



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 233/36
C 07 D 235/26
C 07 D 263/58
C 07 D 265/36

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

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

630 362

⑳ Gesuchsnummer: 2849/81

㉔ Teilgesuch von: 2819/77

㉒ Anmeldungsdatum: 07.03.1977

㉓ 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)

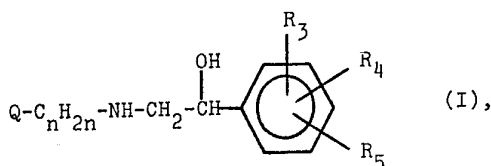
⑦② Erfinder:
Dr. Anton Mentrup, Mainz-Kastel (DE)
Dr. Kurt Schromm, Ingelheim a.Rh. (DE)
Dr. Ernst-Otto Renth, Ingelheim a.Rh. (DE)
Dr. Richard Reichl, Ingelheim a.Rh. (DE)
Dr. Werner Traunecker, Münster-Sarmsheim (DE)
Dr. Wolfgang Hoefke, Budenheim (DE)

⑦④ Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

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

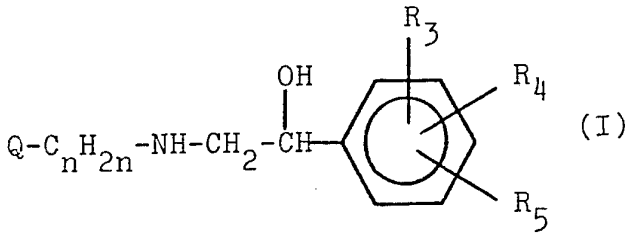
⑤⑦ Neue Aminoalkylheterocyclen der Formel I werden aus einer Verbindung, in der das Stickstoffatom durch eine CH₂-Arylgruppe substituiert ist, durch reduktive Abspaltung der letztgenannten Gruppe hergestellt. Ein erhaltenes Racemat kann in die optischen Antipoden aufgetrennt werden. Die Verbindungen der Formel I können in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden. Die Symbole in Formel I haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.

Die Verbindungen der Formel I sind Arzneistoffe mit insbesondere gefässerweiternder Wirkung und können auch als Zwischenprodukte für die Synthese von Arzneistoffen verwendet werden.

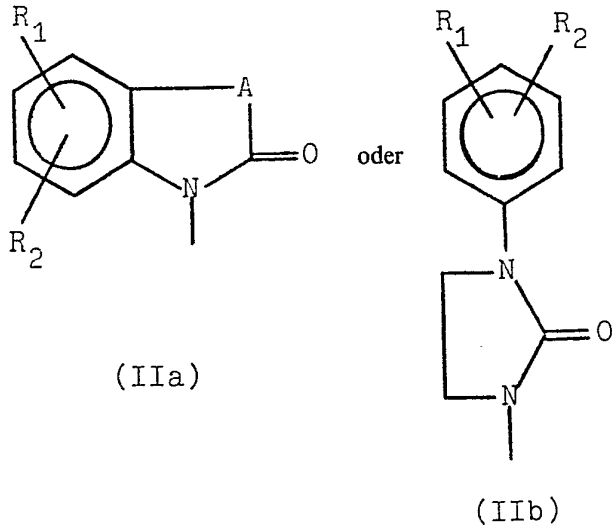


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Aminoalkylheterocyclen der Formel I



in der Q einen der Reste



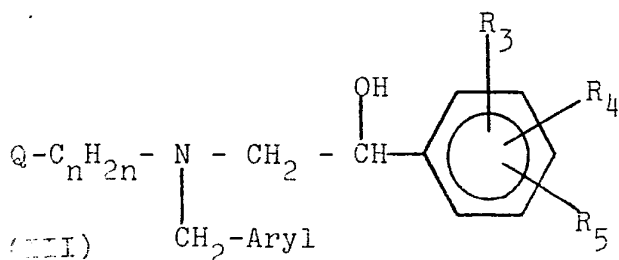
darstellt, worin

R₁ und R₂, die auch gleich sein können, Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Methoxy, R₁ auch Amino; A einen bivalenten Rest NH, NCH₃, OCH₂, wobei der Sauerstoff an den Benzolring gebunden ist, -O- oder -CH₂-CH₂- bedeuten;

n für eine ganze Zahl von 2 bis 6;

R₃, R₄ und R₅, die auch gleich sein können, für Chlor, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, Methyl, Nitro, Nitrilo, CONH₂, CONHCH₃, COOCH₃, Hydroxy, Methoxy und auch, falls nicht einer oder beide restlichen Substituenten R₃ bis R₅ Chlor oder Trifluormethyl darstellen, für NR₆-SO₂-CH₃; R₃ und R₄ auch für Wasserstoff oder gemeinsam auch für einen der bivalenten Reste -OCH₂O-, -CH=CH-CH=CH-, -O-CH₂-CO-NH-, -CH₂-CH₂-CO-NH- oder -O-CO-NH-; und

R₆ für Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen, und ihren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der Formel III

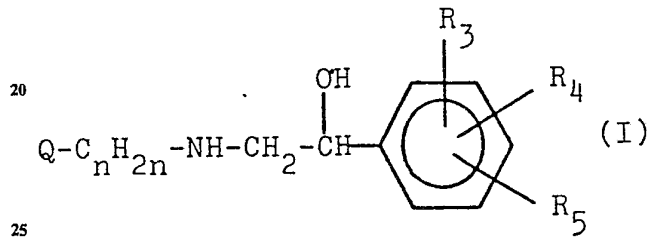


in der Q, n und R₃ bis R₅ die obige Bedeutung haben, den CH₂-Aryl-Rest reaktiv entfernt und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein Säureadditionssalz überführt.

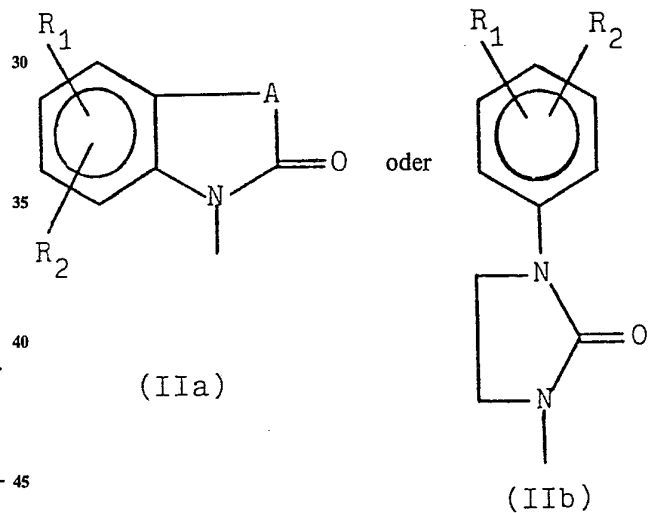
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man den CH₂-Aryl-Rest durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Platin, Palladium oder Nickel entfernt.

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

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



in der Q einen der Reste



darstellt, worin

R₁ und R₂, die auch gleich sein können, Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Methoxy, R₁ auch Amino; A einen bivalenten Rest NH, NCH₃, OCH₂, wobei der Sauerstoff an den Benzolring gebunden ist, -O- oder -CH₂-CH₂- bedeuten;

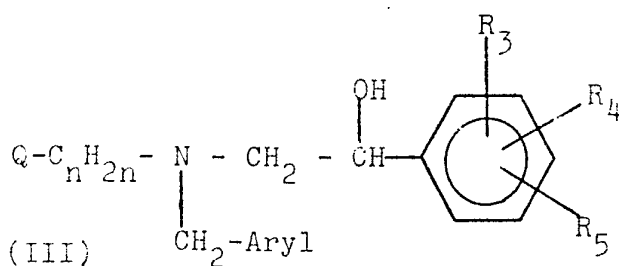
n für eine ganze Zahl von 2 bis 6;

R₃, R₄ und R₅, die auch gleich sein können, für Chlor, Hydroxymethyl, Trifluormethyl, Methyl, Nitro, Nitrilo, CONH₂, CONHCH₃, COOCH₃, Hydroxy, Methoxy und auch, falls nicht einer oder beide restlichen Substituenten R₃ bis R₅ Chlor oder Trifluormethyl darstellen, für NR₆-SO₂-CH₃; R₃ und R₄ auch für Wasserstoff oder gemeinsam auch für einen der bivalenten Reste -OCH₂O-, -CH=CH-CH=CH-, -O-CH₂-CO-NH-, -CH₂-CH₂-CO-NH- oder -O-CO-NH-; und

R₆ für Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

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

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der Formel III



in der Q, n und R₃ bis R₅ die obige Bedeutung haben, den CH₂-Aryl-Rest reduktiv, z.B. durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Platin, Palladium oder Nickel, entfernt und gewünschtenfalls ein erhaltenes Racemat der Formel I in die optischen Antipoden auftrennt 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 durch-

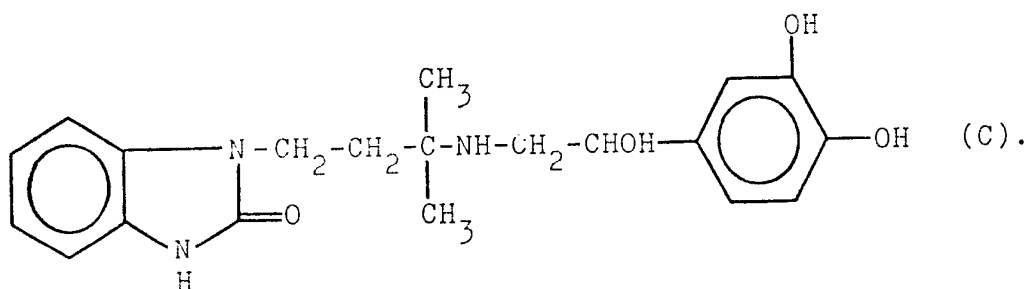
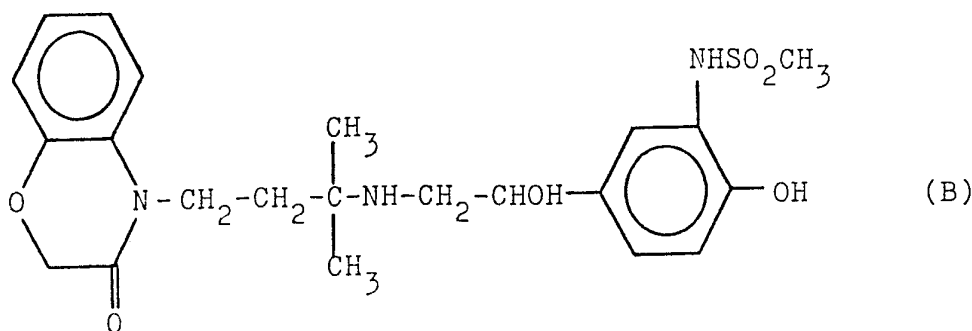
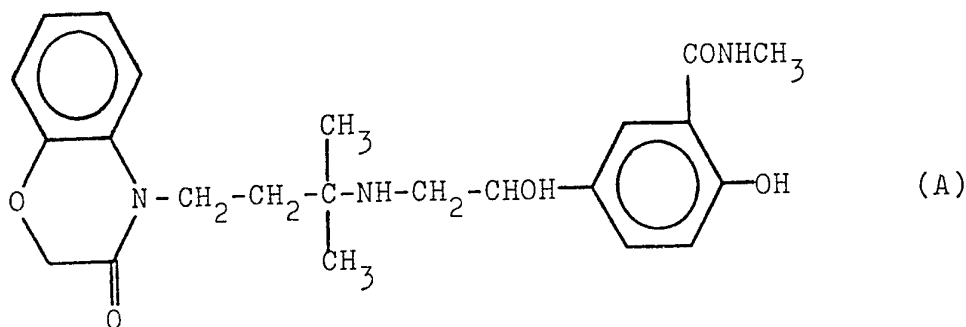
blutungsfördernde Mittel erlaubt.

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 Arzneiformen 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



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 Meer-schweinchen die broncholytische ED₅₀ (intravenös) zu 0,09 µg/kg bestimmt, während für das stark wirksame Handelsprodukt Isoproterenol der entsprechende ED₅₀-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.

Suppositorien

Zusammensetzung:

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

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
5 Maisstärke	400 Gew.-Teile

Je 1000 mg der fein pulverisierten Mischung werden in Hartgelatine-kapseln abgefüllt.

Beispiel

10 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-[2-(benzimidazolidin-2-on-1-yl)-äthylamino]-äthanol

15 3,15 g 3,5-Diacetoxy- ω -bromacetophenon werden in 150 ml Essigsäureäthylester mit 6,34 g N-[2-(Benzimidazolidin-2-on-1-yl)-äthyl]-benzylamin 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und die Mutterlauge im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in 100 ml Äthanol aufgenommen und portionsweise bei 10 bis 20 15°C mit 1,2 g Natriumborhydrid versetzt und über Nacht stehen gelassen. Die mit wässriger Salzsäure angesäuerte Lösung wird eingengt, mit Ammoniak versetzt und die freigesetzte Base, 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-2-(N-[2-benzimidazolidin-2-on-1-yl)-äthyl]-benzylamino)-äthanol, nach dem 25 4,7 g isoliert (Pikrat, Fp. 107°C).

Die nicht kristalline Base wird in Methanol gelöst und mit 0,8 g Palladium/Kohle bei Normaldruck hydriert. Die Titelverbindung wird in einer Ausbeute von 80% d.Th. als Formiat (Fp. 214°C) isoliert.

Tabelle (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
1		91		Hydrochlorid	185
2		92		Cyclamat	176
3		89		Maleinat	134
4		90		Succinat	204

Tabelle (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
5		90		Hydrochlorid	170
6		85		Hydrochlorid	158
7		86		Maleinat	168
8		91		Hydrochlorid	157

Tabelle (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
9		90		Hydrochlorid .2 H ₂ O	275
10		85		Maleinat	180
11		91		Maleinat	157
12		94		Maleinat	138

Tabelle (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
13		83		Succinat	176
14		93		p-Amino- benzoat	193
15		92		Succinat	171
16		93		Succinat·H ₂ O	128

Tabelle (Fortsetzung)

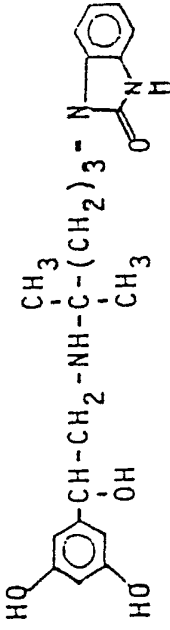
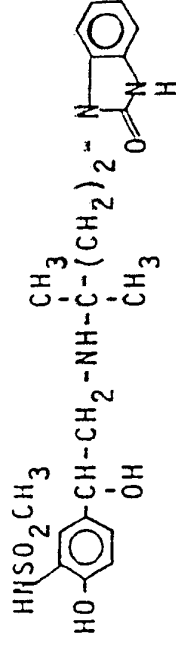
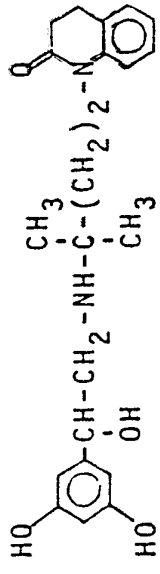
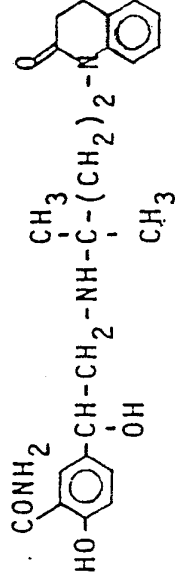
Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
17	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C(=O)N1C=CC=C1)C2=CC(=C(C=C2)O)C(O)C3=CC=C(C=C3)C(C)C</chem>	92		Succinat	215
18	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C(=O)N1C=CC=C1)C2=CC(=C(C=C2)O)C(O)C3=CC=C(C=C3)C(C)C(=O)O</chem>	90		Hydrochlorid	177
19	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C(=O)N1C=CC=C1)C2=CC(=C(C=C2)O)C(O)C3=CC=C(C=C3)C(C)C(=O)N</chem>	84		Formiat	214
20	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N(C(=O)N1C=CC=C1)C2=CC(=C(C=C2)O)C(O)C3=CC=C(C=C3)C(C)C(=O)N</chem>	90	190	Hydrochlorid	225

Tabelle (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
21		82		Hydrochlorid	170
22		93	193	Hydrochlorid	196
23		9		Hydrochlorid	175
24		94	206	Hydrochlorid	169

Tabelle (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
25		91	200	Hydrochlorid	201
26		86	198	Hydrochlorid	157
27		84		saures Maleinat	202
28		92		saures Maleinat	180

Tabelle (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
29		92	212	p-Amino- benzoat	234
30		93	148	p-Amino- benzoat	191
31		92		Hydrochlorid	190
32		86		Succinat	189

Tabelle (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
33		84		Formiat · 1/2 CH ₃ CN	159
34		89		Hydrochlorid	198
35		90		p-Amino- benzoat	199
36		81		saures Maleinat	168

Tabelle (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
37		81		Hydrochlorid	230
38		84		Hydrochlorid	252
39		90		Succinat	173
40		93	198	Hydrochlorid	235

Tabelle (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
41		85		Succinat	212
42		82		Succinat	218
43		84	180	Hydrochlorid	190
44		81		p-Amino- benzoat	190

Tabelle (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
45		82	180	Succinat	203
46		89		p-Amino- benzoat	196
47		92	180	Hydrochlorid	193
48		82		Hydrochlorid	212

Tabella (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
49	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N-SO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CO} \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	79		Hydrochlorid	182
50	$ \begin{array}{c} \text{CONHNH}_2 \\ \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CO} \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{OH} \end{array} $	79		Hydrochlorid	221
51	$ \begin{array}{c} \text{CONH}_2 \\ \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CO} \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{OH} \end{array} $	80	113	Hydrochlorid ·H ₂ O	80-82
52	$ \begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{OCH}_3 \\ \\ \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{CO} \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{OH} \end{array} $	75		Formiat	138

Tabelle (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
57		63		Hydrochlorid	181
58		74	169	Dihydrochlorid	206
59		72			
60		69		Hydrochlorid	amorph

Tabella (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
65		88		Hydrochlorid	Zers. >220
66		87		Sulfat	Zers. >240
67		78		Hydrochlorid	Zers. >230
68		80		Hydrochlorid	Zers. >230

Tabelle (Fortsetzung)

Nr.	Formel	Ausbeute %	Smp. Base [°C]	Salz	Smp. Salz [°C]
69		78		Hydrochlorid	Zers. > 220
70		72		Methan-sulfonat	Zers. > 240
71		81		Hydrochlorid	Zers. > 230
72		69			