



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 234 421 A5

4(51) C 07 D 311/20
 C 07 D 313/08
 C 07 D 405/12
 C 07 D 213/57
 C 07 D 317/48

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 274 121 2
 (31) P3409612.4

(22) 14.03.85
 (32) 16.03.84

(44) 02.04.86
 (33) DE

(71) siehe (73)

(72) Abele, Wolfgang, Dr. Dipl.-Chem.; Köppe, Herbert, Dr. Dipl.-Chem.; Esser, Franz, Dr. Dipl.-Chem.; Gaida, Wolfram, Dr.; Hefke, Wolfgang, Dr.; Streller, Ilse, Dr.; Reichl, Richard, Dr. med. vet.; Traunecker, Werner, Dr., DE

(73) Boehringer Ingelheim Zentrale GmbH, 6507 Ingelheim am Rhein, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten Isochromanen und Oxepinen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Isochromanen und Oxepinen für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Verbindungen mit stärkerer, insbesondere calciumantagonistischer und antihypertonischer Wirkung. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hergestellt, worin beispielsweise bedeuten

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe,

R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe u. a.,

R³ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe,

R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe,

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen oder eine Pyridinylgruppe,

R⁶ ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine gerade oder verzweigte C₁-C₆-Alkylgruppe u. a.,

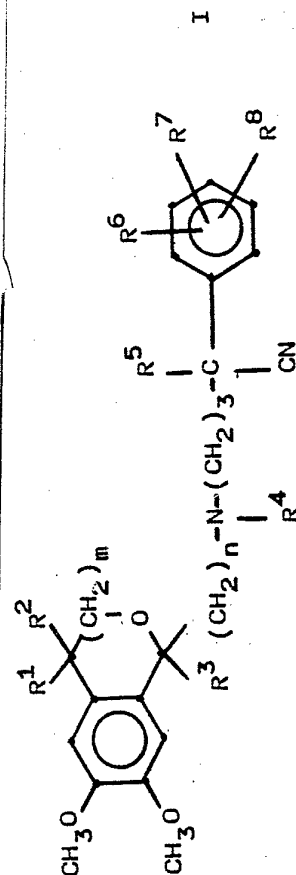
R⁷ ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine gerade oder verzweigte C₁-C₆-Alkylgruppe u. a.,

R⁸ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe,

m 1 oder 2

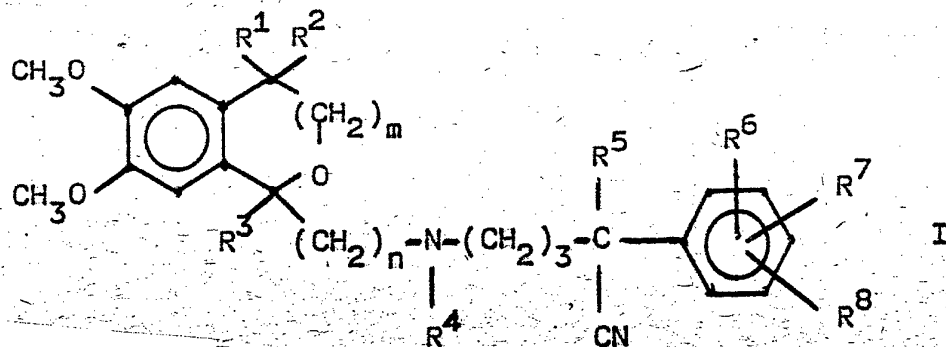
n 1, 2 oder 3,

und deren Säureadditionssalze.



Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Isochromanen und Oxepinen der allgemeinen Formel (I)



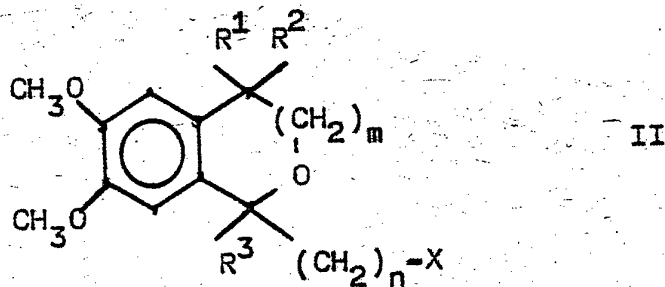
worin

- R¹ ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen,
- R² ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen oder zusammen mit R¹ eine Alkylengruppe mit 3 bis 5 C-Atomen,
- R³ ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen,
- R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen,
- R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen oder eine Pyridinylgruppe,
- R⁶ ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine Hydroxy- oder Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine Trifluormethylgruppe,
- R⁷ ein Wasserstoffatom ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder zusammen mit R⁶ eine Methylendioxygruppe,
- R⁸ ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen,
- m die Zahlen 1 oder 2 und
- n die Zahlen 1, 2 oder 3 bedeuten

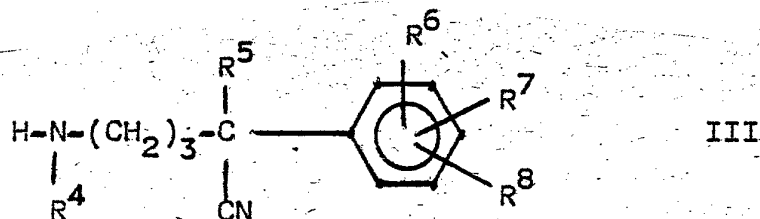
sowie deren Säureadditionssalze.

und gegebenenfalls deren pharmazeutische Zubereitungsformen,

gekennzeichnet dadurch, daß man ein Isochroman- oder Oxepinderivat der allgemeinen Formel (II)

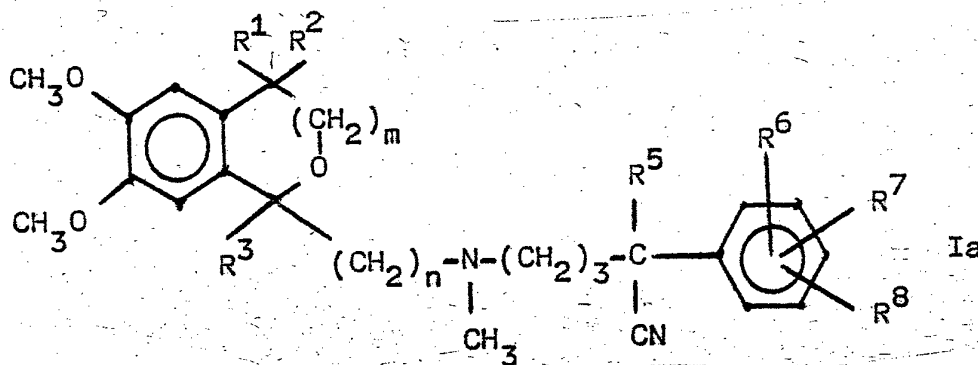


worin R¹, R², R³, m und n wie oben angegeben definiert sind und X ein Chlor-, Brom oder Jodatom oder eine Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe bedeutet, mit einem Phenyl-aminopropyl-acetonitril der allgemeinen Formel (III)



worin R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ die oben angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt und die erhaltene Verbindung gewünschtenfalls in ein Säureadditionssalz überführt und gegebenenfalls die nach diesem Verfahren hergestellten Verbindungen mit üblichen galenischen Hilfs- und Trägerstoffen zu üblichen pharmazeutischen Darreichungsformen verarbeitet.

2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels bei Temperaturen von 50 bis 160°C in einem aprotischen Lösungsmittel durchführt.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



hergestellt werden, worin R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R^5 eine Isopropyl- oder Pyridinylgruppe

R^6 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Trifluormethyl- oder Methoxygruppe,

R^7 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine tertiäre Butylgruppe, eine Methoxygruppe oder zusammen mit R^6 eine Methylendioxygruppe,

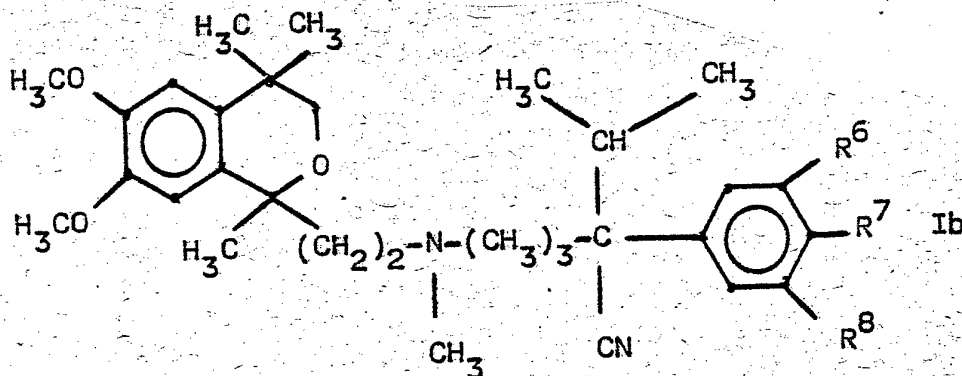
R^8 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe,

m die Zahlen 1 und 2 und

n die Zahlen 1 oder 2 bedeuten

sowie deren Säureadditionssalze.

4. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



hergestellt werden, worin

R^6 ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Methoxygruppe,

R^7 ein Fluor- oder Chloratom oder eine Methoxygruppe und

R^8 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe bedeuten, sowie deren Säureadditionssalze.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Isochromanen und Oxepinen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit calciumantagonistischer und antihypertonischer Wirkung. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung oder Prophylaxe coronarer Herzkrankheiten und des Bluthochdruckes.

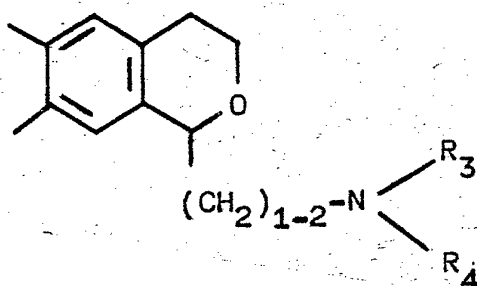
Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind bereits Verbindungen mit gefäßerweiternder und hypotensiver Wirkung bekannt.

In der US-PS Nr. 4.066.648 werden u. a. Verbindungen der allgemeinen Formel

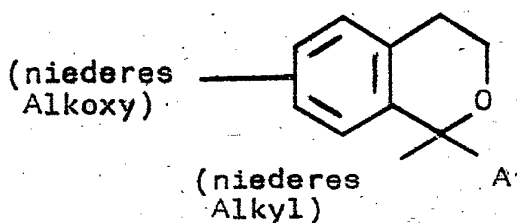
Niedereres
Alkoxy

niedereres
Alkoxy



beschrieben, worin R_3 und R_4 Aralkylreste, z. B. Benzyl, sind.

In dem BE-PS Nr. 871 702 werden u. a. Verbindungen der allgemeinen Formel



beschrieben, worin A = verschiedene cyclische Aminoreste oder $\text{--NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}'$, worin Ar' Phenyl gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy, Halogen, Trihalogenalkyl oder Trihalogenalkoxy substituiert ist.

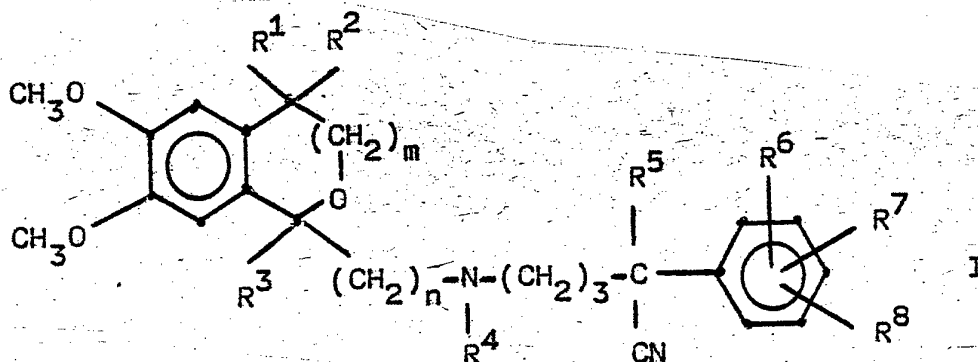
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen, die noch bessere therapeutische Eigenschaften aufweisen als die naheliegenden bekannten Verbindungen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

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

Erfindungsgemäß werden neue substituierte Isochromane und Oxepine der allgemeinen Formel (I)

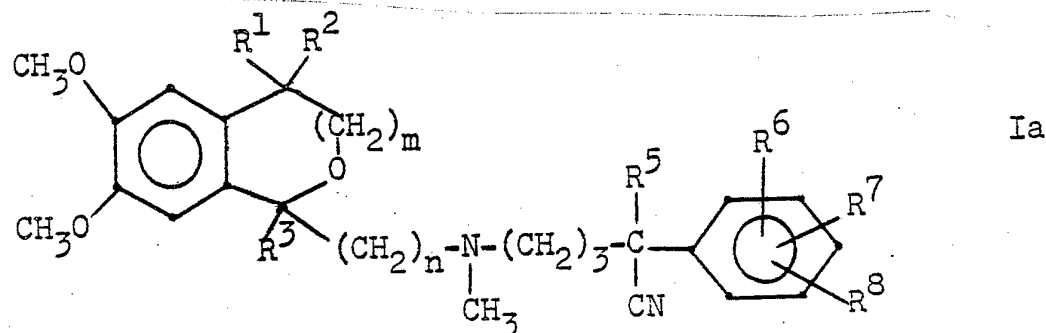


sowie deren Säureadditionssalze mit wertvollen therapeutischen Eigenschaften hergestellt.

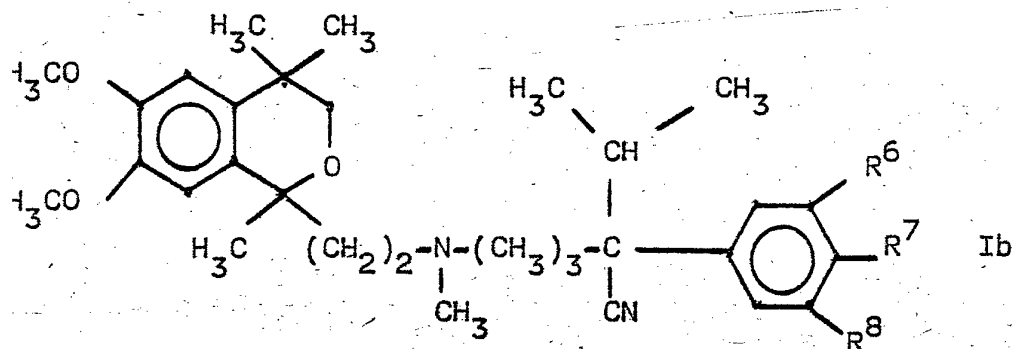
In der Formel (I) bedeuten

- R^1 ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen,
- R^2 ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen oder zusammen mit R^1 eine Alkylgruppe mit 3 bis 5 C-Atomen,
- R^3 ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen,
- R^4 ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit bis zu 4 C-Atomen,
- R^5 ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen oder eine Pyridinylgruppe,
- R^6 ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine Hydroxi- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine Trifluormethylgruppe,
- R^7 ein Wasserstoffatom ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, eine Hydroxi- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder zusammen mit R^6 eine Methylene-dioxygruppe,
- R^8 ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxi- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen,
- m die Zahlen 1 oder 2
- n die Zahlen 1, 2 oder 3.

Bevorzugt sind Isochromane und Oxepine der allgemeinen Formel (Ia)



- worin R^1 , R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
- R^5 eine Isopropyl- oder Pyridinylgruppe
 - R^6 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Trifluormethyl- oder Methoxygruppe,
 - R^7 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine tertiär-Butylgruppe, eine Methoxygruppe oder zusammen mit R^6 eine Methylene-dioxygruppe,
 - R^8 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe,
 - m die Zahlen 1 oder 2 und
 - n die Zahlen 1 oder 2 bedeuten sowie deren Säureadditionssalze.
- Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



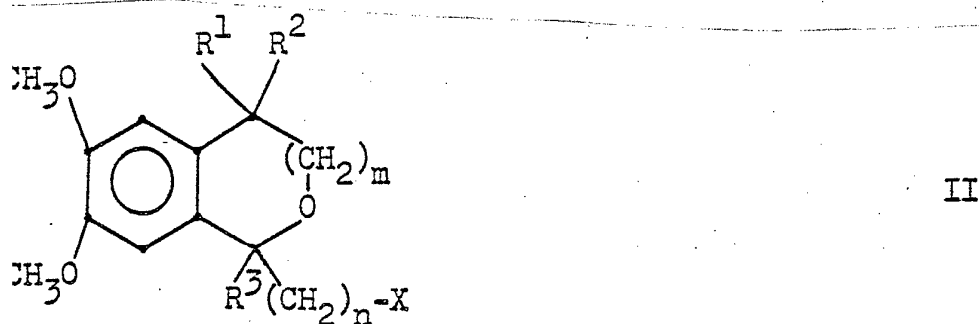
vorin

R^6 ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Methoxygruppe,

R^7 ein Fluor- oder Chloratom oder eine Methoxygruppe und

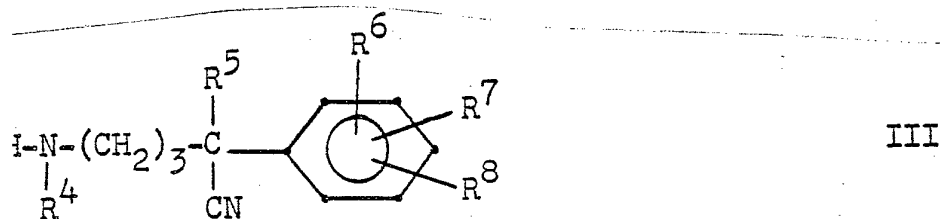
R^8 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe bedeuten sowie deren Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß werden die neuen substituierten Isochromane und Oxepine in der Weise hergestellt, daß man ein Isochroman oder Oxepinderivat der allgemeinen Formel (II)



vorin

R^1 , R^2 , R^3 , m und n wie oben angegeben definiert sind und X ein Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine Alkylsulfonyloxi- oder Arylsulfonyloxigruppe bedeutet, mit einem Phenyl-amino-propyl-acetonitril der allgemeinen Formel (III)



vorin

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt und die erhaltene Verbindung gewünschtenfalls in ein Säureadditionssalz überführt.

Die Umsetzung wird bevorzugt in einem aprotischen Lösungsmittel, wie z. B. Toluol oder in einem aprotischen polaren Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylformamid unter Zusatz eines säurebindenden Mittels, z. B. einer anorganischen Base, wie Natriumcarbonat, Natronlauge oder einer organischen Base, wie Triethylamin durchgeführt. Die Reaktionstemperatur kann von Raumtemperatur bis 160°C gewählt werden. Bevorzugt wird die Reaktion zwischen 60 und 120°C durchgeführt.

Die Isochromane und Oxepine der allgemeinen Formel I, Ia und Ib besitzen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und lassen sich in bekannter Weise in ihre Antipoden trennen. Die Antipoden erhält man auch, wenn man von optisch aktiven Ausgangsstoffen ausgeht.

Die erfindungsgemäßen Isochromane und Oxepine der allgemeinen Formel I können auf übliche Weise in ihre Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Fluorwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure, Valeriansäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, p-Aminobenzoesäure, Phtalsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, Ethanphosphonsäure.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I haben an isolierten Organen und im Tierversuch wertvolle therapeutische, insbesondere calciumantagonistische Eigenschaften gezeigt, die sich in Blutdrucksenkung, Bradycardie, negativer Inotrope und Erweiterung coronarer und peripherer Gefäße ausdrücken.

Die neuen Verbindungen können daher beispielsweise zur Behandlung oder Prophylaxe coronarer Herzkrankheiten und des Bluthochdrucks in der Medizin eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispergierbare Pulver. Entsprechende Tabletten können durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker; Sprengmitteln wie Maisstärke, Alginsäure; Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine; Schmiermitteln wie Magnesiumstearat oder einem und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxipolymethylen, Carboximethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat erhalten werden.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I können enteral oder parenteral angewendet werden. Bei oraler Verabreichung haben sich Einzeldosierungen von 5 bis 20 mg, vorzugsweise 10 bis 15 mg als zweckmäßig erwiesen. In der folgenden Tabelle 1 sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit ihren physikalischen Kenndaten zusammengestellt.

Tabelle 1: Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	m	n	Rf-Werte
1	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3)OCH ₃	(4)OCH ₃	H	1	1	0.47 ^{a)}
2	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	(4) F	H	1	1	0.48 ^{b)}
3	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3)CF ₃	H	H	1	1	0.55 ^{a)}
4	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3)OCH ₃	(4)OCH ₃	(5)OCH ₃	1	1	0.48 ^{a)}
5	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3)CF ₃	H	H	2	1	0.61 ^{a)}
6	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(2) F	(3)OCH ₃	(4)OCH ₃	2	1	0.64 ^{a)}
7	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(2) F	(3)OCH ₃	(4)OCH ₃	1	1	0.51 ^{a)}
8	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3)CF ₃	H	H	1	2	0.43 ^{a)}
9	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3)CF ₃	H	H	1	1	0.39 ^{a)}
10	H	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	(4) F	H	1	2	0.32 ^{a)}
11	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3) Cl	(4) Cl	H	1	2	0.38 ^{a)}
12	H	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3) Cl	(4) Cl	H	1	2	0.22 ^{a)}
13	H	H	H	CH ₃	2-C ₅ H ₄ N	(3)OCH ₃	(4)OCH ₃	H	1	1	0.38 ^{a)}
14	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3) Cl	(4) Cl	H	1	1	0.54 ^{a)}
15	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3) Cl	(4) Cl	H	2	1	0.55 ^{a)}
16	H	H	H	CH ₃	2-C ₅ H ₄ N	(3) CF ₃	H	H	1	1	0.59 ^{c)}
17	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	(4)C(CH ₃) ₃	H	1	2	0.32 ^{d)}
18	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	(4)C(CH ₃) ₃	H	1	1	0.33 ^{d)}
19	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	(4) F	H	1	2	0.52 ^{c)}
20	H	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3)OCH ₃	(4)OCH ₃	(5)OCH ₃	1	2	0.27 ^{d)}
21	H	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3,4-O-CH ₂ -O-		H	1	2	0.27 ^{d)}
22	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	2-C ₅ H ₄ N	H	(4) F	H	1	2	0.13 ^{d)}
23	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3) Cl	(4) Cl	H	1	2	0.29 ^{d)}
24	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	(4) F	H	1	2	0.43 ^{a)}
25	H	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	(4)C(CH ₃) ₃	H	1	2	0.51 ^{a)}
26	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3)OCH ₃	(4)OCH ₃	(5)OCH ₃	1	2	0.42 ^{a)}
27	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3)OCH ₃	(4)OCH ₃	H	1	2	0.44 ^{a)}
28	CH ₃	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3,4)-O-CH ₂ -O-		H	1	2	0.41 ^{a)}
29	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3)OCH ₃	(4)OCH ₃	(5)OCH ₃	1	2	0.34 ^{a)}
30	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3) Cl	(4) Cl	H	1	2	0.30 ^{a)}
31	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	(4) F	H	1	2	0.36 ^{a)}
32	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3)OCH ₃	(4)OCH ₃	H	1	2	0.39 ^{a)}
33	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3)CF ₃	H	H	1	2	0.42 ^{a)}
34	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3)OCH ₃	(4)OCH ₃	(5)OCH ₃	1	2	0.43 ^{a)}
35	H	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(3)OCH ₃	(4)OCH ₃	H	1	2	0.21 ^{a)}

Elutionsmittelgemische:

- a) CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1; b) CH₂Cl₂/CH₃OH₃OH 95:5;
c) CH₂Cl₂/CH₃OH 8:2; d) CH₂Cl₂/CH₃CN/C₂H₅OH 7:2:1

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

6,7-Dimethoxy-1-}1-[N-(4-cyano-5-methyl-4-(m-trifluormethylphenyl)-hexyl)-N-methylamino]-methyl{-isochroman (Tabelle 1, Verbindung Nr. 3)

2 g 1-Brommethyl-6,7-dimethoxy-isochroman und 2,1 g 2-Isopropyl-2'-[3(N-methylamino)-propyl]-2''-(3-trifluormethylphenyl)-acetonitril werden in 30 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 15 ml Triethylamin 15 Stunden bei 110°C umgesetzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 50 ml 2 N Salzsäure verrührt und anschließend bei steigendem pH-Wert mit Diethylether fraktioniert ausgeschüttelt. Die Etherfraktionen bei pH 6 bis pH 7,5 werden vereinigt. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt über Kieselgel (Lichroprep Si 60, Korngröße 15 bis 25 µm; Merck) mit einer Mitteldruckchromatographiesäule nach Helmchen (G. Helmchen et al.; Angew. Chem. 91, 64 [1979]) bei 3 bis 5 bar getrennt.

Man erhält 0,7 g der Verbindung als ein farbloses, viskoses Öl.

R_f-Wert: 0,55; Elutionsmittel: CH₂Cl₂/CH₃OH = 9:1

Elementaranalyse:	C	H	N
berechnet	66,65	6,99	5,55
gefunden	66,55	6,96	5,36

Beispiel 2

7,8-Dimethoxy-1-}1-[N-(4-cyano-4-(2-fluor-3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl-hexyl)-N-methylamino]-methyl{-1,3,4,5-tetrahydro-2-benzoxepin (Tabelle 1, Verbindung Nr. 6)
2,1 g 1-Brommethyl-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2-benzoxepin und 2,2 g 2-(3,4-Dimethoxy-2-fluor-phenyl)-2'-isopropyl-2''-[3-(N-methylamino)-propyl]-acetonitril werden in 30 ml absolutem Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden 3 g Kaliumcarbonat zugegeben und 15 Stunden bei 110°C gerührt. Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Aufarbeitung wird chromatographisch getrennt.

Man erhält 0,2 g der Verbindung als ein gelbliches hochviskoses Öl.

R_f-Wert: 0,64; **Elutionsmittel:** CH₂Cl₂/CH₃OH = 9:1

Elementaranalyse:	C	H	N
berechnet	68,16	7,82	5,30
gefunden	67,71	7,65	5,53

Beispiel 3

6,7-Dimethoxy-4,4'-dimethyl-1-}2-[N-(4-cyano-4-(3-trifluor-methylphenyl)-5-methyl-hexyl)-N-methylamino]ethyl{-isochroman (Tabelle 1, Verbindung Nr. 8)

2 g 2-Brommethyl-6,7-dimethoxy-4,4'-dimethylisochroman und 2,1 g 2-Isopropyl-2''-[3-(N-methylamino)-propyl]-2''-(3-trifluormethylphenyl)-acetonitril werden in 30 ml absolutem Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden 3 g Kaliumcarbonat zugegeben und 15 Stunden bei 110°C gerührt. Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Aufarbeitung wird chromatographisch getrennt.

Man erhält 1,15 g der Verbindung als ein farbloses, hochviskoses Öl.

R_f-Wert: 0,43; **Elutionsmittel:** CH₂Cl₂/CH₃OH = 9:1

Elementaranalyse:	C	H	N
berechnet	68,11	7,56	5,12
gefunden	68,04	7,67	5,37

Beispiel 4

6,7-Dimethoxy-1-}2-[N-(4-cyano-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-hexyl)-N-methylamino]-ethyl{-1-methyl-isochroman (Tabelle 1, Verbindung Nr. 10)

8 g 6,7-Dimethoxy-1-methyl-1-[2-(p-tosyloxy)ethyl]-isochroman und 5 g 2-(4-Fluorphenyl)-2'-isopropyl-2''-[3-(N-methylamino)-propyl]-acetonitril werden in 50 ml Toluol gelöst und nach Zugabe von 3 ml Triethylamin und 3 g Kaliumcarbonat bei 115°C 15 Stunden gerührt. Nach dem Einengen wird der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und mit 100 ml Diethylether extrahiert. Nach dem Abtrennen der Wasserphase wird die organische Phase mit 50 ml 2 N Salzsäure versetzt. Die Etherphase wird abgetrennt und die salzsaure Phase bei steigendem pH-Wert mit Diethylether fraktioniert ausgeschüttelt. Zwischen pH 6 und 7,5 werden die getrennten organischen Phasen vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend eingeeengt. Daraufhin wird über Kieselgel (Lichroprep Si 60, Korngröße 15 bis 25 µm) mit einer Mitteldruckchromatographiesäule nach Helmchen (G. Helmchen et al.; Angew. Chem. 91, 64 [1979]) bei 3 bis 5 bar getrennt.

Nach der chromatographischen Aufarbeitung ergaben sich 3,8 g der Verbindung als ein zähes, farbloses Öl.

R_f-Wert: 0,32; **Elutionsmittel:** CH₂Cl₂/CH₃OH = 9:1

Elementaranalyse:	C	H	N
berechnet	72,17	8,14	5,80
gefunden	71,71	8,09	5,53

Beispiel 5

6,7-Dimethoxy-4,4'-dimethyl-1-}2-[N-(4-cyano-4-(3,4-dichlorphenyl)-5-methyl-hexyl)-N-methylamino]-ethyl{-isochroman, (Tabelle 1, Verbindung Nr. 11)

2 g 1-(2-Chlorethyl)-6,7-dimethoxy-4,4'-dimethyl-isochroman werden mit 2,1 g 2-(3,4-Dichlorphenyl)-2'-isopropyl-2''-[3-(N-methylamino)-propyl]-acetonitril in 30 ml Dimethylformamid mit 3 g Kaliumcarbonat 6 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und analog Beispiel 4 fraktioniert ausgeschüttelt. Die gewünschten Fraktionen werden nach dem Entfernen des Ethers über Kieselgel (Lichroprep Si 60) mit einer Mitteldruckchromatographiesäule nach Helmchen bei 3 bis 5 bar getrennt. Es fallen 1,1 g reine Substanz als schwach gelbliches, hochviskoses Öl an.

R_f-Wert: 0,38; **Elutionsmittel:** CH₂Cl₂/CH₃OH = 9:1

Elementaranalyse:	C	H	N
berechnet	65,80	7,36	5,12
gefunden	65,49	7,40	5,22

Beispiel 6

6,7-Dimethoxy-1-}1-[N-(4-cyano-4-(3,4-dichlorphenyl)-5-methyl-hexyl)-N-methylamino]-methyl{-isochroman (Tabelle 1, Verbindung Nr. 14)

2 g 1-Brommethyl-6,7-dimethoxy-isochroman und 2,1 g 2-(3,4-Dichlorphenyl)-2'-isopropyl-2''-[3-(N-methylamino)-propyl]-acetonitril werden in 30 ml absolutem Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 3 g Kaliumcarbonat wird 15 Stunden bei 110°C gerührt. Der Reaktionsansatz wird analog Beispiel 4 aufgearbeitet. Es können 0,6 g der Verbindung als zähes, farbloses Öl isoliert werden.

R_f-Wert: 0,54; **Elutionsmittel:** CH₂Cl₂/CH₃OH = 9:1

Elementaranalyse:	C	H	N
berechnet	64,15	6,78	5,54
gefunden	64,03	6,77	5,44

Beispiel 7

7,8-Dimethoxy-1-}1-[N-(4-(3,4-dichlorphenyl)-4-cyano-5-methyl-hexyl)-N-methylamino]methyl{-1,3,4,5-tetrahydro-2-benzoxepin (Tabelle 1, Verbindung Nr. 15)

2,1 g 1-Brommethyl-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2-benzoxepin und 2,1 g 2-(3,4-Dichlorphenyl)-2'-isopropyl-2''-[3-

(N-methylamino)-propyl]-acetonitril werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 3 g Kaliumcarbonat wird 15 Stunden bei 110°C gerührt. Der Reaktionsansatz wird wie im Beispiel 4 beschrieben aufgearbeitet. Man erhält 0,3 g der Verbindung als ein gelbliches, hochviskoses Öl.

R_f-Wert: 0,55; **Elutionsmittel:** CH₂Cl₂/CH₃OH = 9:1

Elementaranalyse:	C	H	N
berechnet	64,73	6,98	5,39
gefunden	64,79	6,98	5,12

Beispiel 8

6,7-Dimethoxy-4,4-dimethyl-1-}2-[N-(4-cyano-4-(4-fluorphenyl)-5-methyl-hexyl)-N-Methylamino]ethyl{-isochroman (Tabelle 1, Verbindung Nr. 19)

2 g 1-(2-Chlorethyl)-6,7-dimethoxy-4,4'-dimethyl-isochroman werden mit 1,8 g 2-(4-Fluorphenyl)-2'-isopropyl-2''-[3-(N-methylamino)-propyl]-acetonitril in 30 ml Dimethylformamid gelöst. Anschließend werden 3 g Kaliumcarbonat zugegeben und 6 Stunden bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser und 2 N Salzsäure aufgenommen. Bei steigendem pH-Wert wird mit Diethylether fraktioniert ausgeschüttelt. Die gewünschten Fraktionen werden wie in Beispiel 1 beschrieben chromatographisch aufgearbeitet.

Nach der chromatographischen Trennung konnten 0,8 g reine Verbindung als farbloses Öl isoliert werden.

R_f-Wert: 0,52; **Elutionsmittel:** CH₂Cl₂/CH₃OH = 8:2

Beispiel 9

6,7-Dimethoxy-1-}2-[N-(4-cyano-5-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-hexyl)-N-methylamino]ethyl{-isochroman (Tabelle 1, Verbindung Nr. 26)

1,8 g 1-(2-Chlorethyl)-6,7-dimethoxy-isochroman und 2,1 g 2-Isopropyl-2'-[3-(N-methylamino)-propyl]-2''-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-acetonitril werden in 30 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 10 ml Triethylamin und 3 g Kaliumcarbonat über Nacht bei 100°C gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit 150 ml Diethylether und mit 100 ml Wasser versetzt und ausgeschüttelt. Die organische Phase wird 3mal mit je 80 ml 2 N Salzsäure geschüttelt. Die salzsauren wässrigen Phasen werden vereinigt und anschließend mit Soda neutralisiert. Anschließend wird mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und daraufhin eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule chromatographisch getrennt (siehe Beispiel 1).

Man erhält 0,9 g der Verbindung als gelbliches zähes Öl.

R_f-Wert: 0,42; **Elutionsmittel:** CH₂Cl₂/CH₃CN/C₂H₅OH = 7:2:1

Elementaranalyse:	C	H	N
berechnet	68,86	8,20	5,18
gefunden	68,71	8,29	4,96

Beispiel 10

6,7-Dimethoxy-1-}2-[N-(4-Cyano-5-methyl-4-(3,4-methylen-dioxyphenyl)-hexyl)-N-methylamino]ethyl{-4-methyl-isochroman (Tabelle 1, Verbindung Nr. 28)

1,9 g 1-(2-Chlorethyl)-6,7-dimethoxy-4-methyl-isochroman und 1,9 g 2-Isopropyl-2'-[3,4-methylenedioxyphenyl]-2''-[3-(N-methylamino)-propyl]-acetonitril werden in 10 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 20 ml Triethylamin und 3 g Kaliumcarbonat 15 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird wie in Beispiel 9 beschrieben aufgearbeitet.

Man erhält 250 mg der Verbindung als zähes farbloses Öl.

R_f-Wert: 0,41; **Elutionsmittel:** CH₂Cl₂/CH₃OH = 9:1

Elementaranalyse:	C	H	N
berechnet	70,84	7,93	5,51
gefunden	70,83	8,05	5,42

Beispiel 11

6,7-Dimethoxy-1-}2-[N-(4-Cyano-5-methyl-4-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-hexyl)-N-methylamino]methyl{-1,4,4-trimethyl-isochroman (Tabelle 1, Verbindung Nr. 29)

3,4 g 1-(2-Bromethyl)-6,7-dimethoxy-1,4,4'-trimethyl-isochroman und 3,1 g 2-Isopropyl-2'-[3-(N-methylamino)-propyl]-2''-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-acetonitril werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 30 ml Triethylamin und 3 g Kaliumcarbonat 12 Stunden bei 120°C gerührt. Anschließend wird analog Beispiel 1 fraktioniert ausgeschüttelt. Die gewünschten Fraktionen (pH 6 bis pH 7,5) werden vereinigt. Die Etherphase wird getrocknet und anschließend entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt.

Nach dem chromatographischen Aufarbeiten können 1,9 g der Verbindung als leicht gelbliches zähes Öl erhalten werden.

R_f-Wert: 0,34; **Elutionsmittel:** CH₂Cl₂/CH₃OH = 9:1

Elementaranalyse:	C	H	N
berechnet	70,07	8,65	4,81
gefunden	69,70	8,90	4,67

Beispiel 12

6,7-Dimethoxy-1-}2-[N-(4-Cyano-4-(4-fluorphenyl)-5-methylhexyl)-N-methylamino]-ethyl{-1,4,4-trimethyl-isochroman (Tabelle 1, Verbindung Nr. 31)

3,4 g 1-(2-Bromethyl)-6,7-dimethoxy-1,4,4'-trimethyl-isochroman, 2,5 g 2-(4-Fluorphenyl)-2'-isopropyl-2''-[3-(N-methylamino)-propyl]-acetonitril, 20 ml Triethylamin und 3 g Kaliumcarbonat werden entsprechend Beispiel 1 umgesetzt und aufgearbeitet. Nach der chromatographischen Aufarbeitung konnten 1,8 g reines Produkt als farbloses, hochviskoses Öl erhalten werden.

R_f-Wert: 0,36; **Elutionsmittel:** CH₂Cl₂/CH₃OH = 9:1

Beispiel 13

3,7-Dimethoxy-1-}2-[N-(4-Cyano-5-methyl-4-(3-trifluormethyl-phenyl)hexyl)-N-methylamino]ethyl(-isochroman
Tabelle 1, Verbindung Nr. 33)

1,8 g 1-(2-Chloroethyl)-6,7-dimethoxy-isochroman, 2,1 g 2-Isopropyl-2'-[3-(N-methylamino)-propyl]-2''-(3-trifluorphenyl)-
acetonitril, 10 ml Dimethylformamid, 20 ml Triethylamin und 3 g Kaliumcarbonat werden analog Beispiel 1 umgesetzt und
aufgearbeitet.

Nach der chromatographischen Trennung konnten 0,8 g reines Produkt als farbloses, zähes Öl isoliert werden.

R_f -Wert: 0,42; Elutionsmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 9:1$

Elementaranalyse:	C	H	N
berechnet	67,16	7,19	5,40
gefunden	66,82	7,22	5,15

Beispiel 14

3,7-Dimethoxy-1-}2-[N-(4-Cyano-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-methyl)hexyl)-N-methylamino]ethyl(-1-methyl-
isochroman (Tabelle 1, Verbindung Nr. 35)

1 g 6,7-Dimethoxy-1-methyl-1-[2-(p-tosyloxy)-ethyl]-isochroman und 2,9 g 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2'-isopropyl-2''-[3-
N-methylamino)-propyl]-acetonitril werden in 30 ml trockenem Toluol und 5 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe
von 5 ml Triethylamin und 3 g Kaliumcarbonat 15 Stunden bei 100°C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 4. Nach der
chromatographischen Trennung über Kieselgel erhält man 3,1 g der Verbindung als hochviskoses, farbloses Öl.

R_f -Wert: 0,21; Elutionsmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{OCH}_3\text{OH} = 9:1$

Elementaranalyse:	C	H	N
berechnet	70,96	8,45	5,34
gefunden	70,47	8,49	5,14

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

a) Dragées

1 Dragéekern enthält:

Wirkstoff gemäß vorliegender Erfindung	2,0 mg
Milchzucker	28,5 mg
Maisstärke	17,0 mg
Gelatine	2,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	50,0 mg

Herstellung:

Die Mischung der Wirksubstanz mit Milchzucker und Maisstärke wird mit einer 10%igen wäßrigen Gelatinelösung durch ein Sieb
mit 1 mm Maschenweite granuliert, bei 40°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb getrieben. Das so erhaltene Granulat wird
mit Magnesiumstearat gemischt und verpreßt. Die so erhaltenen Kerne werden in üblicher Weise mit einer Hülle überzogen, die
mit Hilfe einer wäßrigen Suspension von Zucker, Titandioxid, Talkum und Gummi arabicum aufgebracht wird. Die fertigen
Dragées werden mit Bienenwachs poliert. Dragée-Endgewicht: 100 mg.

b) Tabletten

Wirkstoff gemäß vorliegender Erfindung	2,0 mg
Milchzucker	55,0 mg
Maisstärke	38,0 mg
lösliche Stärke	4,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	100,0 mg

Herstellung:

Wirkstoff und Magnesiumstearat werden mit einer wäßrigen Lösung der löslichen Stärke granuliert, das Granulat getrocknet
und innig mit Milchzucker und Maisstärke vermischt. Das Gemisch wird sodann zu Tabletten von 100 mg Gewicht verpreßt, die
2 mg Wirkstoff enthalten.

c) Suppositorien

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff gemäß vorliegender Erfindung	1,0 mg
Zäpfchenmasse	1 699,0 mg

Herstellung:

Die feingepulverte Substanz wird mit Hilfe eines Eintauchhomogenisators in die geschmolzene und auf 40°C abgekühlte
Zäpfchenmasse eingerührt. Die Masse wird bei 35°C in leicht vorgekühlte Formen gegossen.

d) Ampullen

Wirkstoff gemäß vorliegender Erfindung	2,0 mg
Natriumchlorid	18,0 mg
destilliertes Wasser	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Natriumchlorid werden in Wasser gelöst, die Lösung frei von suspendierten Partikeln filtriert und in 2 ccm-
Ampullen unter aseptischen Bedingungen abgefüllt. Zuletzt werden die Ampullen sterilisiert und verschlossen. Jede Ampulle
enthält 2 mg Wirkstoff.