



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 87/28  
C 07 C 93/02



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

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11)

**628 018**

(21) Gesuchsnummer: 1059/80

(62) Teilgesuch von: 2956/75

(22) Anmeldungsdatum: 07.03.1975

(30) Priorität(en): 09.03.1974 DE 2411406  
14.06.1974 DE 2428625

(24) Patent erteilt: 15.02.1982

(45) Patentschrift  
veröffentlicht: 15.02.1982

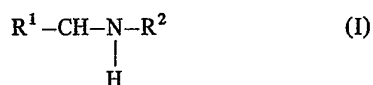
(73) Inhaber:  
Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. 80  
(DE)

(72) Erfinder:  
Rolf-Ortwin Weber, Naurod-Taunus (DE)  
Volkher Bollmann, Erbach/Rheingau (DE)  
Alfons Söder, Frankfurt/Schwanheim (DE)  
Istvan Boksay, Kiedrich (DE)

(74) Vertreter:  
E. Blum & Co., Zürich

**(54) Verfahren zur Herstellung von Aralkylaminen.**

(57) Es werden Aralkylamine der Formel



und deren Säureadditionssalze mit ein- oder mehrbasischen physiologisch verträglichen Säuren hergestellt. In Formel I haben die Substituenten die folgende Bedeutung:

R<sup>1</sup> ein mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Halogen oder Nitro substituierter Phenylrest und

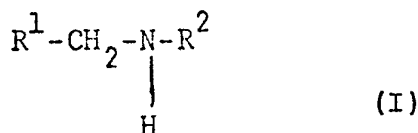
R<sup>2</sup> C<sub>4-10</sub>-Alkyl oder ein entsprechender Äther- oder Hydroxyalkylrest.

Diese Verbindungen werden erhalten, indem man einen entsprechenden Benzaldehyd mit einem entsprechenden Monoalkylamin umsetzt. Die erhaltene Schiff'sche Base wird dann zum Benzylamin reduziert.

Die erhaltenen Verbindungen und ihre Salze können als gefästonisierende, kapillarabdichtende und/oder antiarrhythmische Mittel verwendet werden.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Aralkylaminen der Formel



und deren Säureadditionssalze ein- oder mehrbasischer physiologisch verträglicher Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Benzaldehyd der Formel  $\text{R}^1 - \text{CHO}$  mit einem Amin der Formel  $\text{H}_2\text{N} - \text{R}^2$  umsetzt, worauf die erhaltene Schiffsche Base zum Benzylamin reduziert wird, wobei in den Formeln

$\text{R}^1$  ein substituierter Phenylrest ist, der als Substituenten 2 bis 4 gleiche oder verschiedene Alkylreste mit 1 bis 4, zusammen jedoch nicht mehr als 6 Kohlenstoffatomen, wobei etwa in p-Stellung stehende Alkyl-Substituenten von wenigstens einem anderen Alkylrest durch ein Ring-C-Atom getrennt sind, oder 1 oder 2 Halogenatome oder Nitrogruppen enthält, wobei etwa vorhandene Fluor-Substituenten in p-Stellung angeordnet sind und, wenn 2 Halogen-Substituenten vorhanden sind, diese nur in o-Stellung angeordnet sind, wobei die p- und o-Stellung jeweils auf die substituierte Aminomethylengruppe bezogen sind, und

$\text{R}^2$  ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen, jedoch mindestens 4 in einer Kette, ist, wobei die Kette in Form einer ununterbrochenen oder einer durch ein Äthersauerstoffatom unterbrochenen und/oder einer durch eine Hydroxylgruppe substituierten Alkylkette vorliegt und wobei

- a) etwaige Verzweigungen in  $\beta$ -Stellung zum N-Atom nur zusammen mit mindestens einer weiteren Verzweigung vorliegen,
- b) die Alkylkette höchstens drei Verzweigungen enthält,
- c) ein alleiniger Alkylrest in  $\alpha$ -Stellung zum N-Atom stets Methyl ist,

und dass die erhaltenen Verbindungen als solche isoliert oder mit physiologisch verträglichen Säuren zu Säureadditionsverbindungen umgesetzt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass solche Verbindungen umgesetzt werden, in denen  $\text{R}^1$  ein Phenylrest ist, der durch 3 Alkylreste in 2,4,6-Stellung mit zusammen nicht mehr als 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

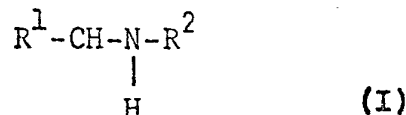
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass solche Verbindungen umgesetzt werden, in denen  $\text{R}^2$  ein unsubstituierter Alkylrest mit 5 bis 8, vorzugsweise bis 7 C-Atomen ist, der frei von Sauerstoffunterbrechungen ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass solche Verbindungen umgesetzt werden, in denen  $\text{R}^2$  in Nachbarstellung zum N-Atom eine Methylgruppe aufweist.

Substituierte Hexylamine, wie das 2-Isopropyl-amino-6-methylheptan und das N-2-Cyclohexyläthyl-hexylamin, sind schon als Arzneimittel mit antihistaminischer bzw. vasodilatierender Wirkung in Form ihrer Hydrochloride eingesetzt worden.

Die reduktive Alkylierung von Aminen, z.B. mit einem Überschuss von Natriumcyanoborhydrid und Formaldehyd in Acetonitril, mit Formaldehyd und Ameisensäure oder mit Formaldehyd, Wasserstoff und Palladiumkohle in Gegenwart von Wasser ist bekannt, ebenso die Umsetzung von Amin mit Natrium in Pyridin und die Äthylierung der Aminogruppe mit Äthylen.

Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von Aralkylaminen der Formel



und deren Säureadditionssalze ein- oder mehrbasischer physiologisch verträglicher Säuren gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man einen Benzaldehyd der Formel  $\text{R}^1 - \text{CHO}$  mit einem Amin der Formel  $\text{H}_2\text{N} - \text{R}^2$  umsetzt, worauf die erhaltene Schiffsche Base zum Benzylamin reduziert wird, wobei in den Formeln

$\text{R}^1$  ein substituierter Phenylrest ist, der als Substituenten 2 bis 4 gleiche oder verschiedene Alkylreste mit 1 bis 4, zusammen jedoch nicht mehr als 6 Kohlenstoffatomen, wobei etwa in p-Stellung stehende Alkyl-Substituenten von wenigstens einem anderen Alkylrest durch ein Ring-C-Atom getrennt sind, oder 1 oder 2 Halogenatome oder Nitrogruppen enthält, wobei etwa vorhandene Fluor-Substituenten in p-Stellung angeordnet sind und, wenn 2 Halogen-Substituenten vorhanden sind, diese nur in o-Stellung angeordnet sind, wobei die p- und o-Stellung jeweils auf die substituierte Aminomethylengruppe bezogen sind, und

$\text{R}^2$  ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen, jedoch mindestens 4 in einer Kette, ist, wobei die Kette in Form einer ununterbrochenen oder einer durch ein Äthersauerstoffatom unterbrochenen und/oder einer durch eine Hydroxylgruppe substituierten Alkylkette vorliegt und wobei

- a) etwaige Verzweigungen in  $\beta$ -Stellung zum N-Atom nur zusammen mit mindestens einer weiteren Verzweigung vorliegen,
- b) die Alkylkette höchstens drei Verzweigungen enthält,
- c) ein alleiniger Alkylrest in  $\alpha$ -Stellung zum N-Atom stets Methyl ist,

und dass die erhaltenen Verbindungen als solche isoliert oder mit physiologisch verträglichen Säuren zu Säureadditionsverbindungen umgesetzt werden.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren und die so hergestellten therapeutisch wirksamen Amine lässt sich die Basis an substituierten Aminen für therapeutische Zwecke erweitern.

Zweckmässig ist in den erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen  $\text{R}^1$  ein Phenylrest, der durch 3 Alkylreste in ortho-, ortho-, para-Stellung substituiert ist.

Der Rest  $\text{R}^2$  ist vorteilhaft ein substituierter Alkylrest mit 5 bis 8, vorzugsweise bis 7 C-Atomen, der frei von Sauerstoffunterbrechungen ist. Dieser Alkylrest  $\text{R}^2$  kann auch in Nachbarstellung zum Stickstoffatom eine Methylgruppe aufweisen.

Vielfach sind solche Verbindungen besonders geeignet, in denen  $\text{R}^2$  ein reiner, jedoch verzweigter Alkylrest mit höchstens drei Verzweigungen ist, in dem die Alkylsubstituenten benachbart oder durch ein, 3, 4, oder 5 weitere C-Atome der Hauptkette voneinander getrennt sind. Sehr gut eignen sich auch Verbindungen, in denen  $\text{R}^2$  eine unverzweigte Alkylkette mit 4 bis 6 oder 8 bis 10 C-Atomen ist, die durch ein Äthersauerstoffatom unterbrochen ist. Auch Verbindungen, in denen  $\text{R}^2$  ein verzweigter Alkylrest ist, der durch ein Äthersauerstoffatom unterbrochen ist, haben gute Eigenschaften.

Bei den erfindungsgemäss hergestellten Aralkylaminen handelt es sich um bisher nicht beschriebene Verbindungen, die als solche oder zweckmässig in Form von Additionsverbindungen physiologisch verträglicher Säuren für therapeutische Zwecke eingesetzt werden können. Erfindungsgemäss hergestellte Verbindungen zeigen gefässtonisierende, kapillarabdichtende und/oder antiarhythmische Wirkungen. Physiologisch verträgliche Säuren sind z.B. Mineralsäuren, wie Salzsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Sulfonsäure, wie

Cyclohexylsulfaminsäure, Carbonsäuren, wie Gluconsäure, Zitronensäure, Maleinsäure oder Adipinsäure.

Sofern die Endverbindungen mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweisen, lassen sie sich auch in Form ihrer Razemate oder ihrer optisch aktiven Isomeren einsetzen.

Geeignete Lösungsmittel sind zweckmässig solche, die gegenüber den Reaktionsteilnehmern inert sind, wie Alkohole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, Mesitylen oder Dimethylformamid.

Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 50 und 160 °C, vorzugsweise bei 75 bis 135 °C.

Die Stabilität der erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen, die gewöhnlich kristallin sind, erlaubt die Herstellung von Arzneimittelzubereitungen für die Human- und Veterinärmedizin für orale, parenterale, rectale und äusserliche Verabreichung. Die Herstellung dieser Zubereitungen kann nach der üblichen Praxis unter Zumischung passender und verträglicher fester oder flüssiger Hilfs- oder Trägerstoffe, wie Stärke, Milchzucker, Cellulosederivate, Stearinsäure oder ihrer Salze, Lösungsmittel, Lösungsvermittler, Zäpfchenmasse, Chloriden, Phosphaten und Carbonaten, z.B. Natriumcarbonat, erfolgen, und zwar in an sich bekannter Weise zu Pulvern, Tabletten, Dragées, Kapseln, Lösungen, Pasten oder Suspensionen. Oral, z.B. als Tabletten, Dragées oder Pulver können die erfindungsgemässen Verbindungen beispielsweise in einer Dosis von 25 bis 50 mg jeweils 2- bis 3mal täglich verabreicht werden. Als Injektion oder bevorzugt als Dauerinfusion kann man sie z.B. in einer Dosis von 10 bis 20 mg pro Tag anwenden.

Wie die pharmakologischen Versuche zeigten, handelt es sich bei den genannten Verbindungen um Gefässstonus regulierende Substanzen. Diese Verbindungen erhöhen den Venentonus, ohne einen Spasmus auszulösen, erweitern die Blutgefässe, setzen die erhöhte Permeabilität der Gefässe herab und entfalten antiödematöse und analgetische Wirkungen. Das genannte Wirkungsspektrum sowie die gute Verträglichkeit macht die erfindungsgemäss erhaltenen Substanzen als gefässaktive Mittel besonders interessant und den bisher bekannten Standardpräparaten überlegen.

#### Beispiel

2-(2,4,6-Trimethyl-benzyl-amino)-heptan-hydrochlorid (siehe Tabelle 9).

14,8 g 2,4,6-Trimethyl-benzaldehyd und 11,5 g 2-Aminoheptan werden in etwa 100 ml Benzol am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt, bis 1,8 ml Wasser abgeschieden sind. Das Benzol wird im Vakuum entfernt und das verbleibende Öl in etwa 200 ml Methanol gelöst. Unter Umschütteln werden portionsweise 19,0 g Natriumhydrid zugefügt. Man lässt über Nacht stehen, setzt etwa 200 ml Wasser zu und extrahiert das sich abscheidende Öl mit Methylchlorid. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und das verbleibende Öl in Äther gelöst. Nach Zusatz von ätherischer Salzsäure fällt das gewünschte Endprodukt aus, welches aus Methylchlorid-Äther umkristallisiert wird. Schmelzpunkt: 167 °C, Ausbeute: über 80%.

Analog dem vorstehenden Beispiel werden die in der nachfolgenden Tabelle 9 zusammengestellten Verbindungen hergestellt.

#### Pharmakologische Prüfung

Die therapeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäss erhaltenen Substanzen ergibt sich aus folgenden Versuchen.

##### 1. Isolierter Venen- und Aortenstreifen

Die Versuche werden an isolierten Venen- und Aortenstreifen von Kaninchen nach der abgewandelten Methode von Furchgott et al. (J. Pharmacol. exp. Ther. 108 (1953), Seite 129) vorgenommen. Die Ergebnisse sind aus Tabellen 1 und

2 ersichtlich. Dabei wurde die Kontraktion des Venenstreifens in Adrenalin und die des Aortenstreifens in Noradrenalin mit einer Menge von jeweils  $10^{-6}$  g/ml mit einem Wert von 100 zugrundegelegt.

##### 2. Isolierte Rattenpfortader

Die Versuche an der Rattenpfortader, einem Organ mit Eigenrhythmik, wurden unter Berücksichtigung der Methode von Berti et al. (Arch. int. Pharmacodyn. 184 (1970), Seite 328) durchgeführt. In Tabelle 3 ist die Tonussteigerung in Milligramm in Abhängigkeit von der Adrenalinkonzentration angegeben. Zum Vergleich sind die Werte für die bekannte Substanz Heptaminol (= 6-Amino-2-methylheptan-2-ol) mit angegeben.

##### 3. Durchflussänderung am isolierten Kaninchenohr

Die Versuche wurden nach Krakow-Pissemski (Pflügers Archiv 151 (1913), Seiten 583 und 156 (1914), Seite 426) durchgeführt. In Tabelle 4a sind die ermittelten Werte für die gefässverengende Wirkung in Ringer-Lösung und in Tabelle 4b für die gefässweiternde Wirkung in Ringer-Norfenefrin-Lösung in Abhängigkeit von der Konzentration der jeweiligen Lösung zusammengestellt. Zum Vergleich wurden die mit dem bekannten Präparat Aescin-Natrium ermittelten Werte angegeben.

##### 4. Relative Coronardurchflussänderung am isolierten Meerschweinchenherz nach Langendorff

Nach diesem bekannten Verfahren (Pflügers Archiv 61 (1895), Seite 219) wurden die Werte im Vergleich zu den Ergebnissen mit dem bekannten Heptaminol in Tabelle 5 zusammengestellt.

##### 5. Histamin-Quaddel-Test

Der Test nach Halpern (Presse médicale 65 (1949), Seite 949) wurde modifiziert und dabei die kapillarpermeabilitätshemmende Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen geprüft. Die Blaufärbung an 2 intracutanen Histamin-Injektionsstellen pro Tier, ausgelöst durch i.v. verabreichtes Trypanblau (2 Minuten vor Histamin), wird nach der folgenden Wertskala beurteilt:

keine Blaufärbung	= 0
angedeutete Blaufärbung	= 2
deutliche Blaufärbung	= 4
starke Blaufärbung	= 6

Die vorstehende Bewertung ergibt sich aus der Summe der beiden Injektionsstellen.

Die Prüfsubstanzen werden 30 Minuten vor der Histamin-Injektion i.p. verabreicht. Die Ergebnisse im Vergleich zu Aescin-Natrium zeigt Tabelle 6. Die Vergleichssubstanz Aescin-Natrium wurde wegen ihrer optimalen Wirksamkeit 16 Stunden vor der Injektion verabreicht, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

##### 6. Toxizität an der Maus

Die Toxizität wurde nach Litchfield und Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Ther. 97 (1949), Seite 399) an der Maus bestimmt. Im Vergleich dazu wurden die Werte mit dem bekannten Aescin ermittelt. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 7 ersichtlich. Die vergleichende Prüfung mit jeweils 0,1 %iger Lösung auf Venen- und Augenverträglichkeit am Kaninchen führte zu gleichsinnigen Ergebnissen.

##### 7. Hemmung des Carrageenin-Pfotenödems

Nach diesem Test wurden entzündungshemmende und antiödematöse Effekte am Carrageenin- und Serotonin-Pfotenödem an der Ratte nach Siegmund et al. (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 95 (1957), Seite 729) nachgewiesen. Die Werte sind in

Prozent, bezogen auf die Werte der scheinbehandelten Kontrollversuche angegeben. Dabei wurde die antiphlogistische Wirkung der erfindungsgemässen Substanzen geprüft. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 8.

#### 8. Writhing-Test

Nach dieser Prüfung (siehe Winter et al. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111 (1962), Seite 544) wurde die Hemmung der Schleifbewegungen an der Maus beobachtet, um etwaige analgetische Wirkungen der erfindungsgemässen Verbindungen

festzustellen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengestellt.

#### 9. Hot-plate-Test

Dieser Test wurde nach Chen und Beckman (siehe Science 113 (1951), Seite 631) an der Maus durchgeführt.

50 mg/kg der Verbindung Nr. 2 (vergleiche Formelblatt) per os verabreicht, verlängern die Reaktionszeit der Tiere um 70%. Im Vergleich dazu wurde für die Vergleichssubstanz Aminophenazon für die effektive Dosis von 50% (ED 50) eine erforderliche Menge von 84 mg/kg ermittelt.

Tabelle 1  
Isolierter Venenstreifen

Verbindung-Nr. g/ml	2	3	4	6	12	13	14	22	26	27	28	Aescin- Natrium (Vergleich)
$10^{-5}$								4		14		13
$3 \times 10^{-5}$	15							8		28		
$10^{-4}$	16	18	6	16*	20	14	18*		60*	19	20	15
$1,6 \times 10^{-4}$	32		16							30		

\* Prüf-Substanz in Propandiol gelöst.

Tabelle 2  
Isolierter Aortenstreifen

Verbindung-Nr. g/ml	2	3	4	10	22	24	27	28	Aescin-Natrium (Vergleich)
$10^{-4}$	10	19	22	9	15	15	18	14	0

Tabelle 3  
Isolierte Rattenpfortader

Verbindung-Nr. g/ml	2	22	27	28	Heptaminol (Vergleich)
$10^{-6}$		+ 65	- 9	+21	+ 9
$10^{-5}$	+106	+225	+ 19	+57	+ 9
$10^{-4}$	+185	+271	+250	+84	+47

Tabelle 4  
Relative Durchflussänderung am perfundierten Kaninchenohr  
(gefäßverengende Wirkung)

Verbindung-Nr. g/ml	2	3	4	7	8	14	20	22	23	28	29	30	Aescin- Natrium (Vergleich)
a) Gefäßverengende Wirkung (Ringer-Lösung)													
$10^{-6}$													- 6
$3 \times 10^{-6}$													-33
$10^{-5}$	0	0	0					- 2	+11		- 6	0	-92
$3 \times 10^{-5}$	0	0	+ 8			-5	0		- 4	-13	-41		
$10^{-4}$	0		0					-42	+25			0	

Tabelle 4  
Relative Durchflussänderung am perfundierten Kaninchenohr  
(gefäßverengende Wirkung)

Verbindung-Nr. g/ml	2	3	4	7	8	12	20	22	25	26	27	28	29	30	Aescin- Natrium (Vergleich)
b) Gefäßweiternde Wirkung (Ringer-Norfenefrin-Lösung)															
10 <sup>-7</sup>	+ 3	+ 3	+ 4						+ 3	+ 7					
10 <sup>-6</sup>	+ 31	+ 43	+ 40		+ 3		+ 12		+ 1	+ 29	+ 4			+ 12	
3 × 10 <sup>-6</sup>									+ 39						
10 <sup>-5</sup>	+ 73	+ 105	+ 104			+ 4			+ 93	+ 58				+ 41	
3 × 10 <sup>-5</sup>	+ 38	+ 31	+ 34	+ 66	+ 12	+ 30	0			+ 12	+ 47	+ 19		0	
10 <sup>-4</sup>	+ 112					+ 131			+ 147					+ 87	**

\*\* Es wurde ein Vergleich mit Heptaminol durchgeführt, der eine Verengung ergab

Tabelle 5  
Relative Coronardurchflussänderung am isolierten Meerschweinchenherz  
(Langendorff)

Verbindung-Nr. µg	1	2	3	4	5	6	10	15	16	17	19	21	22	26	28	29	Hept- aminol (Ver- gleich)	Aescin- Natrium (Vergleich)
10	+53/ -14	+ 17	+ 14	+ 31	+ 118	+ 129	+ 33		+ 55	+ 86	+ 30/ -15	+ 22	+ 63	+ 28	+ 29	+ 52	0	- 8
30	+130/ -11	+ 72	+ 19	+ 76	+ 280	+ 187		+ 68/ -21	+ 61	+ 138	+ 71/ -10	+ 23	+ 109	+ 57	+ 118	+ 111	0	-38
100		+120	+ 30	+ 125				+ 85 -17							+ 226	0	0	

Tabelle 6  
Histamin-Quaddel-Test

Verbindung-Nr. mg/kg i.p.	2	3	4	22	25	26	27	28	29	30	Aescin- Natrium (Vergleich)
0,1	3,5										
0,3	3,4										
1,0	2,6	2,5	3,1	2,6		1,8	3,6		3,3		2,2 3,8
2,5											
3,0	1,7	2,5	1,7	1,3	1,3	1,2	1,9	1,9	1,7		
10,0	1,9			1,4						2,6	

Tabelle 7  
Toxizität an der Maus (mg/kg)

Verbin- dung-Nr. Appl.-Art.	1	2	3	4	7	8	9	11	12	13	Aescin- Natrium (Vergleich)
i.v.		11,7	10,8	12,4							1,4-3,2
i.p.	50-100	114	50-100	50-100	100-250	25-100	100-250	100-250	100-250	100-250	5-10
p.o.		940									134-320

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Verbindung- Nr. Appl.-Art.	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Aescin- Natrium (Vergleich)
i.v.										1,4-3,2
i.p.	50-100	50-100	50-100	25-50	50-100	100-250	50-100	50-100	25-50	5-10
p.o.										134-320

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Verbindung-Nr. Appl.-Art.	23	24	25	26	27	28	29	30	Aescin- Natrium (Vergleich)
i.v.								50-100	1,4-3,2
i.p.	100-250	50-100	50-100	50-100	100-250	50-100	50-100		5-10
p.o.					2400				134-320

Tabelle 8  
Hemmung des Carrageenin-Pfotenödems (%)  
3 h p.a. (antiphlog. Wirkung)

Verbindung-Nr. mg/kg p.o.	2	3	4	7	13	26	30
25	53			53			
63	52			71	17		
100	46	11	14		59	39	
200							26

Tabelle 9  
Hemmung der Schleifbewegungen %

Verbindung-Nr. mg/kg p.o.	2	7	8	25	26
40	32	46			
50	53		15	46	45
63	51	67			
100	80	77			

#### Diskussion der Ergebnisse

Nach Tabellen 1 und 2 zeigen die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen, insbesondere Verbindung 26 in Tabelle 1 und Verbindung 27 in Tabelle 2, stärkere vasotonisierende Effekte als das Vergleichspräparat Aescin-Natrium.

Die Ergebnisse nach Tabelle 3 stehen in Übereinstimmung mit den Befunden in den vorhergehenden Tabellen. An der isolierten Pfortader entfalten die erfindungsgemäss herstellbaren Substanzen – insbesondere Verbindungen 2 und 22 – eine deutlich stärkere Tonussteigerung als die Vergleichssubstanz Heptaminol.

Besonders günstige Ergebnisse im Vergleich zum Aescin-Natrium sind die Effekte am perfundierten Kaninchenohr, vgl. Tabelle 4. So zeigen die genannten Verbindungen nach Tabelle 4a keine Gefässspasmen. Aescin-Natrium löst dagegen bereits mit  $10^{-5}$  g/ml Gefässstenosen bis nahe zum Verschluss aus (siehe Tabelle 4a).

An Organen mit tonisierenden Gefässen erweitern die erfindungsgemässen Verbindungen konzentrationsabhängig die Gefässe, und zwar sowohl am mit Ringer-Norfenefrin-Lösung perfundierten Kaninchenohr (siehe Tabelle 4b) als auch am perfundierten Meerschweinchenherz (siehe Tabelle 5). Im Gegensatz dazu verstärkt die Vergleichssubstanz Heptaminol am Kaninchenohr die Ringer-Norfenefrin-Verengung (siehe Tabelle 4b) und zeigt am Meerschweinchenherz keine Wirkung (siehe Tabelle 5). Die Vergleichssubstanz Aescin-Natrium zeigt am tonisierten Kaninchenohr (siehe Tabelle 4b) keine Wirkung und zeigt am Meerschweinchenherz Coronargefässverengende Effekte.

Wie der Histamin-Quaddel-Test nach Tabelle 6 zeigt, bewirken die hier zusammengestellten Verbindungen eine deutlich bessere Hemmung der durch Histamin bedingten Kapillarpermeabilitätssteigerung als Aescin-Natrium.

Die Toxizität der erfindungsgemäss hergestellten Substanz an der Maus (siehe Tabelle 7) ist deutlich günstiger als die von Aescin-Natrium. Analoge Ergebnisse zeigen auch Versuche mit Kaninchen.

Etwaige entzündungshemmende und antiödematöse Effekte der genannten Substanzen ergeben sich aus den Versuchen am Carrageenin- und Serotonin-Pfotenödem. Die hierbei, insbesondere anhand von Tabelle 8, nachgewiesenen Effekte sowie die ermittelten analgetischen Wirkungen der Substanz bei Writhing-Test (siehe Tabelle 9) und im Hot-plate-Test machen das Wirkungsspektrum der Substanzen, insbesondere von solchen mit gefässerweiternder Wirkung, besonders interessant.

Tabelle 10

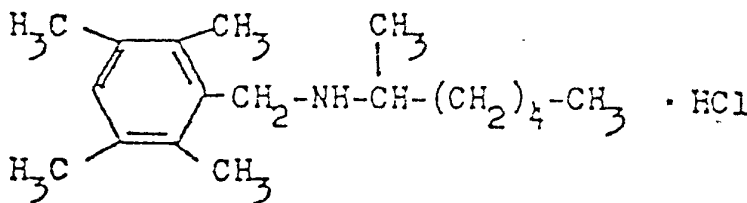
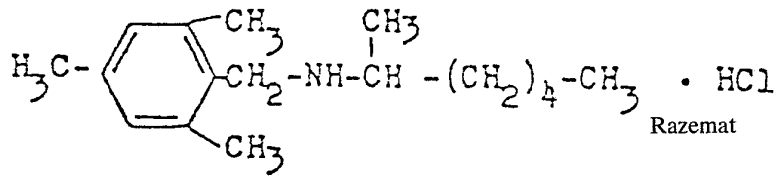
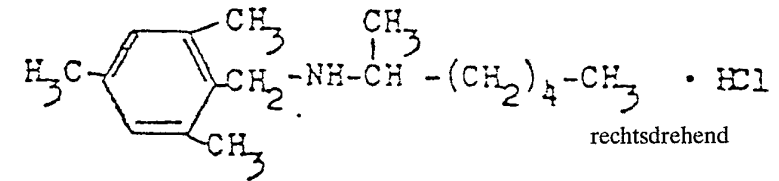
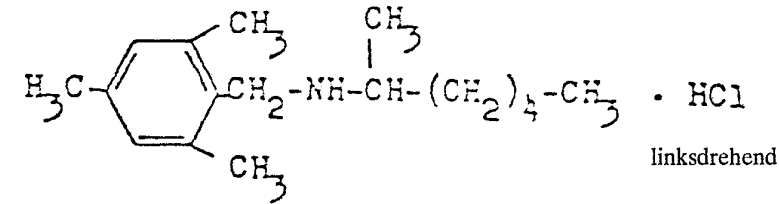
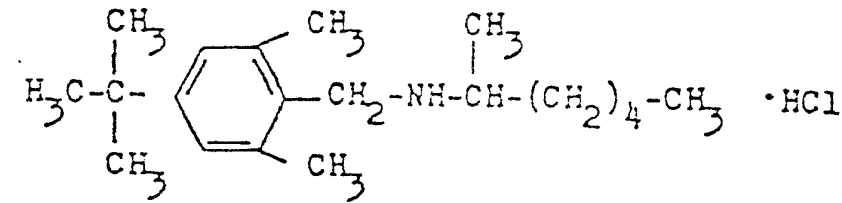
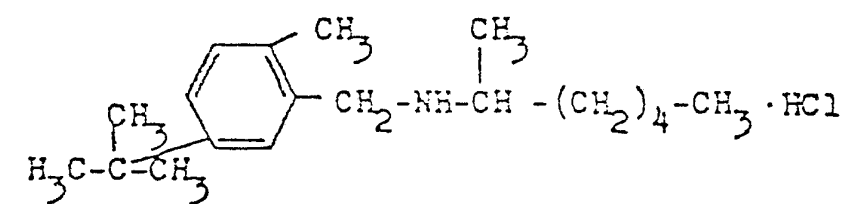
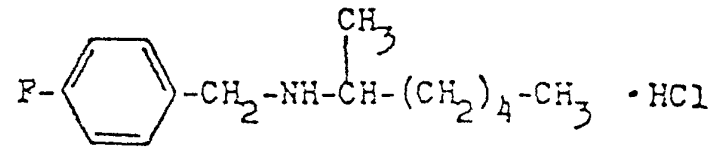
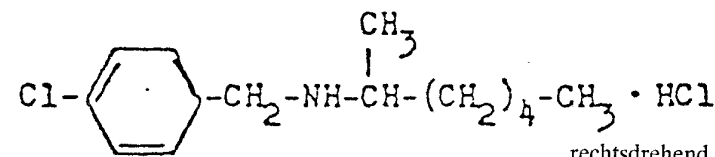
Lfd. Nr.	Formel	Fp.
1		155 °C
2		167 °C Razemat
3		163 °C rechtsdrehend
4		161 °C linksdrehend
5		165 °C
6		130 °C
7		144 °C
8		193 °C rechtsdrehend

Tabelle 10 (Fortsetzung)

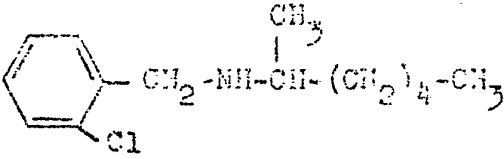
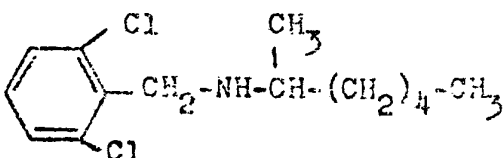
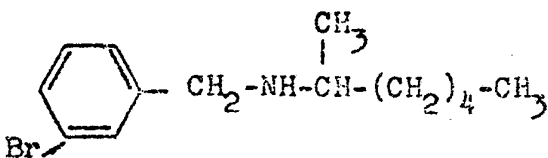
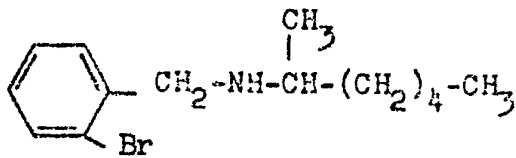
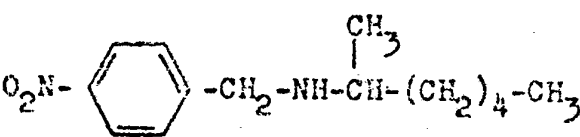
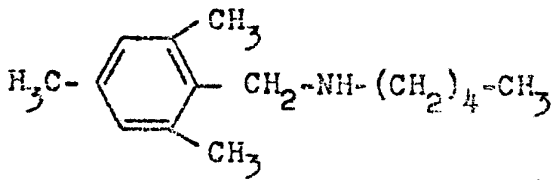
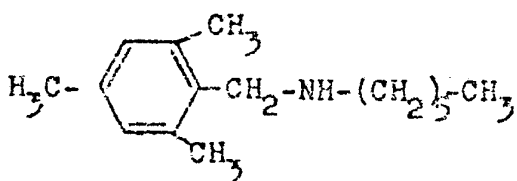
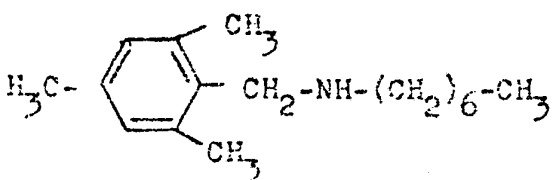
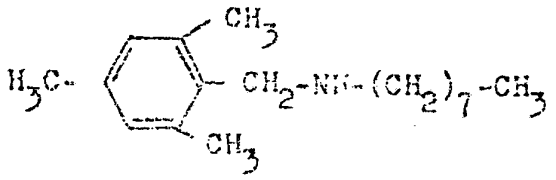
Lfd. Nr.	Formel	Fp.
9	 $\cdot \text{HCl}$	89°C
10	 $\cdot \text{HCl}$	121°C
11	 $\cdot \text{HCl}$	150°C
12	 $\cdot \text{HCl}$	75°C
13	 $\cdot \text{HCl}$	89°C
14	 $\cdot \text{HCl}$	140°C
15	 $\cdot \text{HCl}$	135°C
16	 $\cdot \text{HCl}$	135°C
17	 $\cdot \text{HCl}$	123°C



Tabelle 10 (Fortsetzung)

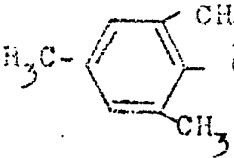
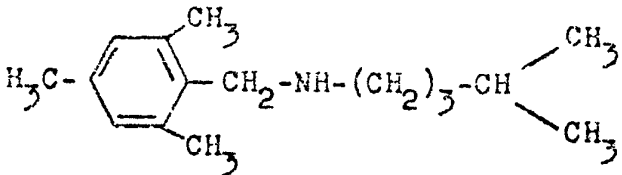
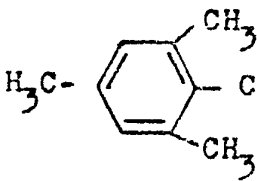
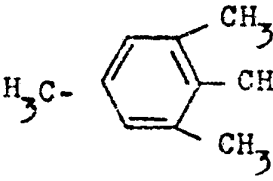
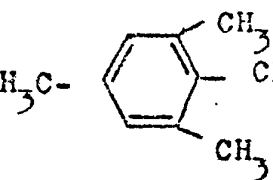
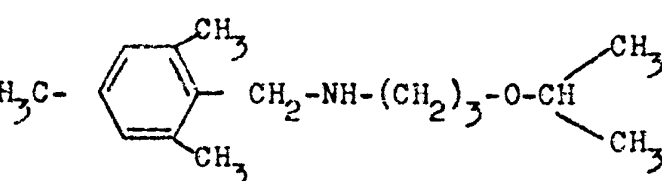
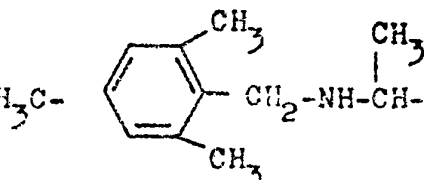
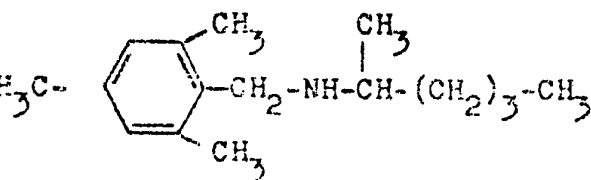
Lfd. Nr.	Formel	Fp.
18	 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	120°C
19	 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	174°C
20	 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	155°C
21	 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	100°C
22	 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	134°C
23	 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$	140°C
24	 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$	178°C
25	 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	Kp. 102°C bei 0,1 Torr

Tabelle 10 (Fortsetzung)

Lfd. Nr.	Formel	Fp.
26	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  \text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl} \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	142°C
27	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  \text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl} \\    \quad   \\  \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3  \end{array}  $	185°C
28	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  \text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl} \\    \quad   \\  \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3  \end{array}  $	178°C
29	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  \text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl} \\    \quad   \\  \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3  \end{array}  $	178°C
30	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  \text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_3 \\    \quad   \quad   \\  \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \text{OH} \\  \cdot \text{C}_6\text{H}_{11}-\text{NH}-\text{SO}_3-\text{H}  \end{array}  $	154°C