



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

209 631

Int.Cl.³

3(51) C 07 D491/044

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2500 326
(31) P3215490.9

(22) 20.04.83
(32) 26.04.82

(44) 16.05.84
(33) DE

(71) siehe (73)
(72) BANHÖLZER, ROLF, DR. DIPL.-CHEM.; DE;
(73) BOEHRINGER INGELHEIM KG, INGELHEIM AM RHEIN, DE

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NORSCOPIN**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Vorproduktes zur Herstellung wertvoller Pharmazeutika (z. B. spasmolytisch und broncholytisch wirksamer 6,11-Dihydro-di-benzo-[b,e]-thiepin-11-N-alkyl-norscopinether). Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung einer neuen Verbindung, die als Vorprodukt geeignet ist. Erfindungsgemäß wird Norscopin der Formel I hergestellt, das durch Hydrogenolyse mit komplexen Hydriden aus Norscopolamin gewonnen werden kann. Die Reaktion wird vorzugsweise mit Natriumborhydrid in Ethanol bei Raumtemperatur durchgeführt. Formel I

250032 6

Berlin, den 1.8.1983
AP C 07 D/250 032/6
(62 290/18)

Verfahren zur Herstellung von Norscopin

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Norscopin.

Die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung wird angewandt als Zwischenprodukt für die Herstellung von wertvollen Pharmazeutika, die beispielsweise als Broncholytica verwendet werden können.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind keine Angaben bekannt über Verfahren zur Herstellung von Vorprodukten, die dann für die Herstellung von Broncholytica weiter verarbeitet werden können.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Zwischenprodukten für die Herstellung der wertvollen Pharmazeutika der Formel II.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein günstiges Verfahren zur Herstellung dieser neuen Zwischenprodukte zu finden.

Erfindungsgemäß wird als neues Vorprodukt Norscopin der Formel

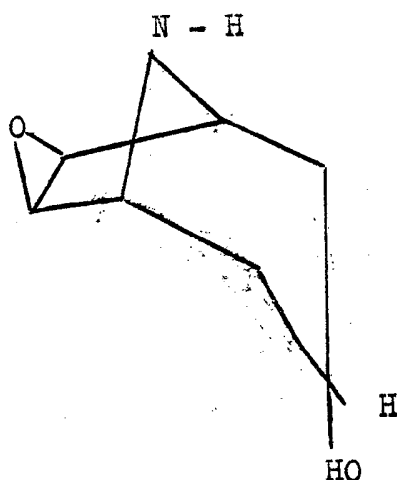
250032 6

-2-

1.8.1983

AP C 07 D/250 032/6

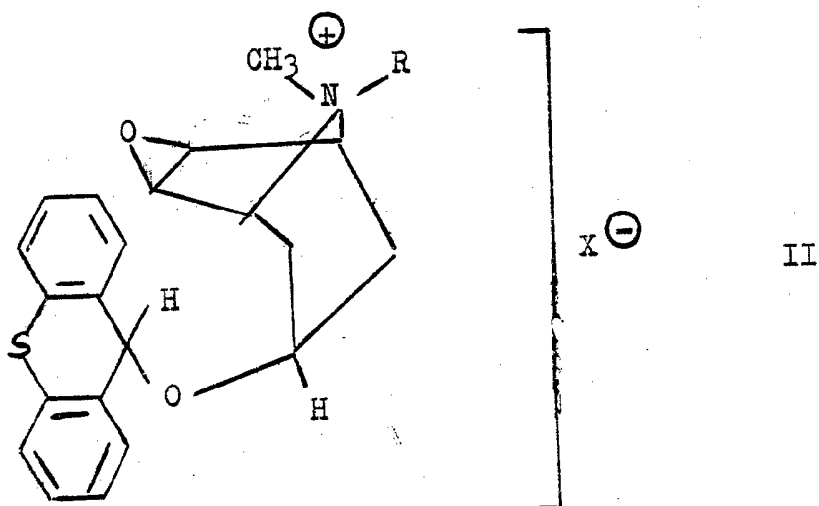
(62 290/18)



sowie dessen Säureadditionssalze hergestellt.

Norscopin ist geeignet zur Weiterverarbeitung zu Pharmazeutika.

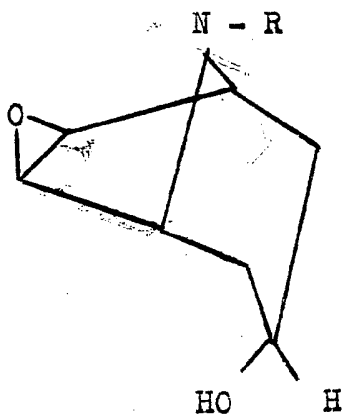
Das Norscopin ist ein wertvolles Vorprodukt, beispielsweise zur Herstellung neuer 6,11-Dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-N-alkyl-norscopinether der allgemeinen Formel II



worin R einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-10 Kohlenstoffatomen und $X^{(-)}$ ein pharmakologisch unbedenkliches Anion, wie etwa ein Halogenatom oder den Rest einer organischen Sulfonsäure, darstellt;

Diese Stoffe sind ihrerseits wertvolle Pharmazeutika mit einem gut ausgewogenen Verhältnis von anticholinerger und antihistaminischer Wirkung. Sie eignen sich daher hervorragend für die Anwendung als Broncholytica. Diese Substanzen sind in der DE-Patentanmeldung P 32 11 185.1 beschrieben.

Die Weiterverarbeitung des Norscopins zu den Norscopinethern der obenbezeichneten allgemeinen Formel II kann so erfolgen, daß man zunächst (z. B. durch übliche N-Alkylierung mit Alkylhalogeniden) die N-Alkyl Norscopine der allgemeinen Formel III



III

worin R die obengenannte Bedeutung hat, hergestellt;
diese ihrerseits mit Verbindungen der allgemeinen Formel
IV

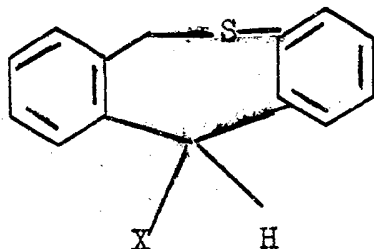
250032 6

-4-

1.8.1983

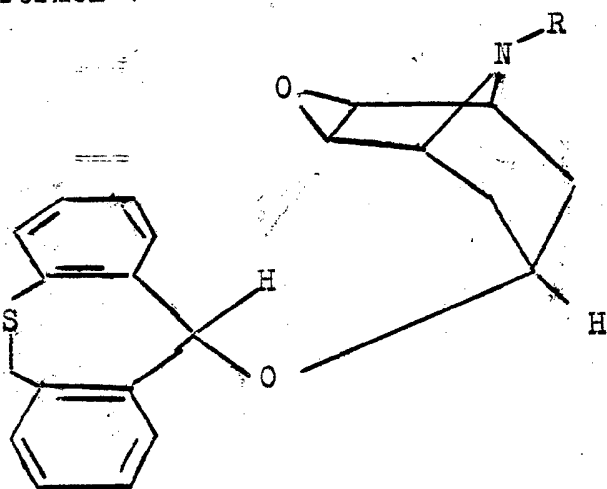
AP G 07 D/250 032/6

(62 290/18)



IV

worin X eine leicht abspaltbare Gruppe (z. B. ein Halogenatom) bedeutet, zu tertiären Verbindungen der allgemeinen Formel V



V

worin R die obengenannte Bedeutung hat, umgesetzt und letztere wiederum mit üblichen Quaternierungsmitteln der allgemeinen Formel VI

R - X

VI

worin R und X die oben genannte Bedeutung haben, in die Quartärsalze der allgemeinen Formel II überführt. Bezüglich näherer Einzelheiten der Weiterverarbeitung zu Verbindungen der allgemeinen Formel II wird auf die bereits erwähnte DE-Patentanmeldung P 32 11 185.1 verwiesen.

Die Herstellung des Norscopins erfolgt dabei so, daß man Norscopolamin bzw. dessen Salze mit geeigneten komplexen Metallhydriden (vorzugsweise bei Raumtemperatur oder niedrigeren Temperaturen) in einem Lösungsmittel behandelt. Besonders geeignet sind Metallborhydride und hier wiederum das Natriumborhydrid (NaBH_4). Auch Lithiumalanat ist grundsätzlich geeignet; hierbei sollten jedoch zwecks Vermeidung von Nebenreaktionen Temperaturen von 0°C und weniger angewandt werden.

Als Lösungsmittel für die vorbezeichnete Umsetzung kommt vor allem Äthanol in Betracht. Höhere Alkohole und andere organische Lösungsmittel (z. B. Äther) sind weniger günstig, da in ihnen die vorzugsweise als Ausgangsprodukte verwendeten Norscopolaminsalze schwerlöslich sind. Auch Methanol ist nur wenig geeignet, da es beispielsweise Natriumborhydrid schon bei 0°C sehr rasch zersetzt, so daß die Einsatzmenge dieses Reagens unnötig vergrößert wird. Auch in Wasser kann die Hydrogenolyse erfolgen, wenn z. B. der pH auf ca. 6-7 eingestellt wird. Die anschließende Isolierung des Norscopins aus Wasser ist jedoch mühsamer als die aus Äthanol.

Die Herstellung des als Ausgangsprodukt benutzten Norscopolamins kann den DE-AS 1 670 257 und 1 670 258 entnommen werden.

Ausführungsbeispiel

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

250032 6

-6-

1.8.1983

AP C 07 D/250 032/6

(62 290/18)

Beispiel

Norscopin bzw. Norscopin-hydrochlorid

32,6 g (0,1 Mol) Norscopolamin-hydrochlorid werden in 350 ml Ethanol suspendiert und bei einer Temperatur von 20 °C unter ständigem Rühren in sechs Anteilen in Abständen von jeweils 20 Minuten mit 3,78 g (0,1 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Man läßt 12 Stunden nachreagieren. Die Hydrogenolyse ist nach dieser Zeit beendet. Bei -5 bis -10 °C wird nun unter Stickstoffatmosphäre Chlorwasserstoffgas bis zur sauren Reaktion eingeleitet, die Lösung mit 1,5 Liter Ether frei von Chlorwasserstoff gewaschen. Die nach dem Trocknen fein verriebenen Kristalle suspendiert man in 2 Liter Methylenchlorid, erhitzt zum Sieden und leitet in das siedende Methylenchlorid zur Bindung der Base Ammoniak bis zur völligen Umsetzung ein. Nach dem Abtrennen der organischen Salze wird das Methylenchlorid unter vermindertem Druck bei 30 °C abdestilliert.

Das Norscopin kristallisiert in farblosen Kristallen.

Schmelzpunkt 198 - 202 °C (Zers.)

Ausbeute: 12,0 g (85,7 % d. Th.)

Das Hydrochlorid kann nach üblichen Methoden hergestellt werden.

Farblose Kristalle (Ethanol), Schmelzpunkt 292 - 293 °C (Zers.), Umwandlungspunkt ~ 205 °C.

Durch Elementaranalyse und Spektren wird das Vorliegen dieser Verbindung bestätigt.

250032 6

-7-

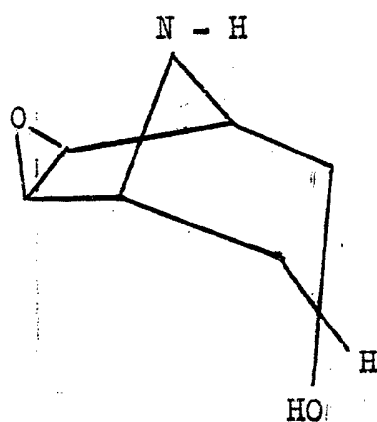
1.8.1983

AP C 07 D/250 032/6

(62 290/18)

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Norscopin der Formel I



I

und dessen Säureadditionssalzen, gekennzeichnet dadurch, daß man Norscopolamin bzw. seine Salze in einem geeigneten Lösungsmittel mit einem komplexen Hydrid hydrogenolytisch spaltet.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als komplexes Hydrid ein Metallborhydrid einsetzt.
3. Verfahren nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß man mit Natriumborhydrid bei Raumtemperatur in Ethanol arbeitet.