



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 395 849 B**

(12)

PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 714/91

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 307/81**

(22) Anmeldetag: 4. 4.1991

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 8.1992

(45) Ausgabetag: 25. 3.1993

(56) Entgegenhaltungen:

GB-PS2084577 EP-A 173958 EP-A 29320
C.A. 96: 162598K; 92: 163900G; 87: 135306W;
103: 129053U 73: 43701D

(73) Patentinhaber:

NOE CHRISTIAN R. DR.
A-1130 WIEN (AT).
FLEISCHACKER WILHELM DR.
A-2380 PERCHTOLDSDORF, NIEDERÖSTERREICH (AT).

(72) Erfinder:

ECKER GERHARD MAG.
WIEN (AT).
FLEISCHACKER WILHELM DR.
PERCHTOLDSDORF, NIEDERÖSTERREICH (AT).
HEISTRACHER PETER DR.
WIEN (AT).
LEMMENS-GRUBER ROSA DR.
GABLITZ, NIEDERÖSTERREICH (AT).
NOE CHRISTIAN R. DR.
WIEN (AT).

(54) PHARMAKOLOGISCH AKTIVE IN POSITION 3 SUBSTITUIERTE ALPHA-AMINOMETHYL-2-BENZOFURANMETHANOLE

(57) Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind in Position 3 substituierte Alpha-Aminomethyl-2-benzofuranmethanole der allgemeinen Formel 1, worin R¹ substituiertes oder unsubstituiertes Niederalkyl, vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes Arylalkyl bedeutet und worin R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes niedermolekulares Alkyl (C₁-C₇), Cycloalkyl, Aryl oder Arylalkyl bedeuten oder aber R² und R³ miteinander eine Alkylengruppe bilden und deren Säureadditionssalze in racemischer und enantiomerenreiner bzw. enantiomerenangereicherter Form.

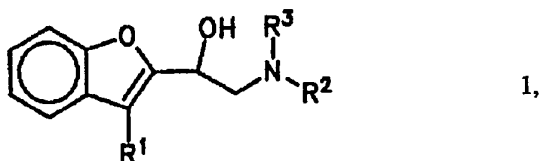
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 in racemischer und enantiomerenreiner bzw. enantiomerenangereicherter Form sowie deren Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe, vorzugsweise auf dem Indikationsgebiet der Antiarrhythmika.

AT 395 849 B

Die Erfindung betrifft in Position 3 substituierte α -Aminomethyl-2-Benzofuranmethanole und deren Salze, deren Herstellung in racemischer und enantiomerenreiner bzw. enantiomerenangereicherter Form und deren Verwendung.

Bei den in der gegenständlichen Erfindung beschriebenen Verbindungen handelt es sich um neue Wirkstoffe mit einer Benzofuranylethanolamin-Teilstruktur die antiarrhythmische Aktivität besitzen.

Die gegenständliche Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R^1 substituiertes oder unsubstituiertes Niederalkyl, vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes Arylalkyl bedeutet und worin R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes niedrigmolekulares Alkyl (C_1-C_7), Cycloalkyl, Aryl oder Arylalkyl bedeuten oder aber R^2 und R^3 miteinander eine Alkylengruppe bilden und deren Säureadditionssalze in racemischer und enantiomerenreiner bzw. enantiomerenangereicherter Form.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 in racemischer und enantiomerenreiner bzw. enantiomerenangereicherter Form sowie deren Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe, vorzugsweise auf dem Indikationsgebiet der Antiarrhythmika.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen sind zum Zeitpunkt der Einreichung dieser Patentschrift noch nicht bekannt. Vor allem auf dem Indikationsgebiet der Antiarrhythmika handelt es sich um einen grundsätzlich neuen Strukturtyp.

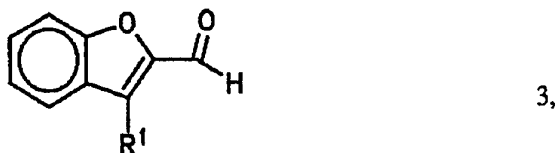
Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 kann nun

A)

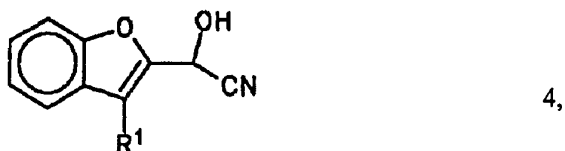
auf grundsätzlich neuem Weg dadurch erfolgen, indem man nach Verfahren 1 ein in an sich bekannter Weise herstellbares Benzofuran (S. Nielek. T. Lesiak, Chem. Ber. 115, 1247) der allgemeinen Formel



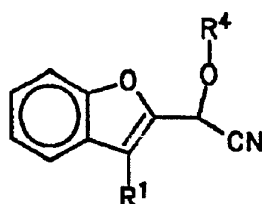
worin R^1 dieselbe Bedeutung besitzt wie in der allgemeinen Formel 1, in Position 2 in an sich bekannter Weise, z. B. durch Reaktion mit $POCl_3/DMF$, formyliert, den so erhaltenen Aldehyd der allgemeinen Formel



worin R^1 dieselbe Bedeutung besitzt wie in der allgemeinen Formel 1, in an sich bekannter Weise durch Reaktion mit Blausäure in das Cyanhydrin mit der allgemeinen Formel

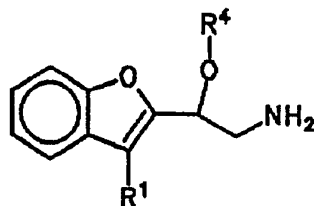


worin R^1 dieselbe Bedeutung besitzt wie in der allgemeinen Formel 1, umgesetzt, welches sofort mit einer geeigneten Schutzgruppe, wie z. B. Dihydropyran, in die Verbindung mit der allgemeinen Formel



5,

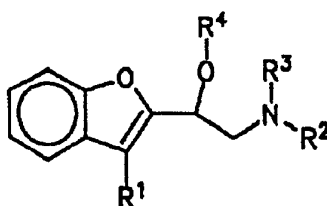
worin R^1 dieselbe Bedeutung besitzt wie in der allgemeinen Formel 1 und R^4 eine für Cyanhydrine geeignete Schutzgruppe darstellt, übergeführt wird, die durch Reduktion mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie z. B. $LiAlH_4$, in das Amin der allgemeinen Formel



6,

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 5, übergeführt wird.

Aus den Aminen der allgemeinen Formel 6 können durch geeignete Verfahren zur Substitution primärer Amine, z. B. durch reduktive Aminierung mit einer geeigneten Carbonylkomponente (s. Beispiel 1), oder durch Acylierung mit einem geeigneten Säurechlorid und anschließende Reduktion des Amides (s. Beispiel 2), die entsprechenden Amine der allgemeinen Formel

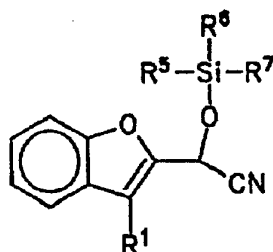


7,

worin die Reste dieselbe Bedeutung wie in den allgemeinen Formeln 1 und 5 haben, erhalten werden, die dann nach Abspaltung der Schutzgruppe durch Reaktion mit einer physiologisch verträglichen Säure in das entsprechende Säureadditionssalz übergeführt werden können. Gegebenenfalls kann die Abspaltung der Schutzgruppe und die Bildung des Säureadditionssalzes in einem Schritt erfolgen.

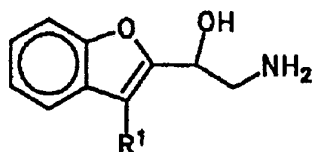
Die Herstellung der sekundären Amine der allgemeinen Formel 7 durch Acylierung des Amins der allgemeinen Formel 6 mit einem geeigneten Säurechlorid und anschließende Reduktion des Amids besitzt gegenüber der reduktiven Alkylierung mit niedrigmolekularen unverzweigten Aldehyden den Vorteil, daß die Bildung entsprechender tertiärer Amine als Nebenprodukte nicht möglich ist.

In einer Verfahrensvariante (s. Beispiel 3) wird der Aldehyd der allgemeinen Formel 3 durch Reaktion mit einer geeigneten Silylverbindung, wie z. B. t-Butyldimethylsilylcyanid oder Trimethylsilylchlorid/KCN, direkt in das entsprechende silylierte Cyanhydrin der allgemeinen Formel



8,

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in Formel 1 und worin R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und verzweigtes oder unverzweigtes niedrigmolekulares Alkyl bedeuten, umgesetzt, das nach Reduktion mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie z. B. $LiAlH_4$, unter gleichzeitiger Abspaltung der Silylschutzgruppe in das Amin der allgemeinen Formel

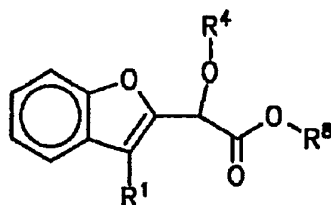


9,

wobei die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 1, übergeführt wird, das dann gegebenenfalls mit den bereits unter Verfahren 1 besprochenen Methoden in die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 übergeführt werden kann.

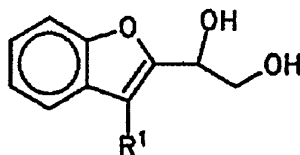
Verfahren 1 besitzt den Vorteil, daß man auf einfache Weise und mit guten Ausbeuten zu den geschützten oder auch ungeschützten Aminen der allgemeinen Formeln 6 bzw. 9 gelangt, die man anschließend leicht in die gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel 1 überführen kann.

In Verfahren 2 (s. Beispiel 4) wird das geschützte Cyanhydrin der allgemeinen Formel 5 durch Reaktion mit einem geeigneten Alkalimetall-Alkoholat, wie z. B. Natriummethanolat, in den Ester der allgemeinen Formel



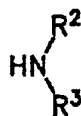
10,

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 5 und worin R⁸ niedrigmolekulares verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl bedeutet, umgesetzt, der nach Reduktion mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie z. B. LiAlH₄, und der Abspaltung der Schutzgruppe, was gegebenenfalls auch in einem Schritt geschehen kann, in das Diol der allgemeinen Formel



11,

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 1, umgesetzt wird, das anschließend in an sich bekannter Weise (GB-PS 2084577) nach Reaktion mit einem zur Aktivierung primärer Hydroxylgruppen geeigneten Reagens, wie z. B. p-Tosylchlorid, durch Reaktion mit einem Amin der allgemeinen Formel



12,

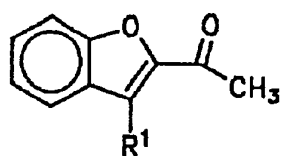
worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 1, in die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 übergeführt werden kann. Dieses Verfahren stellt einen neuen Zugang zur Verbindung der allgemeinen Formel 11, ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel 5, dar.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 kann aber auch

B)

dadurch erfolgen, daß man nach Verfahren 3 (s. Beispiel 5) das Benzofuran der allgemeinen Formel (2) durch Reaktion mit einem geeigneten Reagens zur Einführung von Acetylgruppen, wie z. B. Acetanhydrid oder Acetylchlorid, in das Keton der allgemeinen Formel

5

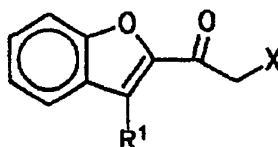


13,

10

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 1, überführt, dieses durch eine geeignete Methode, wie z. B. Reaktion mit Brom, in Position α zur Carbonylgruppe halogeniert, die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel

15

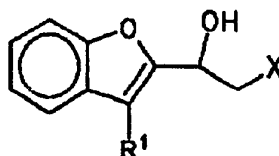


14,

20

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 1 und worin X Halogen bedeutet, mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie z.B. LiAlH_4 , NaBH_4 , BH_3 oder NaCNBH_3 , zu den Verbindungen der allgemeinen Formel

25



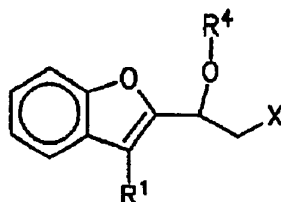
15,

30

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeine Formel 1, reduziert und die so erhaltenen Alkohole durch Reaktion mit einem Amin der allgemeinen Formel 12 in die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 überführt.

Gegebenenfalls können die bei der Reduktion erhaltenen Alkohole der allgemeinen Formel 15 auch mit einer geeigneten Schutzgruppe, wie z. B. einer acetalischen Schutzgruppe, umgesetzt werden und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel

35



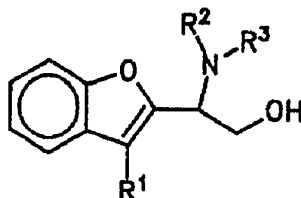
16,

40

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in den allgemeinen Formeln 5 und 15, mit einem Amin der allgemeinen Formel 12 zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 7 umgesetzt werden, aus denen dann in der bereits beschriebenen Art und Weise die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 hergestellt werden können (s. Beispiel 6). Diese Verfahrensvariante besitzt den Vorteil, daß die bei der Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel 15 mit den Aminen der allgemeinen Formel 12 entstehenden Isomere der allgemeinen Formel

45

50



17,

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 1, nicht auftreten.

55

Die Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel 14 für $\text{R}^1 = \text{Methyl}$ ist in der Arbeit von S. Nielek (Chem. Ber. 115, 1247) beschrieben. Das gegenständliche Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß durch Verwendung von Acetanhydrid als Acylierungsreagens und Lösungsmittel und Bortrifluoridetherat als Katalysator eine starke Verbesserung der Ausbeute (87.9 % gegen 52 %) erzielt werden konnte.

In einer Verfahrensvariante können durch Reaktion des Benzofurans der allgemeinen Formel 2 mit einem geeigneten in Position 2 halogenierten Acylierungsmittel, wie z. B. Chloracetanhydrid, direkt die Verbindungen der allgemeinen Formel 14 erhalten werden.

Die Herstellung der Enantiomere der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 kann entweder in der Weise erfolgen, daß in einem der Syntheseschritte, vorzugsweise auf der Stufe der Cyanhydrine, Hydroxycarbonsäureester, Aminoalkohole oder Halogenalkohole mit einer geeigneten enantiomerenreinen chiralen Schutzgruppe, vorzugsweise einer acetalischen Schutzgruppe, wie z. B. Noe's-Laktol, umgesetzt wird, die so erhaltenen Diastereomere anschließend getrennt werden und die Schutzgruppe vor oder gleichzeitig mit der Bildung des Säureadditionssalzes wiederum entfernt wird (s. Beispiel 7), oder so erfolgen, daß durch Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel 14 mit geeigneten Reduktionsmitteln enantiomerenreine oder enantiomerenangereicherte Alkohole der allgemeinen Formel 15 erhalten werden, aus denen auf der in Verfahren 3 beschriebenen Art und Weise die gewünschten enantiomerenreinen oder enantiomerenangereicherten Verbindungen der allgemeinen Formel 1 hergestellt werden können.

Beispiele:

Beispiel 1:

α -Isopropylaminomethyl-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuranmethanol-Hydrochlorid

15.2 g 3-(2-Phenylethyl)-benzofuran werden in 60 ml DMF gelöst und bei 5 °C unter Inertgas zu einer Mischung von 30 ml POCl₃ und 40 ml DMF getropft. Anschließend wird auf 100 °C erwärmt und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether verdünnt und in Eis gegossen. Nach vorsichtiger Neutralisation mit NaHCO₃ wird zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Man erhält 16.1 g 3-(2-Phenyl-ethyl)-2-benzofuran-carbaldehyd als hellgelbes Öl, das langsam erstarrt.

Schmelzpunkt des Dinitrophenylhydrazons: 281 °C (Dioxan);

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 2.9-3.5 (m, 4H); 7.0-7.7 (m, 9H); 9.67 (s, 1H).

5.2 g davon werden in 75 ml Diethylether gelöst und zu einer Lösung von 5.4 g NaCN in 50 ml Wasser gegeben. Unter starkem Rühren wird bei 5 °C langsam eine Mischung aus 20 ml 6N HCl und 1-2 ml conc. Essigsäure zugegeben. Es wird über Nacht heftig gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Es verbleiben 5.58 g α -Hydroxy-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuran-acetonitril als dunkelgelbes Öl. 4.47 g davon werden sofort in 45 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 4.5 ml 2,3-Dihydropyran und etwas p-Toluolsulfonsäure 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zweimal mit 10%iger NaHCO₃-Lösung gewaschen, die wäßrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ eingedampft. Das verbleibende Öl (8.39 g) wird über Kieselgel säulenchromatographiert (Eluent: Petrolether/Diethylether). Man erhält 4.02 g 3-(2-Phenylethyl)- α -(2-tetrahydropyranloxy)-2-benzofuranacetonitril als hellgelbes Öl, das langsam erstarrt.

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 1.4-1.9 (m, 6H); 2.95-3.15 (m, 4H); 3.5-4.1 (m, 2H); 4.5, 5.1 (jeweils m, zus. 1H); 5.4, 5.6 (jeweils s, zus. 1H); 7.1-7.7 (m, 9H), 4.0 g davon werden in 20 ml Diethylether gelöst und bei -40 °C zu 11 ml einer 1M Lösung von LiAlH₄ in THF getropft. Nach 2 h wird mit 1 ml Wasser hydrolysiert, der Niederschlag abfiltriert und gut mit Diethylether nachgewaschen. Das Filtrat wird mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 3.4 g α -Aminomethyl-3-(2-phenylethyl)-O-(2-tetrahydropyranyl)-2-benzofuranmethanol als hellgelbes Öl.

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 1.1-1.8 (m, 8H); 2.5-4.1 (m, 8H); 4.4-4.9 (m, 2H); 7.0-7.6 (m, 9H);

2 g davon werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 0.7 ml Aceton versetzt. Nach 30 min fügt man 0.43 g NaCNBH₃ hinzu und läßt weitere 10 min. rühren. Anschließend wird der Vorgang mit 0.5 ml Aceton und 0.3 g NaCNBH₃ wiederholt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether versetzt und mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wird noch einmal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Nach Säulenchromatographie des verbleibenden dunkelgelben Öls über Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/Methanol/conc.NH₃) erhält man 1.24 g hellgelbes Öl. 1.1 g davon werden in Diethylether gelöst und mit 6 Tropfen Methanol und 5 ml 1M etherischer Salzsäure versetzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in 3 ml Ethylacetat aufgenommen. Nach Erhitzen und langsamem Abkühlen erhält man 0.54 g α -Isopropylaminomethyl-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuranmethanol-Hydrochlorid als hellrosa Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 160°C - 163 °C.

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃/D₂O) = 1.4 (dd, 6H); 2.5 (dd, 1H); 3.0 (m, 4H); 3.2 (d, 1H); 3.4 (m, 1H); 5.4 (dd, 1H); 7.0-7.6 (m, 9H);

Beispiel 2:3-(2-Phenylethyl)- α -propylaminomethyl-2-benzofuranmethanol-Hydrochlorid

3.0 g (Rohmischung) α -Aminomethyl-3-(2-phenylethyl)-O-(2-tetrahydropyranyl)-2-benzofuranmethanol (Herstellung siehe Beispiel 1) werden in 30 ml Pyridin gelöst und bei 5 °C mit 0.72 ml Propionsäurechlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 20 h in den Kühlschrank gestellt, anschließend mit Diethylether verdünnt und mit 1N HCl pyridinfrei gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleiben 3.16 g dunkles Öl. 2.19 g davon werden in Diethylether gelöst und bei Raumtemperatur zu 6 ml einer 1M Lösung von LiAlH₄ in THF getropft. Nach 20 h wird mit 0.5 ml Wasser hydrolysiert, mit einer Mischung von Diethylether und Ethylacetat verdünnt, fünfmal mit 2N NaOH und einmal mit Wasser gewaschen, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Man erhält 1.85 g dunkelgelbes Öl. Nach Säulenchromatographie über Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/Methanol/conc. NH₃) verbleiben 1.4 g 3-(2-Phenylethyl)- α -propylaminomethyl-O-(2-tetrahydropyranyl)-2-benzofuranmethanol als hellgelbes Öl. 1.0 g davon werden in Diethylether gelöst und mit 5 ml 1M etherischer HCl versetzt. Es wird mit Isopropanol verdünnt und erwärmt. Nach dem Abkühlen erhält man 300 mg farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 150 °C-152 °C.

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃/D₂O) = 0.9 (t, 3H); 1.8 (m, 2H); 2.33 (dd, 1H); 2.7-3.1 (m, 6H); 3.26 (t, 1H); 5.4 (dd, 1H); 7.0-7.6 (m, 9H);

Beispiel 3: α -Aminomethyl-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuranmethanol

1 g 3-(2-Phenylethyl)-2-benzofurancarbaldehyd (Herstellung siehe Beispiel 1) werden in 20 ml Acetonitril gelöst und nach Zusatz von 1.3 g t-Butyldimethylsilylchlorid, 1.5 g KCN und etwas ZnCl₂ 16 h unter Schutzgasatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand in Diethylether aufgenommen, filtriert, das Filtrat mit Wasser gewaschen und der Diethylether am Rotavapor entfernt. Es verbleiben 1.4 g gelbes Öl, das in absolutem Diethylether gelöst und bei -40 °C zu 7 ml einer 1M Lösung von LiAlH₄ in THF zugegetropft wird. Nach 2 h wird mit 0.6 ml Wasser hydrolysiert, der Niederschlag abfiltriert, gut mit Diethylether gewaschen und das Lösungsmittel abgedampft. Nach Säulenchromatographie des verbleibenden Öls über Kieselgel (Eluent: CH₂Cl₂/Methanol/conc. NH₃) erhält man 412 mg α -Aminomethyl-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuranmethanol als farbloses Öl. Kristallisation aus Ethylacetat/Cyclohexan ergibt farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 92 °C - 95 °C.

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 1.7 (s, 3H); 2.7-3.1 (m, 6H); 4.4 (dd, 1H); 7.0-7.6 (m, 9H);

Beispiel 4: α -t-Butylaminomethyl-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuranmethanol-Hydrochlorid

10.1 g 3-(2-Phenylethyl)- α -(2-tetrahydropyranyloxy)-2-benzofuran-acetonitril (Herstellung siehe Beispiel 1) werden in 100 ml Ethanol gelöst und zu einer Lösung von 0.77 g Natrium in 80 ml Ethanol gegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung in eine Mischung aus Eiswasser und 40 ml 2N HCl gegossen, zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. 8.7 g des verbleibenden Öls werden in THF gelöst und bei -40 °C zu 20 ml einer 1M Lösung von LiAlH₄ in THF getropft. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit 2 ml Wasser hydrolysiert, mit 2N NaOH gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen zweimal mit Diethylether extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie über Kieselgel verbleiben 2.9 g α -Hydroxymethyl-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuranmethanol als farbloses Öl. 2.4 g davon werden in 40 ml Pyridin gelöst und bei 5 °C mit 1.7 g p-Tosylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht in den Kühlschrank gestellt, anschließend mit Diethylether verdünnt und mit 1N HCl pyridinfrei gewaschen. 1.2 g des nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibenden Öls werden in 5 ml t-Butylamin gelöst und 2 Tagen unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige t-Butylamin wird entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels werden 0.75 g des verbleibenden Öls über Kieselgel chromatographiert (Eluent: CH₂Cl₂/Methanol/conc. NH₃). Man erhält 0.17 g N-t-Butyl- α -hydroxymethyl-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuranmethanamin

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 0.95 (s, 9H); 2.0-3.5 (breit, 2H, (NH, OH)); 2.95 (m, 4H); 3.0-3.35 (m, 2H); 3.95 (dd, 1H); 7.3-7.7 (m, 9H);

und 0.28 g α -t-Butylaminomethyl-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuran-methanol.

¹H-NMR: δ_{ppm} (CDCl₃) = 1.3 (s, 9H); 2.4-2.9 (m, 4H); 3.0 (m, 4H); 4.53 (dd, 1H); 7.0-7.6 (m, 9H);

0.25 g davon werden in etwas Diethylether gelöst und mit einigen Tropfen Methanol und 1 ml 1M etherischer HCl versetzt. Nach Zugabe von etwas Petrolether wird erhitzt. Nach dem Abkühlen erhält man 0.21 g α -t-Butylaminomethyl-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuranmethanol-Hydrochlorid als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 132 °C - 135 °C.

IR: cm⁻¹ = 3280; 3100-2600; 1590;

Beispiel 5:3-Methyl- α -propylaminomethyl-2-benzofuranmethanol-Hydrochlorid

14.53 g 3-Methylbenzofuran werden in 14.78 g Acetanhydrid gelöst und nach Zusatz von 1.35 ml Bortrifluorid-Diethyletherkomplex auf 50 °C erwärmt. Nach Anspringen der Reaktion wird die Heizquelle entfernt und 2h weiter gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 16.85 g gelbes Öl. 8.53 g davon werden in 27 ml CHCl_3 gelöst und nach Zugabe von etwas AlCl_3 langsam mit 2.53 ml Br_2 versetzt. Nach der Farbänderung auf gelb wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen und mit NaHSO_3 gerührt bis die Lösung farblos ist. Es wird mehrmals mit Diethylether extrahiert, die organischen Phasen mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel abgedampft. Es verbleiben 11.3 g gelbes Öl. 8.5 g davon werden in 50 ml THF gelöst und bei -78 °C langsam zu 34 ml einer 1M Lösung von LiAlH_4 in THF zugetropft. Nach 2 h wird mit 2.2 ml 2N HCl hydrolisiert, der Niederschlag abfiltriert und mehrmals mit Diethylether gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleiben 7.32 g gelbes Öl, die in 58 ml n-Propylamin gelöst und 1 h unter Rückfluß erhitzt werden. Nach Abdampfen des überschüssigen n-Propylamins verbleiben 6.52 g gelbes Öl. Säulenchromatographie über Kieselgel (Eluent: CH_2Cl_2 /Methanol/conc. NH_3) führt zu 0.80 g α -Hydroxymethyl-3-methyl-N-propyl-2-benzofuran-methanamin

$^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 0.90 (t, 3H); 1.5 (sx, 2H); 1.9-2.8 (m, 7H); 3.8 (dd, 2H); 4.0 (qu, 1H); 7.2-7.6 (m, 4H)

und zu 1.01 g 3-Methyl- α -propylaminomethyl-2-benzofuranmethanol

$^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} (CDCl_3) = 0.93 (t, 3H); 1.5 (sx, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.6-3.3 (m, 6H); 4.96 (dd, 1H); 7.2-7.6 (m, 4H).

Die 1.01 g 3-Methyl- α -propylaminomethyl-2-benzofuranmethanol werden in Diethylether gelöst und mit 8.2 ml 1M etherischer HCl versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Ethylacetat/Methanol umkristallisiert. Man erhält 0.77g 3-Methyl- α -propylaminomethyl-2-benzofuranmethanol-Hydrochlorid als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 143 °C - 145 °C.

Beispiel 6:3-Ethyl- α -propylaminomethyl-2-benzofuranmethanol-Hydrochlorid

4.18 g 3-Ethylbenzofuran werden in 3.9 g Acetanhydrid gelöst und mit 0.4 g Bortrifluorid-Diethyletherkomplex 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird in Wasser gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO_3 -Lösung säurefrei gewaschen und das Lösungsmittel entfernt. Es verbleiben 4.82 g gelbes Öl, das in 21 g CHCl_3 gelöst und mit 1.3 ml Br_2 und etwas AlCl_3 versetzt wird. Nachdem sich die Lösung von braun auf gelb gefärbt hat wird in Eiswasser gegossen und mit NaHSO_3 -Lösung gerührt bis die Lösung farblos ist. Man extrahiert mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und entfernt das überschüssige Lösungsmittel am Rotavapor. Es verbleiben 6.26 g hellgelbes Öl, das in THF gelöst wird und bei -78 °C mit 23.7 ml einer 1M LiAlH_4 -Lösung in THF versetzt wird. Nach 2 h wird mit 1.5 ml 2N HCl hydrolisiert, der Niederschlag abfiltriert und gut mit Diethylether nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 5.4 g gelbes Öl. 4.1 g davon werden in 50 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 1.3 g 2,3-Dihydropyran und etwas p-Toluolsulfonsäure 1 h gerührt. Man wäscht zweimal mit 10%iger NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser. Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleiben 5.28 g dunkles Öl, die man in 8 ml n-Propylamin löst und 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des überschüssigen n-Propylamins verbleiben 4.96 g dunkles Öl, das säulenchromatographisch (Kieselgel, CH_2Cl_2 /Methanol/conc. NH_3) gereinigt wird. Die dabei gewonnenen 0.8 g 3-Ethyl- α -propylaminomethyl-O-tetrahydropyranyl-2-benzofuranmethanol werden in Diethylether gelöst und nach Zugabe von einigen Tropfen Methanol mit 4.3 ml 1M etherischer Salzsäure versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und aus Ethylacetat/Methanol umkristallisiert. Man erhält 270 mg 3-Ethyl- α -propylaminomethyl-2-benzofuranmethanol-Hydrochlorid als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 155 °C - 158 °C.

$^1\text{H-NMR}$: δ_{ppm} ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$) = 0.96 (t, 3H); 1.24 (t, 3H); 1.95 (sx, 2H); 2.6-3.8 (m, 6H); 5.73 (dd, 1H); 7.1-7.6 (m, 4H);

Beispiel 7:(R)-3-(2-Phenylethyl)- α -propylaminomethyl-2-benzofuranmethanol

3.2 g α -Hydroxy-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuranacetonitril werden mit 3.5 g Noe's-Laktol in 30 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit Molekularsieb und etwas p-Toluolsulfonsäure über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit CH_2Cl_2 verdünnt, filtriert, mit NaHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen, mit einigen Tropfen Triethylamin versetzt und eingedampft. Das verbleibende Öl (6 g) wird in 60 ml Diethylether gelöst und bei -40 °C zu 13 ml einer 1M Lösung von LiAlH_4 in THF getropft. Nach 2 h wird mit 2 ml Wasser hydrolisiert, der Niederschlag abfiltriert, gut mit Diethylether nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 5.47 g dunkles Öl. Säulenchromatographie über Kieselgel (Eluent: CH_2Cl_2 /Methanol/conc. NH_3) führt zu 1.12 g ($\alpha\text{R},2'\text{R}$ -

(2'α,3a'α,4'α,7'α,7a'α)-α-Aminomethyl-O-(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methano-2-benzofuranyl)-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuranmethanol ((R)-Amin), 1.25 g (αS,2'R-(2'α,3a'α,4'α,7'α,7a'α)-α-Aminomethyl-O-(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methano-2-benzofuranyl)-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuranmethanol ((S)-Amin) und 1.08 g Mischfraktionen. 750 mg des (R)-Amins werden in 15 ml Triethylamin gelöst, bei 5 °C mit 0.22 g Propionsäurechlorid versetzt und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Anschließend wird mit Diethylether versetzt, zweimal mit Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet mit Na₂SO₄ und das Lösungsmittel entfernt. 0.82 g des verbleibenden Öls werden in 10 ml THF gelöst und bei 5 °C zu 3 ml einer 1M Lösung von LiAlH₄ in THF getropft. Es wird 3 h bei Raumtemperatur und 3 h unter Rückflußerhitzen gerührt, anschließend mit 1 ml Wasser hydrolysiert, mit Diethylether verdünnt, der Niederschlag abfiltriert und gut mit Diethylether gewaschen. 0.63 g des verbleibenden Öls werden in trockenem Diethylether gelöst und mit 4 Tropfen Methanol und 2 ml 1M etherischer HCl versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das verbleibende Öl in Wasser gelöst, zweimal mit Diethylether gewaschen, mit 2N NaOH versetzt, dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und das Lösungsmittel abgedampft. Nach Säulenchromatographie des verbleibenden Öls über Kieselgel (Eluent CH₂Cl₂/Methanol/conc.NH₃) erhält man 0.16 g (R)-3-(2-Phenylethyl)-α-propylaminomethyl-2-benzofuranmethanol als farbloses Öl.

¹H-NMR: δ_{ppm} = 0.9 (t, 3H); 1.5 (sx, 2H); 2.1 (s (breit), 2H); 2.4-2.65 (m, 3H); 2.8-3.1 (m, 5H); 4.55 (dd, 1H); 7.0-7.6 (m, 9H);

[α]_D = +57.8° (c = 0.794 in Methanol)

Auf dieselbe Weise kann auch der entsprechende Antipode hergestellt werden.

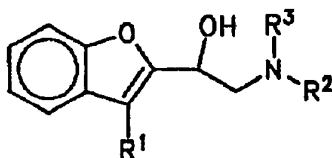
Die Ausgangsverbindungen (entsprechend 3-substituierte Benzofurane) können z. B. nach S. Nielek, T. Lesiak, Chem. Ber. **115**, 1247 (1982) hergestellt werden.

Pharmakologische Daten von 3-(2-Phenylethyl)-α-propylaminomethyl-2-benzofuranmethanol-Hydrochlorid (GE 68)

GE 68 führt an rechten Vorhöfen des Meerschweinchenherzens zu einer konzentrationsabhängigen Abnahme der Schlagfrequenz (Einwirkdauer jeweils 60 min; EC₅₀ = 7.6 mol/l). 1 mol/l GE 68 verändert die gemessenen Parameter des Aktionspotentials von Papillarmuskeln (1Hz) nicht signifikant. 5 mol/l GE 68 bewirken eine Abnahme der maximalen Anstiegssteilheit des Aktionspotentials (V_{max}) (P<0.05), während sie die Repolarisationszeiten nicht signifikant ändern. Die Reduktion der V_{max} nimmt mit der Erhöhung der Reizfrequenz von 0.1 auf 1, 2 bzw. 3 Hz (P<0.05, P<0.01 bzw. P<0.01) zu. 10 mol/l haben eine Verringerung der V_{max} auf die Hälfte (P<0.01) zur Folge, während die 20- und 50%ige (nicht aber die 90%ige) Aktionspotentialdauer signifikant (P<0.01; P<0.001) verkürzt werden. Das Ruhepotential bleibt unbeeinflusst. Die Kontraktionskraft isolierter Papillarmuskeln des Meerschweinchenherzens wird durch GE 68 in konzentrationsabhängiger Weise (EC₅₀ = 5.5 mol/l) reduziert. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß GE 68 negativ inotrope, negativ chronotrope und Klasse I-antiarrhythmische Wirkungen besitzt.

PATENTANSPRÜCHE

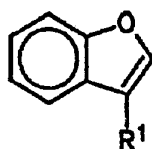
1. In Position 3 substituierte α-Aminomethyl-2-benzofuranmethanole der allgemeinen Formel



1,

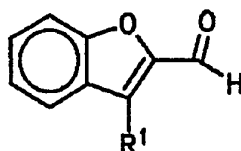
worin R¹ substituiertes oder unsubstituiertes Niederalkyl, vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes Arylalkyl bedeutet und worin R² und R³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes niedrigmolekulares Alkyl (C₁-C₇), Cycloalkyl, Aryl oder Arylalkyl bedeuten oder aber R² und R³ miteinander eine Alkylengruppe bilden und deren Säureadditionssalze in racemischer und enantiomerenreiner Form.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Benzofuran der allgemeinen Formel



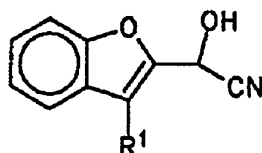
2,

worin R^1 dieselbe Bedeutung besitzt wie in der allgemeinen Formel 1, in Position 2 in an sich bekannter Weise, z. B. durch Reaktion mit POCl_3/DMF , formyliert, den so erhaltenen Aldehyd der allgemeinen Formel



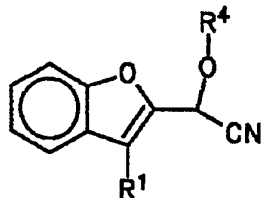
3,

worin R^1 dieselbe Bedeutung besitzt wie in der allgemeinen Formel 1, in an sich bekannter Weise durch Reaktion mit Blausäure in das Cyanhydrin mit der allgemeinen Formel



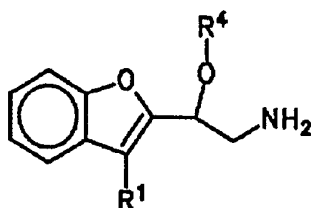
4,

worin R^1 dieselbe Bedeutung besitzt wie in der allgemeinen Formel 1, umsetzt, dieses sofort mit einer geeigneten Schutzgruppe, wie z. B. 2,3-Dihydropyran, in die Verbindung mit der allgemeinen Formel



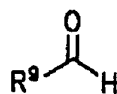
5,

worin R^1 dieselbe Bedeutung besitzt wie in der allgemeinen Formel 1 und R^4 eine für Cyanhydrine geeignete Schutzgruppe darstellt, überführt, die so erhaltene Verbindung durch Reduktion mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie z. B. LiAlH_4 , in das Amin der allgemeinen Formel



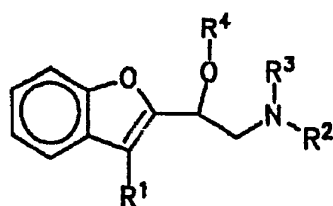
6,

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 5, überführt und dieses in einer reduktiven Aminierung, vorzugsweise mit komplexen Borhydriden, wie z. B. NaBH_4 oder NaCNBH_3 , und einem Aldehyd der allgemeinen Formel



18,

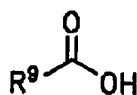
worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 5 und worin R^9 verzweigtes oder unverzweigtes niedrigmolekulares Alkyl ($\text{C}_1\text{-C}_7$), Cycloalkyl, Aryl oder Arylalkyl bedeutet, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel



7,

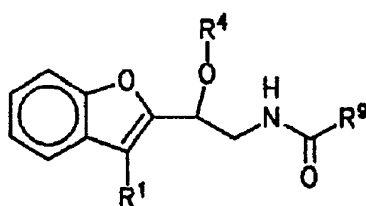
worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in den allgemeinen Formeln 1 und 5, umgesetzt und anschließend die Schutzgruppe mittels einer geeigneten Methode unter Bildung der gewünschten Endverbindung der allgemeinen Formel 1 oder deren Säureadditionssalz mit einer physiologisch verträglichen organischen oder anorganischen Säure entfernt, und gewünschtenfalls aus einer Endverbindung der allgemeinen Formel 1 ein Säureadditionssalz mit einer physiologisch verträglichen organischen oder anorganischen Säure bildet.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel 6 mit einer zur Amidbildung aktivierten Carbonsäure der allgemeinen Formel



19,

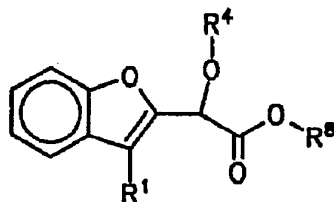
worin R⁹ dieselbe Bedeutung besitzt wie in der allgemeinen Formel 18, umgesetzt, die so erhaltenen Amide der allgemeinen Formel



20,

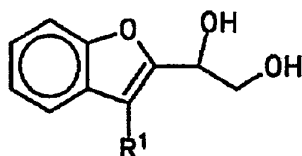
worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in den allgemeinen Formeln 5 und 19, durch Reaktion mit einem zur Reduktion von Amiden geeigneten Reduktionsmittel, wie z. B. LiAlH₄, in die Verbindungen der allgemeinen Formel 7 überführt, die nach der in Anspruch 2 genannten Art und Weise in die gewünschten Endverbindungen der allgemeinen Formel 1 übergeführt werden können.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel 5 durch Reaktion mit einem geeigneten Alkalimetall-Alkoholat, wie z. B. Natriumethanolat, in die Ester der allgemeinen Formel



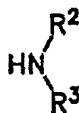
10,

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 5 und worin R⁸ niedrigmolekulares verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl bedeutet, umgesetzt, diese nach Reduktion mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie z. B. LiAlH₄, und der Abspaltung der Schutzgruppe, was gegebenenfalls auch in einem Schritt geschehen kann, in die Dirole der allgemeinen Formel



11,

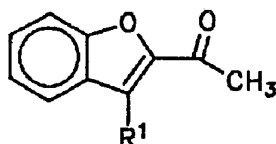
worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 1, umgesetzt, die nach Reaktion mit einem zur Aktivierung primärer Hydroxylgruppen geeigneten Reagens, wie z. B. p-Tosylchlorid, durch Reaktion mit Aminen der allgemeinen Formel



12,

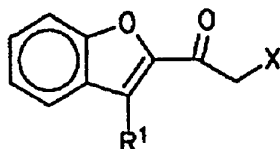
worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 1 in die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 übergeführt werden können.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel 2 durch Reaktion mit einem geeigneten Reagens zur Einführung von Acetylgruppen, vorzugsweise durch Verwendung von Acetanhydrid als Reagens und Lösungsmittel und einem geeigneten Katalysator, wie z. B. Bortrifluoridetherat, in das Keton der allgemeinen Formel



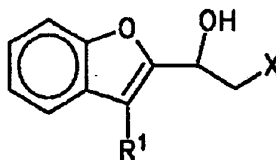
13,

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 1, überführt, dieses durch eine geeignete Methode, wie z. B. Reaktion mit Brom, in Position α zur Carbonylgruppe halogeniert, die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel



14,

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 1 und worin X Halogen bedeutet, mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie z. B. LiAlH_4 , NaBH_4 , BH_3 oder NaCNBH_3 , zu den Verbindungen der allgemeinen Formel

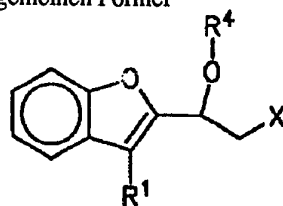


15,

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 1, reduziert und die so erhaltenen Alkohole durch Reaktion mit einem Amin der allgemeinen Formel 12 in die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 übergeführt.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man zur Acylierung der Verbindungen der allgemeinen Formel 2 ein geeignetes bereits in Position 2 aktiviertes Acylierungsreagens, wie z. B. Chloracetanhydrid, verwendet und somit direkt zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 14 gelangt.

7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach den Ansprüchen 5 und 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Alkohole der allgemeinen Formel 15 mit einer geeigneten Schutzgruppe umsetzt und erst die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel

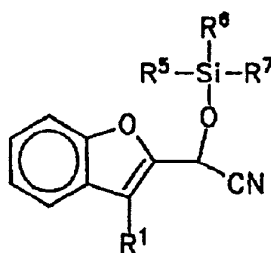


16,

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in den allgemeinen Formeln 5 und 15, mit einem Amin der allgemeinen Formel 12 zu den Verbindungen der allgemeinen Formel 7 umsetzt, die wie in Anspruch 2 beschrieben in die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 umgesetzt werden können.

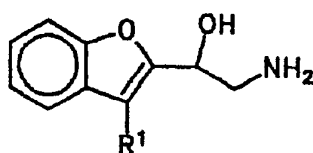
8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach den Ansprüchen 2, 3, 4, 5, 6 und 7, in welchen R⁴ eine acetalische Schutzgruppe, wie z. B. Tetrahydropyran, bedeutet.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man einer Verbindung der allgemeinen Formel 3 durch Reaktion mit einer geeigneten Silylverbindung, wie z. B. t-Butyldimethylsilylcyanid oder Trimethylsilylchlorid/KCN, direkt in das entsprechende silylierte Cyanhydrin der allgemeinen Formel



8,

worin die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in Formel 1 und worin R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und verzweigtes oder unverzweigtes niedrigmolekulares Alkyl bedeuten, umgesetzt, das nach Reduktion mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie z. B. LiAlH₄, unter gleichzeitiger Abspaltung der Silylschutzgruppe in das Amin der allgemeinen Formel



9,

wobei die Reste dieselbe Bedeutung haben wie in der allgemeinen Formel 1, übergeführt wird, das dann mit den bereits in den Ansprüchen 2 und 3 angegebenen Methoden in die Endverbindungen der allgemeinen Formel 1 übergeführt werden kann.

10. Verfahren zur Herstellung der Enantiomere der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach den Ansprüchen 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 und 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß man in einem der Syntheseschritte, vorzugsweise auf der Stufe der Cyanhydrine, Aminoalkohole oder Halogenalkohole eine geeignete chirale enantiomerenreine Schutzgruppe, vorzugsweise eine acetalische Schutzgruppe, verwendet und in einem der Syntheseschritte eine Diastereomeren-trennung durchführt.

11. Verfahren zur Herstellung enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach den Ansprüchen 5 und 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Reduktion der Verbindungen der

allgemeinen Formel 14 mit einem geeigneten chiralen Reduktionsmittel oder unter Verwendung geeigneter chiraler Katalysatoren durchführt und so enantiomerenreine oder enantiomerenangereicherte Verbindungen der allgemeinen Formel 15 erhält.

- 5 12. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 als pharmazeutische Wirkstoffe, vorzugsweise auf dem Indikationsgebiet der Antiarrhythmika, mit Ausnahme in Verfahren zur Behandlung des Menschen.
13. Eine Verbindung mit dem Namen α -Isopropylaminomethyl-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuranmethanol-Hydrochlorid.
- 10 14. Eine Verbindung mit dem Namen 3-(2-Phenylethyl)- α -propylaminomethyl-2-benzofuranmethanol-Hydrochlorid.
15. Eine Verbindung mit dem Namen α -Aminomethyl-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuranmethanol.
- 15 16. Eine Verbindung mit dem Namen α -t-Butylaminomethyl-3-(2-phenylethyl)-2-benzofuranmethanol-Hydrochlorid.
17. Eine Verbindung mit dem Namen 3-Methyl- α -propylaminomethyl-2-benzofuranmethanol-Hydrochlorid.
- 20 18. Eine Verbindung mit dem Namen 3-Ethyl- α -propylaminomethyl-2-benzofuranmethanol-Hydrochlorid.
19. Eine Verbindung mit dem Namen (R)-3-(2-Phenylethyl)- α -propylaminomethyl-2-benzofuranmethanol und dessen Antipode.

25

30

35

40

45

50

55