



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl. 3: C 07 D 233/36  
C 07 D 235/26  
C 07 D 215/22  
C 07 D 265/36



**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

**630 358**

⑳ Gesuchsnummer: 2819/77

㉒ Anmeldungsdatum: 07.03.1977

③⑩ Priorität(en): 09.03.1976 DE 2609645

㉔ Patent erteilt: 15.06.1982

④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 15.06.1982

⑦③ Inhaber:  
C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a.Rh. (DE)

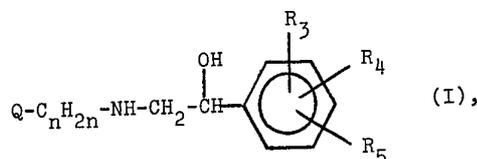
⑦② Erfinder:  
Dr. Anton Mentrup, Mainz-Kastel (DE)  
Dr. Kurt Schromm, Ingelheim a.R. (DE)  
Dr. Ernst-Otto Renth, Ingelheim a.R. (DE)  
Dr. Richard Reichl, Ingelheim a.R. (DE)  
Dr. Werner Traunecker, Münster-Sarmsheim (DE)  
Dr. Wolfgang Hoefke, Budenheim (DE)

⑦④ Vertreter:  
Brühwiler & Co., Zürich

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von neuen Aminoalkylheterocyclen und ihren Säureadditionssalzen.**

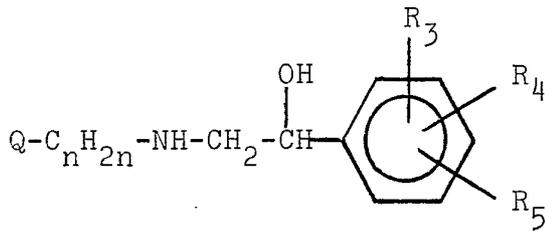
⑤⑦ Aminoalkylheterocyclen der Formel I werden durch Umsetzung eines Amins der Formel  $Q-C_nH_{2n}-NH_2$  mit einem Ketoaldehyd oder Halbacetal hergestellt. Es wird unter Bedingungen der reduktiven Aminierung gearbeitet. Als Reduktionsmittel werden komplexe Hydride oder Wasserstoff in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren verwendet. Ein erhaltenes Racemat kann in die optischen Antipoden aufgetrennt werden. Eine Verbindung der Formel I kann auch in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden. Die Symbole in Formel I haben die im Patentanspruch I angegebene Bedeutung.

Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle Arzneistoffe, insbesondere mit gefässerweiternder Wirkung. Sie können auch als Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt werden.

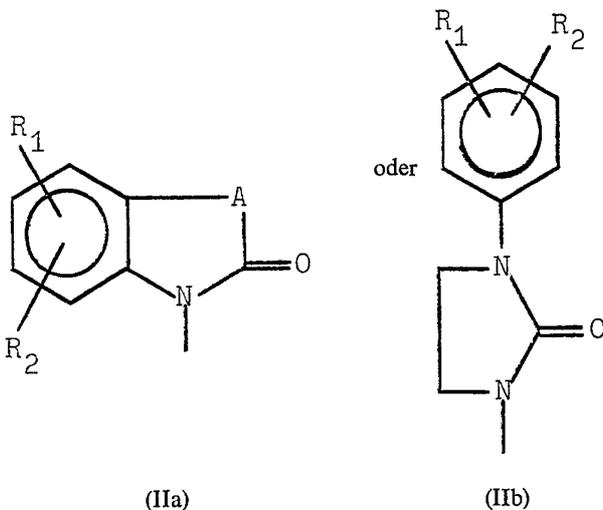


## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Aminoalkylheterocyclen der Formel I



in der  
Q einen der Reste



darstellt, worin

$R_1$  und  $R_2$ , die auch gleich sein können, Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Methoxy;

A einen bivalenten Rest  $NH$ ,  $NCH_3$ ,  $OCH_2$ , wobei der Sauerstoff an den Benzolring gebunden ist, oder  $-CH_2-CH_2-$  bedeuten;

n für eine ganze Zahl von 2 bis 6;

$R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$ , die auch gleich sein können, für Chlor, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, Methyl, Nitro, Nitrilo,  $CONH_2$ ,  $CONHCH_3$ ,  $COOCH_3$ , Hydroxy, Methoxy, Benzyl-oxo und auch, falls nicht einer oder beide restliche Substituenten  $R_3$  bis  $R_5$  Chlor oder Trifluormethyl darstellen, für  $NR_6-SO_2-CH_3$ ,  $R_3$  und  $R_4$  auch für Wasserstoff oder gemein-

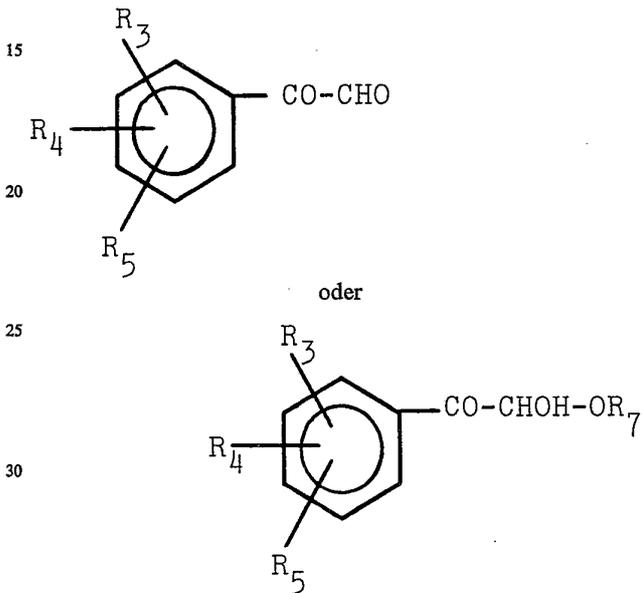
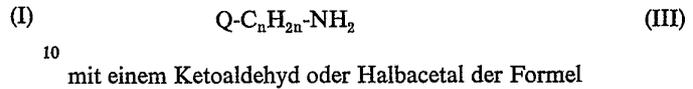
2

sam auch für einen der bivalenten Reste  $-OCH_2O-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-O-CH_2-CO-NH-$ ,  $-CH_2-CH_2-CO-NH-$  oder  $-O-CO-NH-$ ; und

$R_6$  für Wasserstoff oder Niederalkyl

5

stehen, und ihren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Amin der Formel III



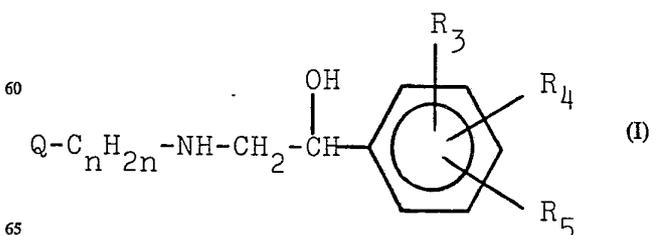
worin  $R_7$  Wasserstoff oder Alkyl ist und  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die obige Bedeutung haben, unter den Bedingungen der reduktiven Aminierung umgesetzt, wobei man als Reduktionsmittel komplexe Hydride oder Wasserstoff in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren verwendet und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein Säureadditionssalz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Reduktionsmittel Natriumborhydrid verwendet.

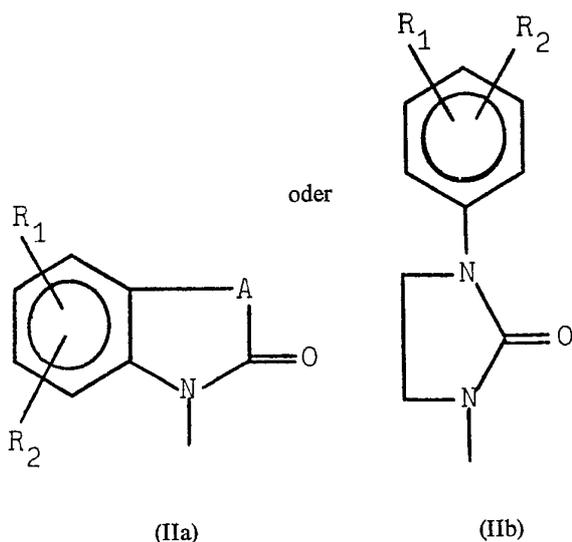
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Hydrierungskatalysator Platin, Palladium oder Nickel verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Racemat der Formel I in die optischen Antipoden auftrennt.

55 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Aminoalkylheterocyclen der Formel I



in der  
Q einen der Reste



darstellt, worin

$R_1$  und  $R_2$ , die auch gleich sein können, Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Methoxy;

A einen bivalenten Rest  $NH$ ,  $NCH_3$ ,  $OCH_2$ , wobei der Sauerstoff an den Benzolring gebunden ist, oder  $-CH_2-CH_2-$  bedeuten;

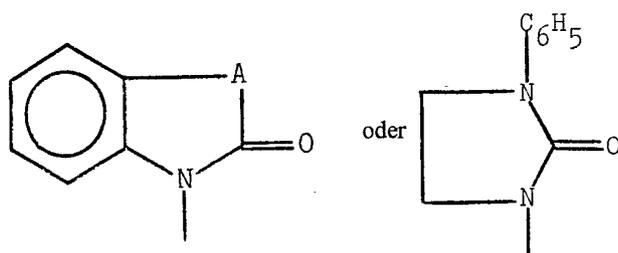
n für eine ganze Zahl von 2 bis 6;

$R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$ , die auch gleich sein können, für Chlor, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, Methyl, Nitro, Nitrilo,  $CONH_2$ ,  $CONHCH_3$ ,  $COOCH_3$ , Hydroxy, Methoxy, Benzyl-oxo und auch, falls nicht einer oder beide restliche Substituenten  $R_3$  bis  $R_5$  Chlor oder Trifluormethyl darstellen, für  $NR_6-SO_2-CH_3$ ,  $R_3$  und  $R_4$  auch für Wasserstoff oder gemeinsam auch für einen der bivalenten Reste  $-OCH_2O-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-O-CH_2-CO-NH-$ ,  $-CH_2-CH_2-CO-NH-$  oder  $-O-CO-NH-$ ; und

$R_6$  für Wasserstoff oder Niederalkyl stehen,

gegebenenfalls in Form von Racematen oder einzelnen optischen Antipoden, und ihren Säureadditionssalzen.

Hervorzuheben sind diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen Q einen der Reste



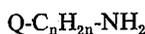
n eine ganze Zahl von 3 bis 6;

$R_3$  Hydroxy, Methoxy, Benzyl-oxo,  $NHSO_2CH_3$ , Hydroxymethyl,  $CONH_2$ ,  $CONHCH_3$  oder Chlor;

$R_4$  Wasserstoff, Hydroxy oder Chlor bedeuten;

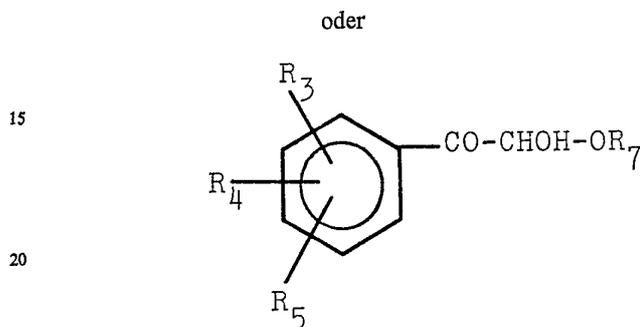
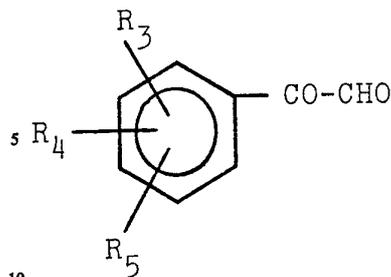
$R_5$  Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Methoxy ist, wobei weder  $R_4$  noch  $R_5$  für Chlor stehen, wenn  $R_3$   $NHSO_2CH_3$  bedeutet.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein Amin der Formel III



(III)

mit einem Ketoaldehyd oder Halbacetal der Formel



worin  $R_7$  Wasserstoff oder Alkyl ist und  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die obige Bedeutung haben, unter den Bedingungen der reduktiven Aminierung umgesetzt, wobei man als Reduktionsmittel komplexe Hydride, vorzugsweise Natriumborhydride, oder Wasserstoff in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren, vorzugsweise Platin, Palladium oder Nickel, verwendet werden, und gewünschtenfalls ein erhaltenes Racemat der Formel I in die optischen Antipoden auf trennt und/oder eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein Säureadditionssalz überführt.

Die Ausgangsstoffe für das erfindungsgemässe Verfahren können nach bekannten Methoden erhalten werden.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen sind wertvolle Arzneistoffe und Zwischenprodukte, insbesondere für die Synthese von Arzneistoffen. Hervorzuheben ist die gefässerweiternde Wirkung, die auch die Verwendung der Substanzen als Antihypertonika, Broncholytika und durchblutungsfördernde Mittel erlaubt.

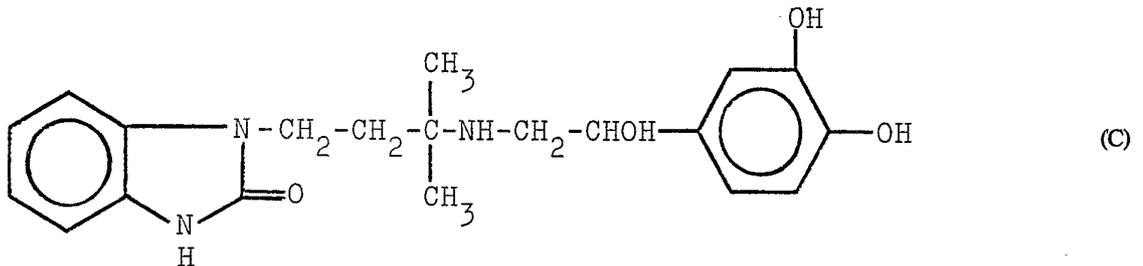
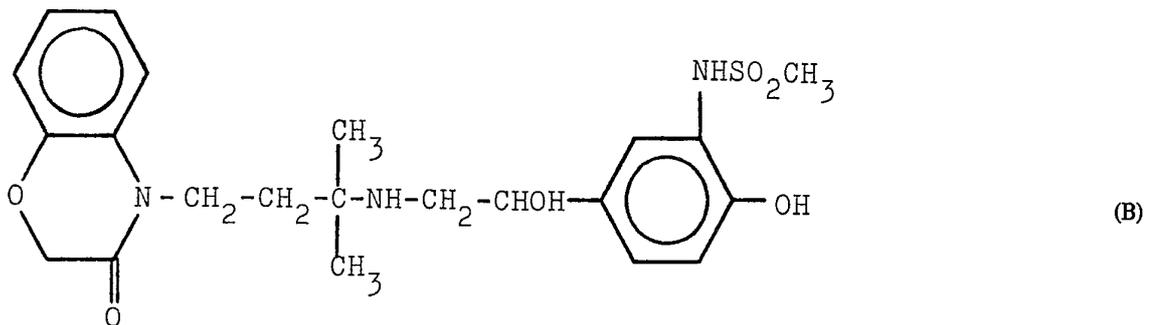
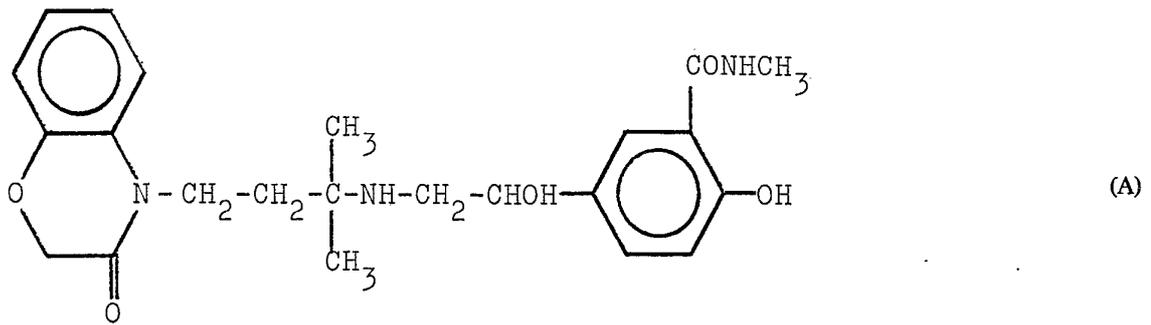
Verwandte Verbindungen sind bereits in den AT-PSen 253 499 und 258 282 beschrieben worden. Bei den dort erwähnten Verbindungen handelt es sich jedoch um solche, die am Stickstoff im Unterschied zu den gemäss der vorliegenden Erfindung herstellbaren Verbindungen nicht eine Phenyläthanol- sondern eine Aralkylgruppe enthalten. Die vorbeschriebenen Verbindungen wurden, anders als die Verbindungen der vorliegenden Anmeldung, als Beruhigungsmittel bzw. Tranquilizer vorgeschlagen.

Für die Anwendung können die erfindungsgemäss herstellbaren neuen Wirkstoffe mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Hilfsstoffen zu gebräuchlichen Arzneimittel- formen verarbeitet werden, z.B. zu Tabletten, Dragées, Kapseln, Tinkturen, Injektionslösungen, Suppositorien, Inhalationspräparaten.

Die Einzeldosis beträgt im allgemeinen zwischen 1 und 500 mg, vorzugsweise 2 bis 200 mg; in Abhängigkeit von Applikationsform, Wirkstoff und Körpergewicht der zu behandelnden Person. Die hohen Dosierungen kommen vor allem für Retardformen in Betracht.

Die gute pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen zeigt sich beispielsweise in den nachstehenden Daten

65



In der peripheren Gefässerweiterung am Hund zeigt die Verbindung B eine 22mal so lange Halbwertszeit und 18mal so starke Wirkung wie das Handelsprodukt Isoxsuprin. Gemessen wurde die Durchströmung der linken Hinterextremität nach arterieller Gabe. A ergibt an wachen, genetisch hypertonen Ratten bei einer Dosis von 30 mg/kg i.p. eine Blutdrucksenkung von 113 mbar. Bei C wurde am Meerschweinchen die broncholytische ED<sub>50</sub> (intravenös) zu 0,09 µg/kg bestimmt, während für das stark wirksame Handelsprodukt Isoproterenol der entsprechende ED<sub>50</sub>-Wert 3,0 µg/kg beträgt.

Nachstehend sind Zubereitungen für Arzneimittel angegeben.

#### Tabletten

##### Zusammensetzung:

Wirkstoff, hergestellt gemäss der Erfindung	2 Gew.-Teile
Stearinsäure	6 Gew.-Teile
Traubenzucker	592 Gew.-Teile

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Tabletten von 600 mg Gewicht verarbeitet. Gewünschtenfalls kann der

Wirkstoffgehalt erhöht oder vermindert und die Traubenzuckermenge entsprechend vermindert oder erhöht werden.

#### 45 Suppositorien

##### Zusammensetzung:

Wirkstoff, hergestellt gemäss der Erfindung	100 Gew.-Teile
Lactose, gepulvert	45 Gew.-Teile
Kakao-Butter	1555 Gew.-Teile

55 Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Suppositorien von 1,7 g Gewicht verarbeitet.

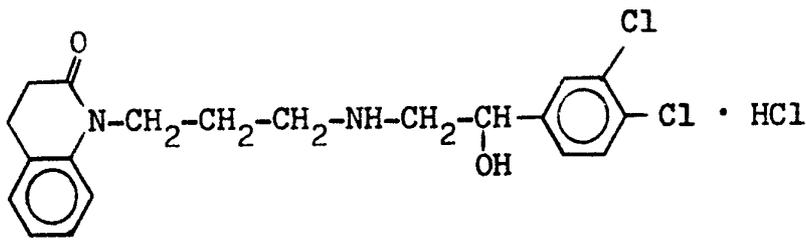
#### Kapseln

##### Zusammensetzung:

Wirkstoff, hergestellt gemäss der Erfindung	10 Gew.-Teile
Lactose	490 Gew.-Teile
65 Maisstärke	400 Gew.-Teile

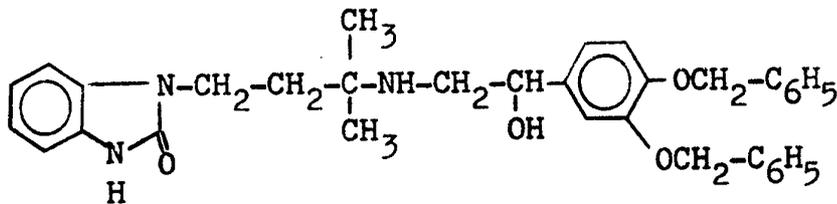
Je 1000 mg der fein pulverisierten Mischung werden in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

## Beispiel 1



5,36 g 3,4-Dichlorphenylglyoxal-hydrat und 4,5 g 1-(3-  
-Aminopropyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolon-(2) werden in  
200 ml Äthanol 1 Stunde auf 50°C erwärmt und dann unter  
Kühlung bei 0-5°C mit 5 g Natriumborhydrid versetzt. 15  
Nach 2stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit  
Salzsäure angesäuert, das Äthanol abdestilliert und die Base  
freigesetzt. Es werden 5,5 g der oben genannten Base (Smp.  
95°C) erhalten, die mit der berechneten Menge ätherischer  
Salzsäure versetzt das Hydrochlorid ergeben (Smp. 185°C). 20

## Beispiel 2



11 g 1-(3,4-Dibenzoyloxyphenyl)-1-oxo-2-hydroxy-2-  
-äthoxyäthan (Smp. 114°C) und 5,6 g 1-(3,3-Dimethyl-3-  
-amino-propyl)-benzimidazolinon-(2) werden in 225 ml 35  
Äthanol 3 Stunden erwärmt und dann bei 0-5°C mit 8 g Na-  
triumborhydrid versetzt. Die Lösung wird 12 Stunden bei  
Zimmertemperatur gehalten und nach dem Ansäuern mit  
Salzsäure aufgearbeitet. Isoliert werden 12,7 g der oben 40  
genannten Base (Smp. 130°C), die durch Zugabe von Mal-  
einsäure in Acetonitril in das Maleinat (Smp. 197°C) über-  
führt werden.

Analog den vorstehenden Beispielen erhält man die Ver-  
bindungen der nachstehenden Tabelle. Die Ausbeute ist 45  
jeweils in % der Theorie angegeben.

## TABELLE

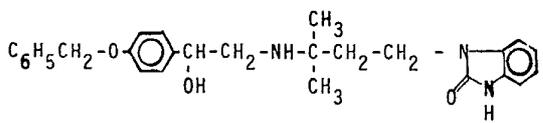
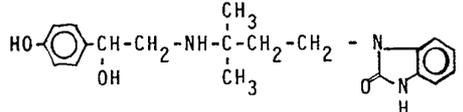
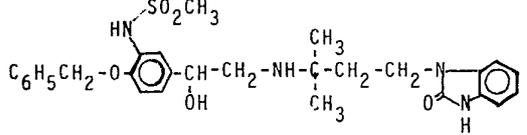
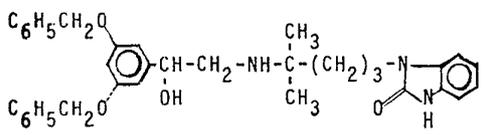
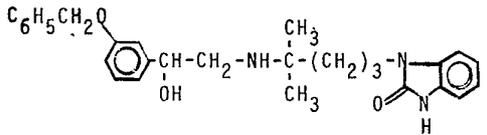
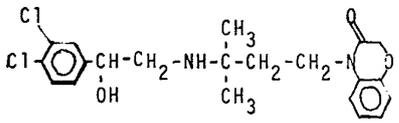
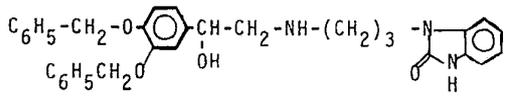
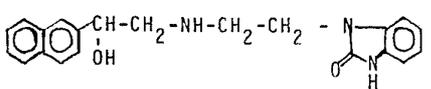
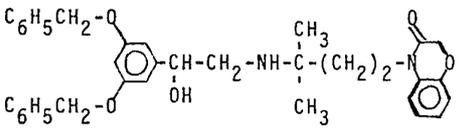
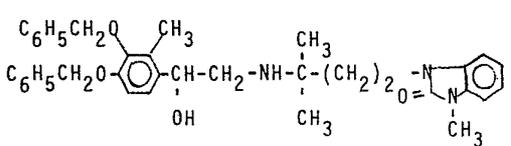
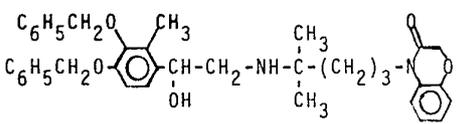
Nr.	Formel	Ausbeute	Smp. Base (°C)	Salz	Smp. Salz (°C)
1		82	115		
2		66		Maleinat	134
3		81		Maleinat	217
4		78	151		
5		79		Succinat	94
6		88		p-Amino- benzoat	166
7		60	93		
8		75	170	Methan- sulfonat	185
9		78	amorph		
10		74		Hydrochlorid	194
11		88		Hydrochlorid	215

TABELLE (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute	Smp. Base (°C)	Salz	Smp. Salz (°C)
12		84		Maleinat	209
13		66		Succinat	168
14		66		Sulfat	250
15		88	135		
16		66	126		
17		69,5	134		
18		72		Hydrochlorid	252
19		87		Sulfat	225
20		80		p-Amino- benzoat	123
21		68		Sulfat	
22		82		Hydrochlorid	215

TABELLE (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute	Smp. Base (°C)	Salz	Smp. Salz (°C)
23		93	93		
24		82		Sulfat	183
25		80	68		
26		61		Maleinat	137
27		81		Maleinat	123
28		70		Hydrochlorid	193
29		78		p-Amino- benzoat	118
30		73	178	Maleinat	161
31		62		Succinat	198
32		81	139	Succinat	206
33		75	141	Maleinat	218

TABELLE (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute	Smp. Base (°C)	Salz	Smp. Salz (°C)
34		69		Maleinat	168
35		83		Hydrochlorid	196
36		67		Succinat	180
37		84		Maleinat	170
38		69		Hydrochlorid	170
39		79		Hydrochlorid	116
40		70		Maleinat	210
41		68		Hydrochlorid	239
42		50		p-Amino- benzoat	152,5
43		53		p-Amino- benzoat	159
44		38	163	Hydrochlorid	148

TABELLE (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute	Smp. Base (°C)	Salz	Smp. Salz (°C)
45		86		Hydrochlorid	183
46		88,5	116		
47		95,4	122		
48		84,5		Hydrochlorid	197
49		86		Hydrochlorid	142
50		83		Hydrochlorid	176
51		77	107		
52		64		Hydrochlorid	233
53		75		Maleinat	218
54		70,3		Hydrochlorid	196

TABELLE (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute	Smp. Base (°C)	Salz	Smp. Salz (°C)
55		70,3		Hydrochlorid	181
56		62		Sulfat	259
57		89		Hydrochlorid	252
58		92	180	Hydrochlorid	190
59		90		Formiat	214
60		65		Hydrochlorid	262