



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

51 Int. Cl.³: C 07 D 209/46
C 07 D 275/06



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11

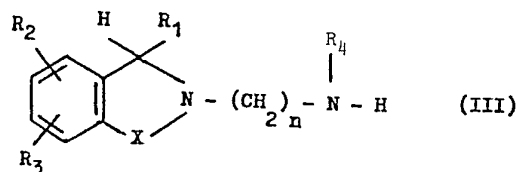
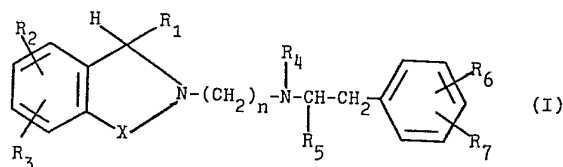
627 165

21 Gesuchsnummer:	7629/80	73 Inhaber:	Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Biberach/Riss (DE)
62 Teilgesuch von:	2666/76	72 Erfinder:	Dr. Wolfgang Eberlein, Biberach 1 (DE) Dr. Eberhard Kutter, Biberach 1 (DE) Dr. Joachim Heider, Warthausen 1 (DE) Dr. Volkhart Austel, Biberach 1 (DE) Dr. Rudolf Kadatz, Biberach 1 (DE) Dr. Willi Diederer, Biberach 1 (DE) Dr. Jürgen Dämmgen, Warthausen 1 (DE) Dr. Walter Kobinger, Wien (AT) Dr. Christian Lillie, Wien (AT)
22 Anmeldungsdatum:	03.03.1976	74 Vertreter:	Brühwiler & Co., Zürich
30 Priorität(en):	23.12.1975 DE 2558273		
24 Patent erteilt:	31.12.1981		
45 Patentschrift veröffentlicht:	31.12.1981		

54 Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Arylalkylamine.

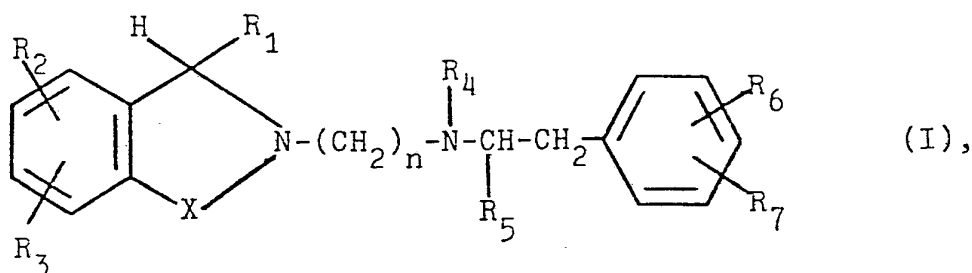
57 Neue Verbindungen der Formel I werden durch Umsetzung eines substituierten Phenylacetaldehyds oder des entsprechenden Ketons mit einem Amin der Formel III in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff hergestellt. Anstelle des Aldehyds oder Ketons kann auch ein Acetal oder Ketal eingesetzt werden. Die Symbole in den Formeln haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung. Wenn R_4 in Formel I Wasserstoff bedeutet, kann durch Alkylieren eine Verbindung mit R_4 = Niederalkyl erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze haben milde blutdrucksenkende und selektive Herzfrequenzsenkende Wirkung.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Arylalkylamine der Formel I



worin

R₁ ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe oder die Phenylgruppe;

R₂ ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder die Methoxygruppe;

R₃ ein Wasserstoffatom oder die Methoxygruppe oder zusammen mit R₂ die Methylendioxy- oder Äthylendioxygruppe;

R₄ ein Wasserstoffatom

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe;

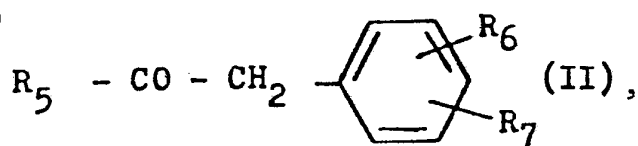
R₆ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe;

R₇ eine niedere Alkoxygruppe oder zusammen mit R₆ die Methylendioxy- oder Äthylendioxygruppe;

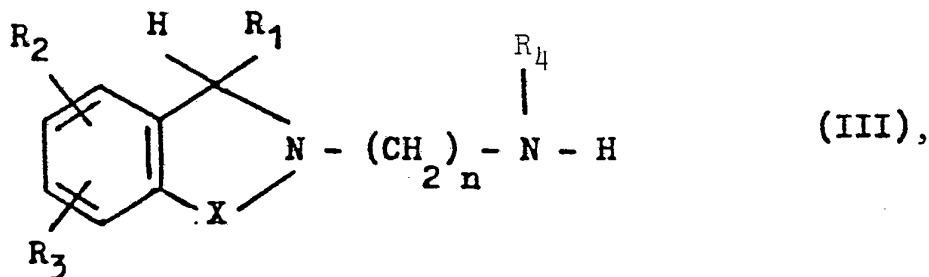
X die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe; und

n die Zahl 2 oder 3

15 bedeuten, sowie von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Carbonylverbindung der Formel II



in der R₅ bis R₇ wie eingangs definiert sind, oder deren Acetal bzw. Ketal mit einer Verbindung der Formel III



in der R₁ bis R₄, X und n wie eingangs definiert sind, in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff umsetzt und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure überführt.

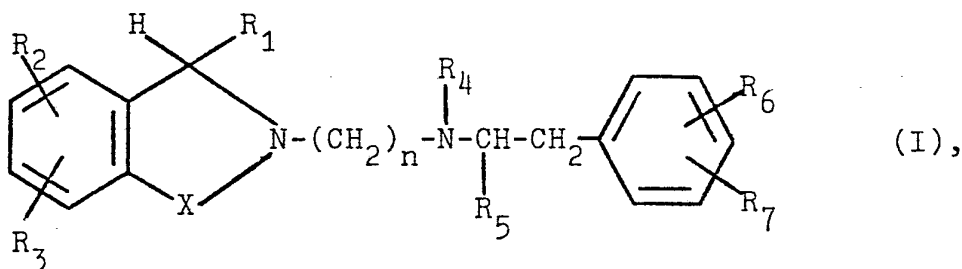
2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die reduktive Aminierung in einem Lösungsmittel und bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 80 °C, durchführt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle durchführt.

4. Verwendung einer Verbindung der Formel I, hergestellt nach Patentanspruch 1, in der R₄ Wasserstoff bedeutet, zur Herstellung der entsprechenden Niederalkylderivate, dadurch gekennzeichnet, dass man sie durch Alkylieren in eine Verbindung der Formel I überführt, in der R₄ eine Niederalkylgruppe bedeutet.

50

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Arylalkylamine der Formel I



worin

R₁ ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkylgruppe oder die Phenylgruppe;

R₂ ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder die Methoxygruppe;

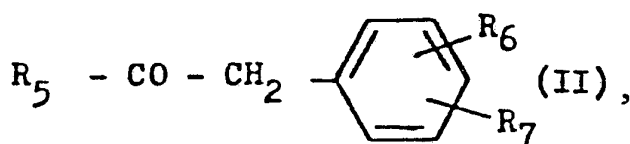
R_3 ein Wasserstoffatom oder die Methoxygruppe oder zusammen mit R_2 die Methylendioxy- oder Äthylendioxygruppe;
 R_4 und R_5 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder niedere Alkylgruppen;
 R_6 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe;
 R_7 eine niedere Alkoxygruppe oder zusammen mit R_6 die Methylendioxy- oder Äthylendioxygruppe;
 X die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe; und
 n die Zahl 2 oder 3

bedeuten, sowie von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen mit anorganischen oder organischen Säuren.

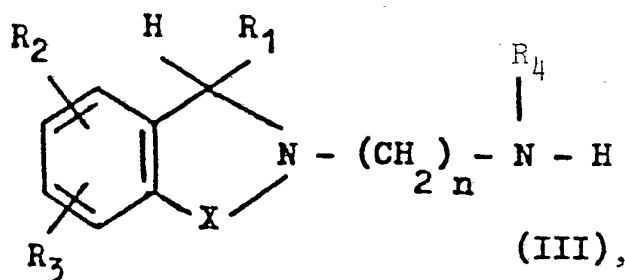
Für die bei der Definition der Reste R_1 , R_4 und R_5 erwähnten Alkylreste kommen insbesondere die Bedeutung der Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe und für die bei der Definition der Reste R_6 und R_7 erwähnten Alkoxyreste, insbesondere die der Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy- oder Isopropoxygruppe, in Betracht.

Die Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere eine Herzfrequenzsenkende Wirkung.

Das erfindungsgemäße Verfahren zu ihrer Herstellung ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Carbonylverbindung der Formel II



in der R_5 bis R_7 wie eingangs definiert sind, oder deren Acetal bzw. Ketal mit einer Verbindung der Formel III



in der R_1 bis R_4 , X und n wie eingangs definiert sind, in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff umsetzt und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, in der R_4 ein Wasserstoffatom darstellt, niederalkyliert und/oder eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure überführt.

Die reduktive Aminierung wird mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff, in Gegenwart von Palladium/Kohle bei einem Wasserstoffdruck von 5 Atmosphären (das sind etwa 5 bar), in einem Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol oder Dioxan, und bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 80 °C, durchgeführt.

Erhält man eine Verbindung der Formel I, in der R_4 ein Wasserstoffatom darstellt, so kann diese mittels Alkylierung, z.B. durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkylhalogenid oder Dialkylsulfat, niederalkyliert oder durch Umsetzung mit Formaldehyd/Ameisensäure methyliert werden.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel I können mit anorganischen oder organischen Säuren in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt werden. Als Säuren haben sich beispielsweise Salzsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure,

Schwefelsäure, Milchsäure, Weinsäure oder Maleinsäure als geeignet erwiesen.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formeln II und III lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Sie besitzen neben einer milden blutdrucksenkenden Wirkung insbesondere eine selektive Herzfrequenzsenkende Wirkung.

Beispielsweise wurden folgende Verbindungen auf ihre biologischen Eigenschaften untersucht:

A = 5,6-Dimethoxy-2N-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyläthyl-methylamino]-propyl)-phthalimidinhydrochlorid;

B = 5,6-Dimethoxy-2-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyläthyl-methylamino]-propyl)-1,2-benzisothiazolin-1,1-dioxyd-hydrochlorid;

C = 5,6-Methylendioxy-2N-(3-[2-(3,4-methylendioxy)-phenyläthyl-methylamino]-propyl)-phthalimidinhydrochlorid;

D = 5,6-Dimethoxy-2N-(3-[2-(3,4-methylendioxy)-phenyläthyl-methylamino]-propyl)-phthalimidinhydrochlorid; und

25 E = 5,6-Äthylendioxy-2N-(3-[2-(3,4-methylendioxy)-phenyläthyl-methylamino]-propyl)-phthalimidinhydrochlorid.

1. Wirkung auf die Herzfrequenz an narkotisierten Meerschweinchen

An Meerschweinchen in Urethan-Narkose wurde die Herzfrequenz per Elektrokardiogramm registriert. Die zu untersuchenden Substanzen wurden in steigenden Dosen zwischen 0,5 und 20 mg/kg i.v. gegeben.

35 Die nachfolgende Tabelle enthält die Veränderungen der Herzfrequenz:

Substanz	Dosis mg/kg i.v.	n	Prozentuale Verminderung der Herz- frequenz
A	0,5	3	-23,5
	1,0	3	-36,1
	2,0	3	-47,2
	5,0	3	-51,6
	10,0	3	-59,1
B	20,0	3	-67,2
	0,5	5	- 9,8
	1,0	5	-20,0
	2,0	5	-27,4
	5,0	5	-37,6
55	10,0	5	-46,9
	20,0	5	-53,9

2. Wirkung auf die Herzfrequenz an Meerschweinchen-Vorhöfen

Isolierte spontan schlagende Vorhöfe von Meerschweinchen beider Geschlechter mit einem Körpergewicht von 300 bis 400 g wurden in einem Organbad in Tyrode-Lösung untersucht. Die Nährlösung wurde mit Carbogen (95 % O_2 + 5 % CO_2) versorgt und konstant bei 30 °C gehalten. Die Kontraktionen wurden isometrisch mittels eines Dehnungsmessstreifens auf einem Grass-Polygraphen registriert. Die zu untersuchenden Substanzen wurden den Organbädern zugesetzt, so dass Endverdünnungen von 10^{-5} g/ml entstanden. 5 Vorhöfe pro Substanz.

In der folgenden Tabelle wird die prozentuale Verminderung der Herzfrequenz im Mittel von 5 Vorhöfen bei einer Substanzkonzentration von 10^{-5} g/ml angegeben.

Substanz	Frequenzverminderung in %
A	-52
C	-60
D	-51
E	-48

3. Akute Toxizität

Die akute Toxizität der zu untersuchenden Substanz wurde an Mäusen (Beobachtungszeit: 14 Tage) nach oraler bzw. intravenöser Gabe bestimmt. Es wurde die LD_{50} aus dem Prozentsatz der Tiere, die nach verschiedenen Dosen innerhalb der Beobachtungszeit verstarben, berechnet (siehe J. Pharmacol. exp. Therap. 96 [1949] 99):

Substanz	LD_{50}
A	98 mg/kg i.v.
A	1570 mg/kg p.o.
B	100 mg/kg i.v.

Zur pharmazeutischen Anwendung lassen sich die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen in die üblichen galenischen Zubereitungsformen, wie Tabletten, Dragées, Pulver, Suspensionen, Lösungen oder Suppositorien, einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt hierbei 20 bis 300 mg, vorzugsweise 25 bis 200 mg.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

Beispiel 1

5,6-Dimethoxy-2N-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyl-äthylamino]-propyl)-phthalimidin-hydrochlorid

In eine Lösung von 2,6 g (10 mMol) 1-Amino-3-[2-(5,6-dimethoxy-phthalimidin)]-propan und 1,8 g (10 mMol) 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-acetaldehyd in 100 ml Äthanol wird nach Zugabe von 0,3 Palladium/Kohle (10%ig) bei einer Temperatur von 50 °C und 5 Atmosphären (das sind etwa 5 bar) Druck während 4 Stunden Wasserstoff eingeleitet. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Durch Fällung mit ätherischer Salzsäure erhält man das Hydrochlorid.

Ausbeute: 2,8 g (62% der Theorie),
Schmelzpunkt: 207–209 °C.

Beispiel 2

5,6-Dimethoxy-2N-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyl-äthyl-methylamino]-propyl)-phthalimidin-hydrochlorid

5 g (12,1 Mol) der nach Beispiel 1 erhaltenen Verbindung werden in einer Mischung von 1,38 g (30 mMol) Ameisensäure und 1,5 g (20 mMol) Formalin eine Stunde lang auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung durch Zugabe von 2n Natronlauge alkalisch gestellt, mit Chloroform extrahiert und die Chloroformphase mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Chloroform/Methanol = 45/1), engt die Hauptfraktionen ein und fällt die Base aus ätherischer Salzsäure als Hydrochlorid.

Ausbeute: 3,2 g (57% der Theorie),
Schmelzpunkt: 170–172 °C.

Beispiel 3

5,6-Dimethoxy-2N-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyl-äthyl-n-propylamino]-propyl)-phthalimidin-hydrochlorid
Eine Lösung von 2,5 g (5,5 mMol)

5,6-Dimethoxy-2N-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyläthylamino]-propyl)-phthalimidin

in 100 ml Aceton wird nach Zugabe von 20 ml 1-Brompropan und 5 g Kaliumcarbonat 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird von der Festsubstanz abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Man nimmt in Äther auf, filtriert erneut vom Unlöslichen ab und fällt nach dem Einengen das Hydrochlorid aus ätherischer Salzsäure.

Ausbeute: 0,8 g (29% der Theorie),

Schmelzpunkt: 120–122 °C (Aceton/Methanol).

Analog den Beispielen 1 bis 3 wurden noch folgende Verbindungen hergestellt:

2N-(3-[2-(3,4-Dimethoxy)-phenyläthyl-methylamino]-propyl)-phthalimidin-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 146–148 °C.

5,6-Dimethoxy-2N-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyläthylamino]-propyl)-phthalimidin-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 207–209 °C.

5,6-Dimethoxy-2N-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyläthyl-n-propylamino]-propyl)-phthalimidin-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 120–122 °C (Aceton/Methanol).

5,6-Dimethoxy-2N-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyläthyl-methylamino]-äthyl)-phthalimidin-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 149–151 °C.

2N-(3-[2-(3,4-Dimethoxy)-phenyläthyl-methylamino]-propyl)-3-phenyl-phthalimidin.

R_f -Wert (Chloroform/Methanol = 19/1): 0,4.

3-Phenyl-5-chlor-2N-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyläthyl-methylamino]-propyl)-1,2-benzisothiazolin-1,1-dioxyd-hydrochlorid.

R_f -Wert (Chloroform/Methanol = 19/1): 0,5.

5,6-Dimethoxy-2N-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyläthyl-methylamino]-propyl)-1,2-benzisothiazolin-1,1-dioxyd-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 196–198 °C (Aceton).

5,6-Methylendioxy-2N-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyläthyl-methylamino]-propyl)-phthalimidin-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 237–239 °C.

5,6-Äthylendioxy-2N-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyläthyl-methylamino]-propyl)-phthalimidin-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 208–210 °C.

5,6-Methylendioxy-2N-(3-[2-(3,4-methylendioxy)-phenyl-äthyl-methylamino]-propyl)-phthalimidin-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 206–208 °C.

5,6-Äthylendioxy-2N-(3-[2-(3,4-methylendioxy)-phenyläthyl-methylamino]-propyl)-phthalimidin-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 180–182 °C.

5,6-Dimethoxy-2N-(3-[2-(3,4-methylendioxy)-phenyläthyl-methylamino]-propyl)-phthalimidin-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 235–237 °C.

5,6-Äthylendioxy-2-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyläthyl-methylamino]-propyl)-1,2-benzisothiazolin-1,1-dioxyd-hydrochlorid.

R_f -Wert (Chloroform/Methanol = 9/1): 0,6.

3-Methyl-5,6-dimethoxy-2N-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyl-äthyl-methylamino]-propyl)-phthalimidin-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 135–136 °C.

5,6-Dimethoxy-2N-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenylisopropyl-methylamino]-propyl)-phthalimidin-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 183–185 °C.

5,6-Dimethoxy-2N-(3-[2-(3,4-dimethoxy)-phenyläthyl-methylamino]-propyl)-phthalimidin-hydrochlorid.

Schmelzpunkt: 170–172 °C.