**I**), 1-Cyclohexyl-2,3-epoxypropan (**II**) und 1-Benzyl-2,3-epoxypropan (**III**) wurden nach bekannten Methoden<sup>11-13)</sup> dargestellt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung von 1-substituierten-2-Hydroxy-3-aminopropanen  
0,15 mol primäres Amin werden unter Rühren und Erhitzen auf 35–60° mit 0,1 mol der Epoxyverbindung tropfenweise versetzt. Es wird 15–18 h gerührt. Der Überschuß des Amins wird abdestilliert und das Produkt durch Fraktionieren unter vermindertem Druck isoliert.

### 1-Cyclopentyl-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan (**1**)

Aus 5,31 g (0,09 mol) Isopropylamin und 8,52 g (0,06 mol) **I** bei 35–40°/15 h werden 8,50 g **1**, Sdp.<sub>6</sub> 126–128°, erhalten. IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3580, 3500–3300. (Flüssige Schicht): 1365–1385, d, 1190.

Hydrogenmaleat (**1a**): Schmp. 113–115° (n-Hexan/Ethylacetat 1:2).  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$  (317,38); Ber.: C 56,8; H 8,57 N 4,4; Gef.: C 57,2; H 8,87 N 4,1.

### 1-Cyclopentyl-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan (**2**)

Aus 6,58 g (0,09 mol) tert. Butylamin und 8,52 g (0,06 mol) **I** bei 45–50°/15 h werden 10,08 g **2**, Sdp.<sub>6</sub> 127–130° und Schmp. 34–36° (Ether), erhalten. IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3580, 3500–3320, 1110. (Flüssige Schicht): 1380, 1240. Hydrogenmaleat (**2a**): Schmp. 174–176° (n-Hexan/Ethylacetat 1:1,5).

$\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$  (331,41); Ber.: C 58,0 H 8,82 N 4,2; Gef.: C 58,4 H 8,88 N 3,8.

### 1-Cyclopentyl-2-hydroxy-3-cyclopentylaminopropan (**3**)

Aus 7,66 g (0,09 mol) Cyclopentylamin und 8,52 g (0,06 mol) **I** bei 50–60°/18 h werden 9,55 g **3**, Sdp.<sub>7</sub> 160–162° und Schmp. 21–23°, erhalten. IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3580, 3520–3330, 1105.

Hydrogenfumarat (**3b**): Schmp. 138–140° (Ethylacetat/Ethanol 5:1).  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$  (343,45) Ber.: N 4,0; Gef.: N 3,9.

### 1-Cyclopentyl-2-hydroxy-3-cyclohexylaminopropan (**4**)

Aus 8,93 g (0,09 mol) Cyclohexylamin und 8,52 g (0,06 mol) **I** bei 50–60°/18 h werden 10,20 g **4** mit Sdp.<sub>3</sub> 152–155° und Schmp. 46–49° (Ether) erhalten. IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3580, 3510–3320, 1105.

Hydrogenmaleat (**4a**): Schmp. 136–138° (Ethylacetat).  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$  (357,45) Ber.: C 60,5 H 8,73 N 3,9; Gef.: C 60,5 H 9,10 N 3,8.

*1-Cyclopentyl-2-hydroxy-3-benzylaminopropan (5)*

Aus 9,64 g (0,09 mol) Benzylamin und 8,52 g (0,06 mol) **I** bei 30–40°/18 h werden 7,50 g **5**, Sdp.<sub>3</sub> 172–175°, erhalten. IR(CHCl<sub>3</sub>): 3580, 3520–3320, 1110. (Kapillarschicht): 3100–3000 (t), 1600, 1510, 750, 705.

Hydrogenmaleat (**5a**): Schmp. 92–94° (Ethylacetat); C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (365,43) Ber.: C 62,5 H 7,45 N 3,8; Gef.: C 62,2 H 7,90 N 3,9.

*1-Cyclohexyl-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan (6)*

Aus 5,30 g (0,09 mol) Isopropylamin und 9,40 g (0,06 mol) **II** bei 35–40°/15 h werden 9,93 g **6**, Sdp.<sub>6</sub> 138–139° und Schmp. 39–41° (Ether) erhalten. IR(CHCl<sub>3</sub>): 3580, 3520–3320, 1105 (CCl<sub>4</sub> bei einer Konzentration von 3 · 10<sup>-3</sup> Mol/l): 3600, 3300. (Nujol): 1390, 1175, 930.

Hydrogenmaleat (**6a**): Schmp. 75–76° (Ethylacetat). C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (331,41) Ber.: C 58,0 H 8,82 N 4,2; Gef.: C 57,8 H 9,07 N 4,0.

*1-Cyclohexyl-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan (7)*

Aus 6,60 g (0,09 mol) tert. Butylamin und 9,36 g (0,06 mol) **II** bei 45–50°/15 h werden 8,7 g **7** mit Sdp.<sub>6</sub> 145–147° und Schmp. 49–51° (Ether) erhalten.

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3580, 3500, 3320, 1120. (Nujol): 1380, 1365, 1240. Hydrogenmaleat (**7a**): Schmp. 147–149° (n-Hexan/Ethylacetat 1:1,5); C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (345,43) Ber.: C 59,1 H 9,05 N 4,1; Gef.: C 58,9 H 9,00 N 3,9.

*1-Cyclohexyl-2-hydroxy-3-cyclopentylaminopropan (8)*

Aus 7,66 g (0,09 mol) Cyclopentylamin und 9,36 g (0,06 mol) **II** bei 50–60°/18 h werden 10,12 g **8** mit Schmp. 44–46° erhalten. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3580, 3510–3320, 1105.

Hydrogenfumarat (**8b**): Schmp. 152–154° (Ethylacetat/Ethanol 5:1). C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (357,44) Ber.: N 3,9; Gef.: N 3,8.

*1-Cyclohexyl-2-hydroxy-3-cyclohexylaminopropan (9)*

Aus 8,92 g (0,09 mol) Cyclohexylamin und 9,36 g (0,06 mol) **II** bei 50–60°/18 h werden 9,50 g **9**, Sdp.<sub>6</sub> 170–173° und Schmp. 65–67°, erhalten. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3580, 3520–3310, 1100.

Hydrogenmaleat (**9a**): Schmp. 96–98° (n-Hexan/Ethylacetat 1:1). C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (371,46) Ber.: C 61,4 H 8,95 N 3,8; Gef.: C 61,6 H 8,72 N 4,1.

*1-Cyclohexyl-2-hydroxy-3-benzylaminopropan (10)*

Aus 9,60 g (0,09 mol) Benzylamin und 9,40 g (0,06 mol) **II** bei 50–60°/18 h werden 7,5 g **10**, Sdp.<sub>3</sub> 191–195° erhalten. IR(CHCl<sub>3</sub>): 3580, 3520–3310, 1100. (Kapillarschicht): 3100–3020 (t), 1610, 1505, 750, 705.

Hydrogenmaleat (**10a**): Schmp. 93–95° (n-Hexan/Ethylacetat 1:1,5); C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (379,44) Ber.: C 63,3 H 7,70 N 3,7; Gef.: C 62,9 H 8,00 N 4,1.

*1-Benzyl-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan (11)*

Aus 5,80 g (0,09 mol) Isopropylamin und 9,85 g (0,06 mol) **III** bei 30–40°/15 h werden 9,00 g **11**, Sdp.<sub>3</sub> 149–152° erhalten. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3580, 3530–3310, 1100. (Kapillarschicht): 3120–3060, 1600, 1490, 1395, 1380, 1190.

Hydrogenmaleat (**11a**): Schmp. 92–94° (Ethylacetat);  $C_{13}H_{21}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$  (339,38) Ber.: C 60,1 H 7,43 N 4,1; Gef.: C 60,5 H 7,80 N 4,2.

*1-Benzylxy-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan (12)*

Aus 6,60 g (0,09 mol) tert.-Butylamin und 9,85 g (0,06 mol) **III** bei 40–50°/15 h werden 10,3 g **12**, Sdp.<sub>3</sub> 150–152° erhalten. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3580, 3500–3320, 1100. (Kapillarschicht): 3100–3005, 1600, 1500, 750, 705.

Hydrogenmaleat (**12a**): Schmp. 126–128° (Ethylacetat).  $C_{14}H_{23}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$  (353,43) Ber.: C 61,2 H 7,70 N 4,0; Gef.: C 61,5 H 8,05 N 4,3.

*1-Benzylxy-2-hydroxy-3-cyclopentylaminopropan (13)*

Aus 7,66 g (0,09 mol) Cyclopentylamin und 9,85 g (0,06 mol) **III** bei 50–60°/18 h werden 10,3 g **13**, Sdp.<sub>7</sub> 194–197° erhalten. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3570, 3500–3310, 1105. (Kapillarschicht): 3105–3000, 1600, 1500, 750, 705.

Hydrogenfumarat (**13b**): Schmp. 144–146° (Ethylacetat/Ethanol 5:1).  $C_{15}H_{23}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$  (365,31) Ber.: N 5,6 Gef.: N 5,5.

*1-Benzylxy-2-hydroxy-3-cyclohexylaminopropan (14)*

Aus 8,92 g (0,09 mol) Cyclohexylamin und 9,85 g (0,06 mol) **III** bei 55–60°/18 h werden 11,0 g **14**, Sdp.<sub>3</sub> 192–195° und Schmp. 47–50° (Ether), erhalten. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3575, 3550–3300; (Nujol): 3100–3000, 1610, 1510, 750, 705.

Hydrogenmaleat (**14a**): Schmp. 117–119° (Ethylacetat).  $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$  (379,45) Ber.: C 63,3 H 7,70 N 3,7; Gef.: C 63,7 H 8,10 N 3,6.

*1-Benzylxy-2-hydroxy-3-benzylaminopropan (15)*

Aus 9,60 g (0,09 mol) Benzylamin und 9,85 g (0,06 mol) **III** bei 45–50°/15 h werden 13,3 g **15**, Sdp.<sub>2,5</sub> 210–212°, erhalten. IR (CHCl<sub>3</sub>): 3580, 3550–3000, 1110. (Kapillarschicht): 3105–3005, 1600, 1500, 745, 710.

Hydrogenmaleat (**15a**): Schmp. 89–91° (n-Hexan/Ethylacetat 1 : 2).  $C_{17}H_{21}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$  (387,43) Ber.: C 65,1 H 6,50 N 3,6; Gef.: C 64,7 H 6,23 N 3,7.

Die Autoren sind für die Aufnahme der IR-Spektren Frau *Galja Kalinkowa* aus der pharmazeutischen Fakultät, Sofia, und für die Elementaranalyse dem Kollektiv des Laboratoriums für Mikroelementaranalyse am chemisch-pharmazeutischen Institut, Sofia, unter der Leitung von Frau *A. Walkowa*, zu Dank verpflichtet.

## Literatur

- \*\* 2. Mitt.: Arch. Pharm. (Weinheim) 3/2, 857 (1979).
- 1 J.W. Black und Mitarb., Lancet 1964, 1080.
  - 2 Y.M. Beasby und Mitarb., J.Pharm.Pharmacol. 9, 10 (1957).
  - 3 Y.M. Beasby und Mitarb., ibid. 10, 103 (1958).
  - 4 Ch.F. Schwender, J.Med.Chem. 13, 684 (1970).
  - 5 Swiss P. 548388; C. A. 81, 25547 (1974).

- 6 K. Femer und Mitarb., *Pharmazie* 30, 638 (1975).
- 7 M. M. Turpaev, *Fiziol. Zh SSSR im. I. M. Sechenova* 39, 732 (1953).
- 8 L. Szekeres und J. Papp, *Exper. Cardiac Arrhythmias and Antiarrhythmic Drugs*, S. 448, Akademia Kiado, Budapest 1971.
- 9 M. L. Belenkii, *Elementi Kolitschestwenoi Ozenki Farmakologitscheskogo Efekta*, S. 110, Verlag der Akad. der Wissenschaften der Lettischen SSR, Riga 1959.
- 10 P. Manolov und W. Petkov, *Dritte nationale Konferenz der Pharmakologie und Klinik neuer bulgarischer Arzneimittel*, Berichte Bd. 2, S. 46, Sofia 1973.
- 11 *Brit. P.* 1128938; *C. A.* 70, 47324u (1969).
- 12 Sh. Mamedov und Mitarb., *Biol. Akt. Soedin.* 1965, 294; *C. A.* 63, 17921 (1965).
- 13 W. Ulbrich und Mitarb., *Collect. Czech. Chem. Commun.* 296, 1466 (1964).

[Ph 24]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 891–895 (1979)

## Entzündungshemmende Wirkstoffe, 5. Mitt.<sup>1)</sup>

### Kernmonosubstituierte Benzotriazole

Alfred Kreuzberger\* und Jörg Stratmann

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)  
Eingegangen am 15. Januar 1979

---

Abweichend von der Methodik der Acylierung von Benzotriazolen wurden zwecks Festlegung der Haftstelle eines einzelnen Substituenten im carbocyclischen Teil dieses Ringsystems die 1-acylierten 5-Methoxybenzotriazole **5a** und **5b** durch cyclisierende Diazotierung der korrespondierenden, aus den Nitroverbindungen **3** durch Reduktion hervorgegangenen acylierten *o*-Phenylendiamine **4** dargestellt.

#### Antinflammatory Agents, V: Monosubstituted Benzotriazoles

Cyclizing diazotization was employed in order to determine the position of a substituent in the carbocyclic moiety of the benzotriazole system. By this procedure, the 1-acylated 5-methoxybenzotriazoles **5a** and **5b** were obtained from the corresponding acylated *o*-phenylenediamines **4**. The latter were prepared by reduction of the nitro compounds **3**.