

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 78100147.4

22 Anmeldetag: 13.06.78

51 Int. Cl.²: **C 07 D 471/08,**
A 61 K 31/445,
/(C 07 D 471/08, 221/00,
221/00)

30 Priorität: 13.06.77 DE 2726571

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
20.12.78 Patentblatt 78/1

84 Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB NL SI

71 Anmelder: BASF Aktiengesellschaft,
Carl-Bosch-Strasse 38,
D-6700 Ludwigshafen (DE)

72 Erfinder: Binnig, Fritz, Dr.
Raiffeisenstrasse 31,
D-6701 Fussgoenheim (DE)

72 Erfinder: Friedrich, Ludwig, Dr.,
Nibelungenstrasse 8a,
D-6831 Brühl (DE)

72 Erfinder: Hofmann, Hans Peter, Dr.,
Thorwaldsenstrasse 3,
D-6700 Ludwigshafen (DE)

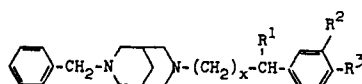
72 Erfinder: Kreiskott, Horst, Dr.,
Am Boehlig,
D-6706 Wachenheim (DE)

72 Erfinder: Mueller, Claus, Dr.,
Odenwaldring 84,
D-6806 Viernheim (DE)

72 Erfinder: Raschack, Manfred, Dr.,
Donnersbergstrasse 7,
D-6714 Weisenheim (DE)

54 **Neue Bispidinderivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, welche diese enthalten.**

57 Die vorliegende Erfindung betrifft Bispidinderivate der Formel



worin

R¹ H oder C₆H₅,

R² H, Cl oder CF₃,

R³ H, F oder Cl und

x 0 oder 1

bedeutet, sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

Die Verbindungen werden hergestellt durch Kondensation von N-Monobezylbispidin mit entsprechend substituierten Phenyläthylhalogeniden oder durch Mannich-Reaktion von N-Benxyl-piperidon-4 mit entsprechend substituierten Phenylalkylaminen und anschließender Reduktion.

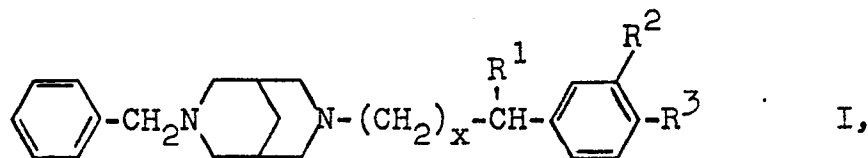
Die neuen Verbindungen besitzen vorwiegend antiarrhythmische Eigenschaften.

BASF Aktiengesellschaft

O. Z. 33 153

Neue Bispidinderivate, Verfahren zu deren Herstellung
und Arzneimittel, welche diese enthalten

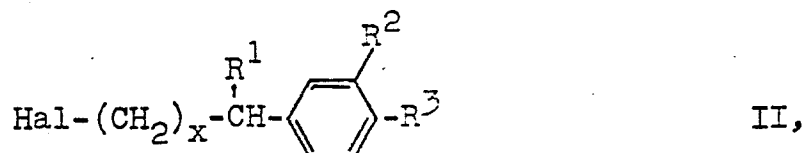
- 5 Aus der DT-OS 24 28 792 ist es bereits bekannt, daß bestimmte Bispidinderivate gute Antiarrhythmika sind. Es wurden nun neue Derivate des Bispidins gefunden, die im Vergleich mit bekannten Substanzen eine noch bessere Wirkung besitzen.
- 10 Gegenstand der Erfindung sind neue Bispidinderivate der allgemeinen Formel I



- 15 worin
 R^1 ein Wassestoffatom oder eine Phenylgruppe,
 R^2 ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Trifluormethylgruppe,
 R^3 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom und
 20 x die Zahl 0 oder 1
 bedeuten, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.
- 25 Gegenstand der Erfindung ist weiter ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I und de-
 WK/Fe 26.04.1978

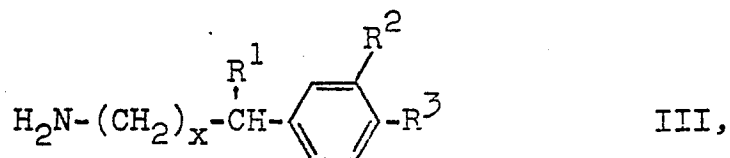
ren Salzen mit physiologisch verträglichen Säuren, welches darin besteht, daß man

- a) N-Monobenzylbispidin mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II



worin R^1 , R^2 , R^3 und x die obengenannte Bedeutung besitzen und Hal ein Halogenatom ist, umgesetzt oder

- b) N-Benzylpiperidon-4 mit Formaldehyd und einem Amin der allgemeinen Formel III



worin R^1 , R^2 , R^3 und x dasselbe wie oben bedeuten, nach Mannich umgesetzt und in dem erhaltenen Bispidon-Derivat die Ketogruppe reduziert

und die so erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze mit physiologisch verträglichen Säuren überführt.

Schließlich betrifft die Erfindung auch Arzneimittel, welche Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren enthalten.

Als physiologisch verträgliche Säuren kommen z.B. in Frage: Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure und Diamidosulfonsäure.

- Die Umsetzung des N-Monobenzylbispidins mit den Verbindun-
gen II kann beispielsweise mit Natriumhydrid in Dimethyl-
formamid; Natriumhydroxid in Wasser oder Äthanol; Natrium-
carbonat in Butanol oder Amylalkohol; Kaliumcarbonat in
5 Wasser, Methanol, Isopropanol, Butanol, Amylalkohol, Ace-
ton, Acetonitril, Toluol, Dimethylformamid, Dimethylsulf-
oxid oder Tetrahydrofuran; Natrium-methylat in Methanol;
Natriumisopropylat in Isopropanol; Kalium-tert.-butylat in
tert.-Butanol, Tetrahydrofuran oder Dimethylsulfoxid; Na-
10 triumamid in Toluol oder Xylol u.a. durchgeführt werden.
Am besten gelingt die Reaktion mit Natriumhydrid in Dime-
thylformamid. Sie wird in der Regel bei Raumtemperatur
durchgeführt.
- 15 Die Mannich-Reaktion kann in üblicher Weise vorgenommen
werden. Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Tetrahydrofuran,
Chloroform, Methylenchlorid und besonders gut Methanol,
Äthanol und Isopropanol. Als Säuren kommen für die Reaktion
vorzugsweise Eisessig und Salzsäure in Frage. Der Formal-
20 dehyd kann auch als Paraformaldehyd in die Reaktion einge-
setzt werden. Es ist zweckmäßig, die Reaktion bei erhöhten
Temperaturen vorzunehmen, wie z.B. bei den Siedepunkten
der verwendeten Lösungsmittel. Die Reduktion der so erhal-
tenen Ketoverbindungen gelingt am besten nach Kishner
25 Wolff.
- Die neuen Verbindungen und deren Salze besitzen eine gute
antiarrhythmische Wirkung und eine geringe Toxizität.
- 30 Zur Bestimmung ihrer antiarrhythmischen Wirksamkeit wurden
die Substanzen Ratten (Stamm: Sprague Dawley, Gewicht:
200 bis 250 g) 45 Minuten vor Beginn einer Thiobutabarbita-
l-Narkose (100 mg/kg i.p.) oral appliziert. Als Arrhythmien
erzeugende Substanz diente Aconitin, das 60 Minuten nach
35 Substanzapplikation i.v. infundiert wurde (Dosierungsge-

geschwindigkeit 0,005 mg/kg pro Minute). Bei nicht behandel-
ten Tieren treten nach durchschnittlich 3,32 Minuten
Arrhythmien auf, deren Eintritt durch Antiarrhythmica do-
sisabhängig verzögert werden kann. Die $ED_{50\%}$ ist die Do-
sis, welche die Infusionsdauer bis zum Auftreten von Ar-
rhythmien um 50 % verlängert. R.W. ist die relative Wir-
kung bezogen auf Chinidin $\equiv 1,00$. Die maximale Wirkung
ist diejenige, die erzielt wird, wenn man die maximal
tolerierete Dosis appliziert. $\Delta\%$ gibt an, um wieviel %
die Akonitininfusionsdauer verlängert werden kann. R.M.W.
ist die relative maximale Wirksamkeit, bezogen auf Chinidin
 $\equiv 1,00$. Die Dosis bei der toxischen Wirkung gibt die Menge
(mg/kg) an, bei der die ersten toxischen Symptome wie Zya-
nose oder EKG-Veränderungen auftreten. Q ist der Quotient
aus toxischer Dosis und $ED_{50\%}$.

Daneben besitzen die neuen Verbindungen und deren Salze
calciumantagonistische, antiphologistische und throm-
byctenaggregationshemmende Eigenschaften. Sie werden gut
resorbiert und sollen oral und parenteral verabfolgt wer-
den. Die täglich Dosis liegt bei etwa 1 bis 20 mg/kg bei
oralen Gabe und bei etwa 0,05 bis 1,0 mg/kg bei intravenö-
ser oder intramuskulärer Gabe. Zur Applikation eignen sich
z.B. Tabletten, Dragees und Lösungen.

Tabelle

Substanz				Wirksame Dosis		Maximale Wirkung			Toxische Wirkung	
R ¹	R ²	R ³	X	ED _{50%}	R.W.	Dosis	Δ%	R.M.W.	Dosis	Q
H	Cl	H	0	16,6	2,57	46,4	123	0,92	100	6,0
C ₆ H ₅	H	H	0	20,4	2,09	215	205	1,54	464	22,8
H	H	F	0	20,2	2,11	100	240	1,80	215	10,6
H	CF ₃	H	0	25,4	1,68	100	242	1,82	215	2,5
H	Cl	Cl	0	15,6	2,74	215	283	2,13	464	29,7
C ₆ H ₅	H	H	1	13,0	3,28	46,4	203	1,53	100	7,7
Chinidin				42,7	1,00	215	133	1,00	464	10,9

Beispiel 1

a) Herstellung des Ausgangsmaterials

5 153,2 g (0,5 Mol) N,N'-Dibenzylbispidin (vgl. DT-OS
24 28 792) wurden in 500 ml Äthanol gelöst und nach
Zugabe von 5 g 5% Pd/C in einem 2 l-Kolben unter Rüh-
ren hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wur-
de vom Katalysator abfiltriert, eingedampft und destil-
10 liert. Man erhielt 93,2 g (86,3 %) N-Monobenzylbispi-
din, Kp = 98 bis 103°C/0,06 Torr.

b) Herstellung des Endprodukts

15 Zu einer Lösung von 10,8 g (0,05 Mol) Monobenzylbis-
pidin in 100 ml Dimethylformamid wurden 2,4 g (0,055
Mol) einer 55 %igen Natriumhydridsuspension gegeben.
Nach fünfstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden
8,1 g (0,05 Mol) 3-Chlorbenzylchlorid zugetropft und
20 weitere drei Stunden gerührt. Das überschüssige Na-
triumhydrid wurde mit Methanol zersetzt. Nach dem Ab-
destillieren der Lösungsmittel im Vakuum wurde der
Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Äther extra-
hiiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde der
25 Äther abgedampft. Der Rückstand wurde in heißem Iso-
propanol/Essigsäureäthylester gelöst und mit 6 g Fu-
marsäure versetzt. Beim Abkühlen der Lösung kristal-
liesierten 18,4 g (= 81,7 %) N-Benzyl-N'-(3-chlor-
benzyl)-bispidin-fumarat aus, Fp = 181 bis 183°C.

30

Dasselbe Ergebnis wurde bei Verwendung von 3-Chlor-
benzylbromid anstelle von 3-Chlorbenzylchlorid erhal-
ten.

35

Analog wurden hergestellt:

N-Benzyl-N'-(4-chlorbenzyl)-bispidin-fumarat,

Fp = 137 bis 139°C, Ausbeute 82,4 %

5

N-Benzyl-N'-(4-fluorbenzyl)-bispidin-fumarat,

Fp = 170°C, Ausbeute 86,8 %

N-Benzyl-N'-(3-trifluormethylbenzyl)-bispidin-fumarat

10

Fp = 110°C, Ausbeute 75,5 %

N-Benzyl-N'-(3,4-dichlorbenzyl)-bispidin-fumarat,

Fp = 104°C, Ausbeute 72,1 %

15

N-Benzyl-N'-benzhydryl-bispidin-fumarat,

Fp = 195°C, Ausbeute 86,7 %.

Beispiel 2

20

165 ml Eisessig werden mit 165 ml Methanol vermischt und unter Rühren und Eiskühlung nacheinander 65 g (0,33 Mol) 2,2-Diphenyläthylamin, 62,4 g (0,33 Mol) N-Benzylpiperidon-4 und 24,6 g (0,82 Mol) Paraformaldehyd zugegeben und

25

das Gemisch anschließend 3 Stunden unter Rühren unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird der Eisessig und das Methanol im Vakuum bei 50°C weitgehend abgezogen, der Rückstand in 1 000 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Rühren und Eiskühlung mit 20 %iger Natronlauge bis

30

zur stark alkalischen Reaktion versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase mit 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

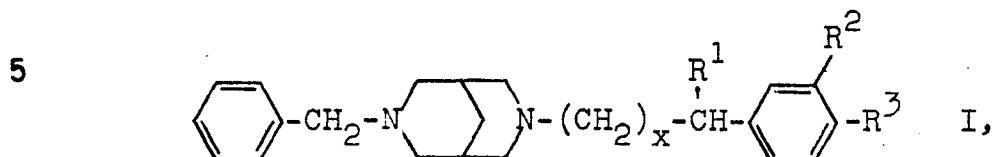
35

Man erhält 135 g rohes N-Benzyl-N'-2,2-diphenyläthylbispidon. Dieses wird in 500 ml Triäthylenglykol gelöst.

Nach Zugabe von 55 g 85 %igem Kaliumhydroxid werden bei 60 bis 80°C unter Rühren 36,6 g 80 %iges Hydrazinhydrat zugetropft. Danach wird langsam auf 200 bis 210°C erwärmt und 3 Stunden bei dieser Temperatur gehalten, während Wasser über eine 20 cm-Vigreux-Kolonne abdestilliert wird. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 2 l Wasser verdünnt und 5 x mit je 200 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert, wobei als Hauptfraktion 32,2 g eines zähen gelben Öls vom Kp = 225 bis 250°C/0,12 Torr erhalten wurden. 10 g Fumarsäure werden in wenig siedendem Isopropanol gelöst und mit dem erhaltenen Destillat versetzt. Beim langsamen Abkühlen kristallisiert N-Benzyl-N'-2,2-diphenyläthylbispidin-Fumarat x H₂O aus, welches abgesaugt, mit wenig kaltem Isopropanol gewaschen und aus Isopropanol/Wasser umkristallisiert wird. Ausbeute: 17,2 g (= 9,6 %), Fp = 142 bis 143°C.

Patentansprüche

1. Bispidinderivate der allgemeinen Formel I

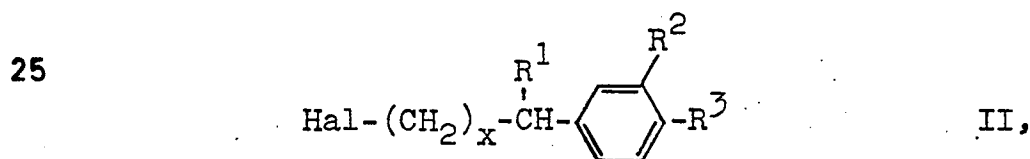


worin

- 10 R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Phenylgruppe,
 R^2 ein Wasserstoff- oder Chloratom oder eine Trifluor-
methylgruppe,
 R^3 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom und
x die Zahl 0 oder 1
15 bedeuten, sowie deren Salze mit physiologisch verträg-
lichen Säuren.

2. Verfahren zur Herstellung von Bispidinderivaten der
allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekenn-
20 zeichnet, daß man

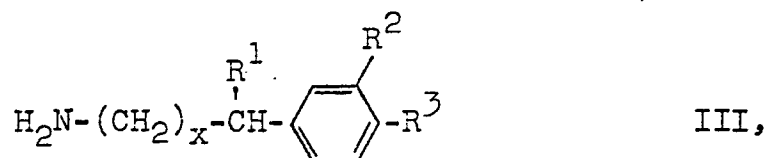
- a) N-Monobenzylbispidin mit einer Verbindung der all-
gemeinen Formel II



- 30 worin R^1 , R^2 , R^3 und x dasselbe wie in Anspruch 1
bedeuten und Hal ein Halogenatom darstellt, umgesetzt
oder

- b) N-Benzylpiperidon-4 mit Formaldehyd und einem Amin
der allgemeinen Formel III

35



10 worin R^1 , R^2 , R^3 und x dasselbe wie in Anspruch 1 bedeuten, nach Mannich umgesetzt und in dem erhaltenen Bispidon-Derivat die Ketogruppe reduziert.

und die so erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze mit physiologisch verträglichen Salzen überführt.

15 3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1.

4. N-Benzyl-N'-(3,4-dichlorbenzyl)-bispidin.

20 5. N-Benzyl-N'-(3-chlorbenzyl)-bispidin.

6. N-Benzyl-N'-(4-fluorbenzyl)-bispidin.

7. N-Benzyl-N'-(3-trifluormethylbenzyl)-bispidin.

25 8. N-Benzyl-N'-benzhydryl-bispidin.

9. N-Benzyl-N'-(2,2-diphenyläthyl)-bispidin.

30

35



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE		KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ²)
orie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch
	Keine Entgegenhaltungen. -----	C 07 D 471/08 A 61 K 31/445// (C 07 D 471/08 C 07 D 221/00 C 07 D 221/00)
		RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ²)
		C 07 D 471/08 A 61 K 31/445// (C 07 D 471/08 C 07 D 221/00 C 07 D 221/00)
		KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
		X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Ort den Haag	Abschlußdatum der Recherche 26-09-1978	Prüfer ALFARO