

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK  
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

**PATENTSCHRIFT 148 050**

**Ausschließungspatent**

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl. 3

(11) 148 050	(44) 06.05.81	3(51) C 07 D 233/02
		C 07 D 235/26
(21) AP C 07 D / 217 954	(22) 03.10.77	
(31) P 26 44 833.9	(32) 05.10.76	(33) DE

- 
- (71) siehe (73)
- (72) Köppe, Herbert, Dr.; Mentrup, Anton, Dr.; Renth, Ernst-Otto, Dr.; Schromm, Kurt, Dr.; Hoefke, Wolfgang, Dr.; Muacevic, Gojko, Dr., DE
- (73) C.H. BOEHRINGER SOHN, Ingelheim, DE
- (74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin,  
Wallstraße 23/24
- 
- (54) Verfahren zur Herstellung neuer N-aryl- bzw.  
Benzimidazolione

---

(57) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer N-aryl- bzw. Benzimidazolione, die wertvolle Zwischenprodukte bei der Herstellung von 1-Aryloxy-2-hydroxy-3-alkylenaminopropanen sind. Die Endprodukte stellen wertvolle Arzneimittel zur Behandlung von Angina pectoris und Herzarrhythmien dar. Außerdem sind sie als Blutdrucksenker und Antidepressiva einsetzbar.

217954 -1-

Berlin, den 19.11.1979  
(Ausscheidungsanmeldung aus  
AP C 07 D/212 491)  
56 548/12

Verfahren zur Herstellung neuer N-aryl bzw. Benzimidazolione.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von N-aryl bzw. Benzimidazolionen.

Die Verfahren sind neu und stellen wertvolle Zwischenprodukte bei der Herstellung von 1-Aryloxy-2-hydroxy-3-alkylenaminopropanen dar, die auf verschiedenen therapeutischen Gebieten wie z. B. zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen der Herzkranzgefäß, zur Behandlung von hypertonen Krankheitsbildern und zur Behandlung von Krankheiten des depressiven Formenkreises eingesetzt werden können.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die neuen Zwischenprodukte sind bisher - wie auch die Endprodukte - noch nicht beschrieben worden. Die 1-Aryloxy-2-hydroxy-3-alkylenaminopropane können vielseitig bei der Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, wie es bisher von keiner anderen Verbindung bekannt war.

Für die Behandlung von Erkrankungen der Herzkranzgefäß und zur Behandlung von Herzarrhythmien, insbesondere Tachycardien, sind bisher Handelspräparate wie Propanolol oder Toliprolol eingesetzt werden.

Für die Behandlung von hypertonen Krankheitsbildern wurde bisher Phentolamin eingesetzt. Diese Verbindung ist ein

217954

-2-

19.11.1979  
(Ausscheidungsanmeldung  
aus AP C 07 D/212 491)  
56 548/12

$\alpha$ -Blocker.

Nach DD-PS 110 625 sind Verbindungen bekannt geworden, die aber nur reine  $\beta$ -Blocker sind.

#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Zwischenprodukten bei der Herstellung bisher noch nicht bekannter wertvoller Arzneimittel, die ohne schädliche Nebenwirkungen auf verschiedenen therapeutischen Gebieten eingesetzt werden können.

Erfindungsgemäß werden die neuen Zwischenprodukte der allgemeinen Formel

#### XV

in der  $R_{10}$  und  $R_{11}$  = ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine gerade oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Trifluormethyl- oder Carboxamido-gruppe oder eine zweiseitige Gruppe mit der Teilformel  
 $-C-(CH_2)_4-C-$  ( $y=1$  oder  $2$ ) mit Bindung der beiden freien Valenzen in ortho-Stellung und

Alkylen = eine gerade oder verzweigte Alkylen-gruppe mit 1 bis 12 C-Atomen und

X = eine leicht anionisch abspaltbare Estergruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, einen Mesyl- oder Tosylrest bedeuten,

217954

-3-

19.11.1979  
(Ausscheidungsanmeldung  
aus AP C 07 D/212 491)  
56 548/12

durch Umsetzung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel

XVI,

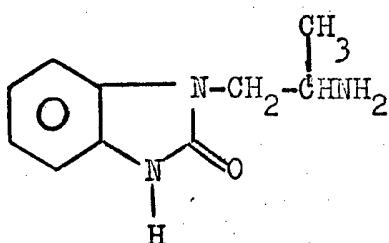
in der X und Alkylen wie oben definiert sind, mit Isocyanaten  
der allgemeinen Formel

XVII,

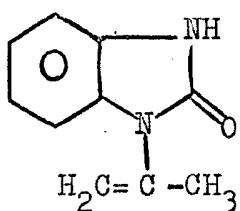
worin  $R_{10}$  und  $R_{11}$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
hergestellt.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1



Aus 69,6 g der Verbindung

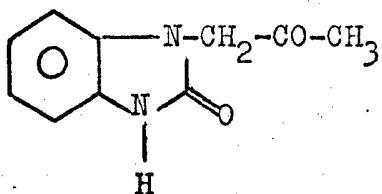


und 55,6 g Chloraceton werden unter Zusatz von Pottasche  
und Kaliumjodid in Aceton und nach säurekatalysierter  
Hydrolyse 32 g

217954

-4-

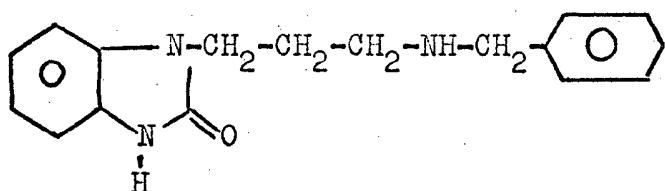
19.11.1979  
(Ausscheidungsanmeldung  
aus AP C 07 D/212 491)  
56 548/12



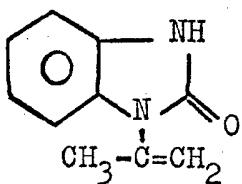
erhalten Fp: 182 °C.

Für die reduktive Aminierung werden 19 g dieser Substanz in 300 ml Methanol mit 25 ml Ammoniak versetzt und mit Raney-Nickel als Katalysator bei 40 - 60 °C und 5 atü hydriert. Isoliert werden 15,6 g der auf Seite 48 zuerst dargestellten Amino-Verbindung als Hydrochlorid (Fp: 267 - 270 °C).

Beispiel 2



Zu einer Lösung von 0,42 Mol Natrium in 200 ml absoluten Alkohol werden 69,6 g



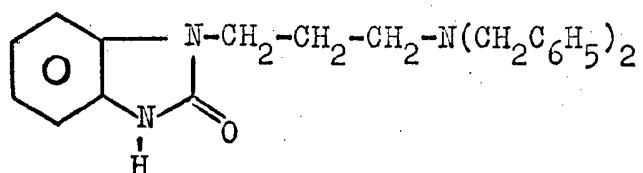
und anschließend 0,44 Mol 3-(Dibenzylamino)propylchlorid in 300 ml absoluten Alkohol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6 Stunden am Rückfluß gekocht und nach dem Abtrennen des angefallenen Natriumchlorids unter Rühren und Kühlen mit 45 ml konzentrierter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Nach 3 Stunden werden

217954

-5-

19.11.1979  
(Ausscheidungsanmeldung  
aus AP C 07 D/212 491)  
56 548/12

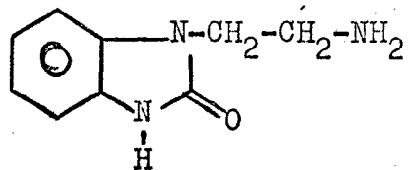
700 ml Wasser zugesetzt, der Alkohol abdestilliert und nach Zugabe von Ammoniak die Verbindung



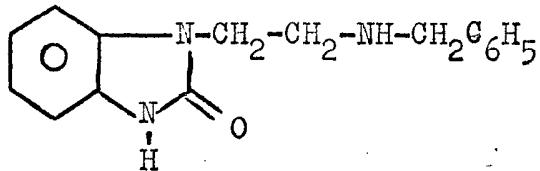
Isoliert (Fp. 146 °C aus Acetonitril).

60 g dieser Verbindung werden in einem Gemisch von 400 ml Methanol und 200 ml Wasser in Gegenwart von 16 ml konzentrierter Salzsäure und Palladiumkohle bei 60 °C und 5 atü bis zur Aufnahme von 1 Äquivalent Wasserstoff hydriert. Die obengenannte Verbindung wird in einer Ausbeute von 88 % d. Th. (Fp. 60 °C) isoliert.

### Beispiel 3



Eine Lösung von 53,4 g



217954

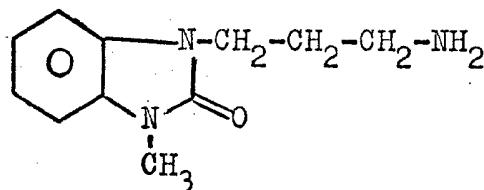
-6-

19.11.1979

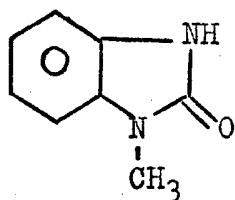
(Ausscheidungsanmeldung  
aus AP C 07 D/212 491)  
56 548/12

In 420 ml Methanol und 80 ml Wasser wird in Gegenwart von 20 ml konzentrierter Salzsäure und Palladiumkohle bei 60 °C und 5 atü bis zur Aufnahme von 1 Äquivalent Wasserstoff hydriert. Die obengenannte Verbindung wird in einer Ausbeute von 91 % als Hydrochlorid (Fp. 315 °C) isoliert.

Beispiel 4



Zu einer Lösung von 31,1 g



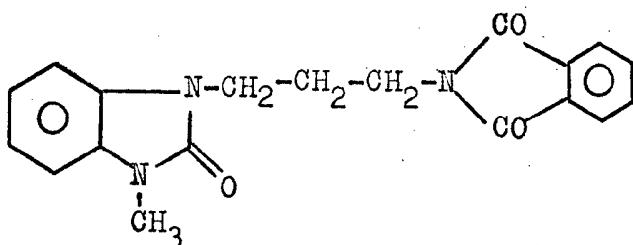
in 150 ml Hexametapol werden unter Stickstoff 10,1 g Sodiumhydrid und 45 g N-(3-Chlorpropyl)-phthalimid gegeben und 5 Stunden bei 100 °C gerührt.

217954

-7-

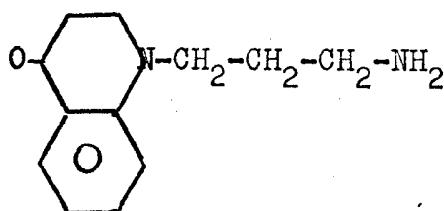
19.11.1979  
(Ausscheidungssammlung  
aus AP C 07 D/212 491)  
56 548/12

Das isolierte:

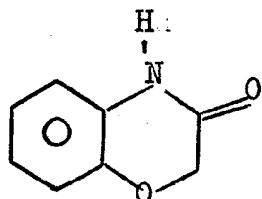


wird als Rohprodukt in 1 l Alkohol mit 13 g 85%igem Hydrazin · Hydrat 90 Minuten unter Rückfluß gekocht, mit 21 ml konzentrierter Salzsäure und 100 ml Wasser versetzt und wieder 20 Minuten erwärmt. Das ausgefallene Phthalsäurehydrazid wird abgesaugt und die obengenannte Verbindung als Hydrochlorid isoliert (Fp. 195 °C aus Alkohol).

Beispiel 5



Zu einer Lösung von 9,2 g



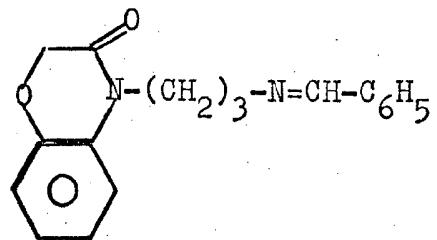
217954

-8-

19.11.1979

(Ausscheidungsanmeldung  
aus AP C 07 D/212 491)  
56 548/12

in 40 ml abs. Hexametapol werden unter Stickstoff 3,3 g Natriumhydrid (55%ig) und nach Abgabe der berechneten Menge Wasserstoff eine Lösung 3-Benzalaminopropylchlorid ( $K_{p12}$  140 °C) in 13 ml Hexametapol gegeben. Nach 5stündigem Rühren bei 100 °C wird die Lösung auf Eis gegossen, die Verbindung:



wird durch Ausschütteln mit Äther isoliert und ohne Reinigung mit 2 N HCl hydrolysiert. Die obengenannte Verbindung wird in einer Ausbeute von 67 % als Hydrochlorid (Fp. 152 - 155 °C) isoliert.

Entsprechend den Beispielen 1 bis 5 wurden auch die folgenden neuen Zwischenprodukte hergestellt:

217954

-9-

19.11.1979  
(Ausscheidungsanmeldung  
aus AP C 07 D/212 491)  
56 548/12

Formel	Fp. (°C) Base	Fp. (°C) Salzform	Salz
	175	Hydro- chlorid x H <sub>2</sub> O	280
		Hydro- chlorid	150
		Malsinat	157
		Hydro- chlorid	214-216
		Hydro- chlorid	277-279

217954

-10-

19.11.1979

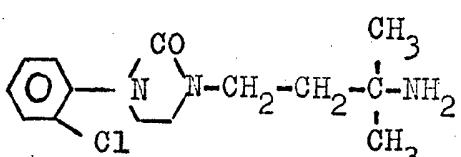
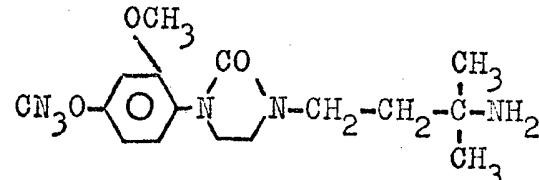
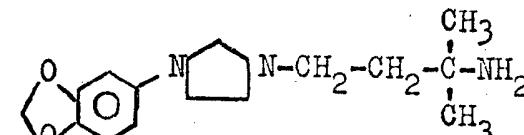
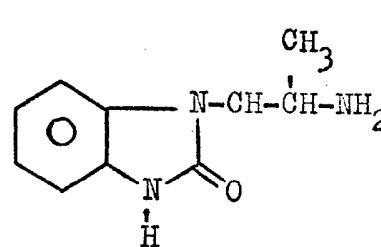
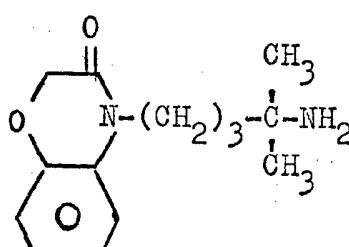
(Ausscheidungsanmeldung  
aus AP C 07 D/212 491)  
56 548/12

Formel	Fp. (°C) Base	Salzform	Fp. (°C) Salz
		Hydro- chlorid	237-239
		Hydro- chlorid	266-268
	76	Hydro- chlorid x H <sub>2</sub> O	140,5
	135	Hydro- chlorid	306
		Hydro- chlorid	253

217954

-11-

19.11.1979  
(Ausscheidungsanmeldung  
aus AP C 07 D/212 491)  
56 548/12

Formel	Fp. (°C) Base	Fp. (°C) Salzform	Salz
			p-Amino- benzoat 245
			p-Amino- benzoat 225
			p-Amino- benzoat 233
			Hydrochlorid 267-270
			Malsinat 179

217954

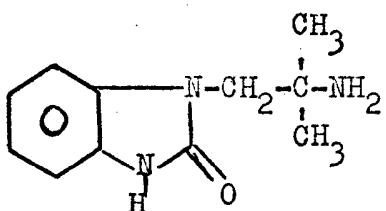
-12-

19.11.1979

(Ausscheidungsanmeldung  
aus AP C 07 D/212 491)  
56 548/12

Formel	Fp. (°C)	Salzform	Fp. (°C)
	Base		Salz
	81	Hydro-chlorid	246
		Hydro-chlorid	246

### Beispiel 6



### Beispiel 7

### N-2-Chlorpropyl-benzimidazolon

13,2 g N-2-Hydroxypropylbenzimidazolon werden in 150 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 8 ml  $\text{SOCl}_2$  eine Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i.V. wird der verbleibende Rückstand in Essigester gelöst, mit Bikarbonatlösung und Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels werden 13,4 g N-2-Chlorpropyl-benzimidazolon erhalten.

217954

-13-

19.11.1979

(Ausscheidungsanmeldung  
aus AP C 07 D/212 491)  
56 548/12

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

XV,

in der  $R_{10}$  und  $R_{11}$  = ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine gerade oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Trifluormethyl- oder Carboxamidogruppe oder eine zweiseitige Gruppe mit der Teilformel  $-C-(CH_2)_y-C-$  ( $y=1$  oder 2) mit Bindung der beiden freien Valenzen in ortho-Stellung und

Alkylen = eine gerade oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 12 C-Atomen und

X = eine leicht anionisch abspaltbare Estergruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, einen Mesyl- oder Tosylrest bedeuten,

gekennzeichnet dadurch, daß Oxazolidinone der allgemeinen Formel

XVI,

in der X und Alkylen wie oben definiert sind mit Isocyanalen der allgemeinen Formel

XVII,

worin  $R_{10}$  und  $R_{11}$  die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden.

217954 -14-

19.11.1979

(Ausscheidungsanmeldung  
aus AP C 07 D/212 491)  
56 548/12

Formelblatt

