



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.: C 07 C 97/10

19

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



11

12 **PATENTSCHRIFT** A5

620 899

21 Gesuchsnummer: 6890/79

62 Teilgesuch von: 4306/75

22 Anmeldungsdatum: 04.04.1975

30 Priorität(en): 08.04.1974 NL 7404733

24 Patent erteilt: 31.12.1980

45 Patentschrift
veröffentlicht: 31.12.1980

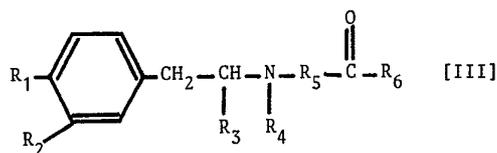
73 Inhaber:
Duphar International Research B.V., Weesp (NL)

72 Erfinder:
Jan Hartog, Weesp (NL)
Johannes Maria Antonius Zwagemakers, Weesp (NL)

74 Vertreter:
Patentanwaltsbureau Isler & Schmid, Zürich

54 **Verfahren zur Herstellung neuer tertiärer Amine.**

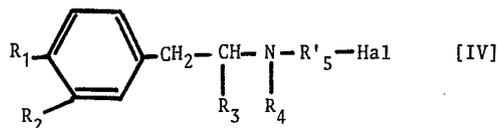
57 Tertiäre Amine der Formel III



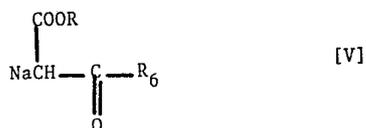
wonach der gebildete Säureester verseift und entcarboxyliert wird.

Sie weisen eine spezifische spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur des Magen-Darm-Traktes, des Urogenital-Traktes und des Bronchial-Systems auf.

in welcher die einzelnen Symbole die in Patentanspruch 1 gegebene Bedeutung aufweisen, werden erhalten durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV

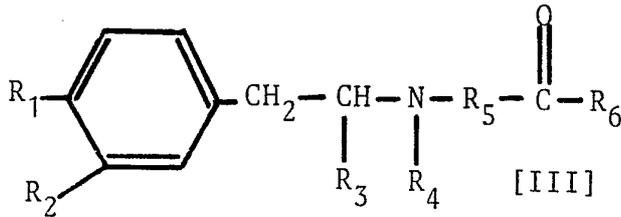


mit einer Verbindung der Formel V



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung tertiärer Amine der Formel III



in welcher die Symbole folgende Bedeutung haben:

R₁ eine Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio- oder Dialkylamino-
gruppe mit nicht mehr als 2 Kohlenstoffatomen pro Substitu-
ent, eine Hydroxylgruppe, ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluor-
atom,

R₂ ein Wasserstoffatom oder, wenn R₁ ein Wasserstoff-
atom darstellt, auch eine der übrigen für R₁ genannten Substi-
tuenten, während R₁ und R₂ beide eine Alkoxygruppe mit bis
zu 2 Kohlenstoffatomen oder zusammen eine Methylendioxy-
oder Äthylendioxygruppe darstellen können,

R₃ eine Alkylgruppe mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen,

R₄ eine Alkylgruppe mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen,

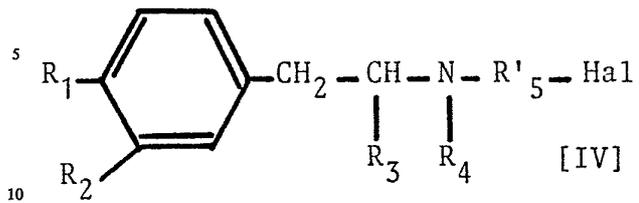
R₅ eine gegebenenfalls verzweigte Alkylengruppe mit 3 bis
12 Kohlenstoffatomen, und

R₆ eine gegebenenfalls verzweigte oder cyclisierte Alkyl-
gruppe mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen,

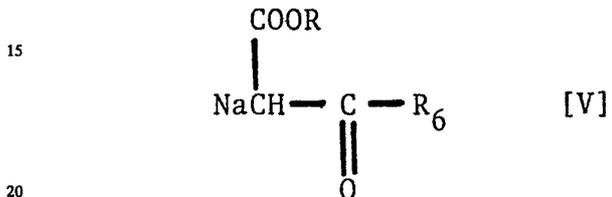
und mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildete Salze
derselben, mit Ausnahme der Verbindung, in welcher R₁ =
OCH₃, R₂ = H, R₃ = CH₃, R₄ = C₂H₅, R₅ = (CH₂)₃ und R₆

2

= C₂H₅ ist, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der
Formel IV



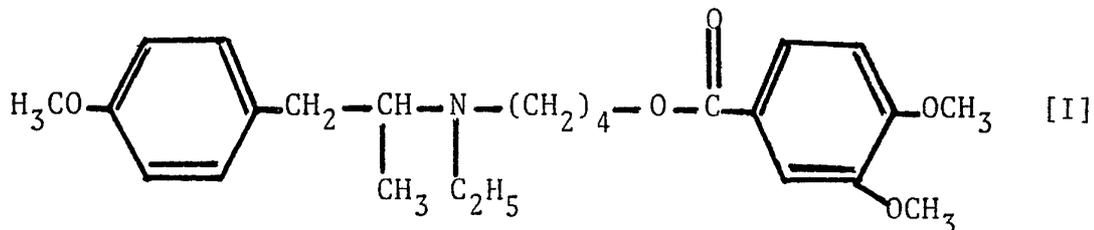
mit einer Verbindung der Formel V



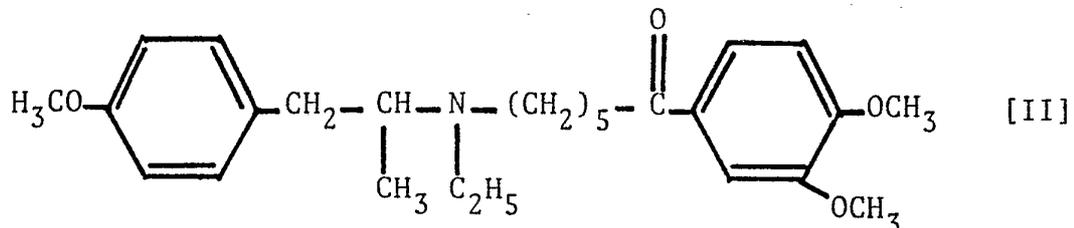
zur Reaktion gebracht wird, in welchen Formeln R₁ bis R₄ und
R₆ die gleiche Bedeutung wie in Formel III haben, Hal ein
Chlor- oder Bromatom, R eine niedere Alkylgruppe und R'₅
eine Alkylengruppe mit 2 bis 11 Kohlenstoffatomen darstellt,
wonach der gebildete Säureester verseift und entcarboxyliert
wird.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von
6-[N-Äthyl-[1-methyl-2-(4-methoxyphenyl)]-äthylamino]-n-
hexylcyclohexylketon und dessen mit pharmazeutisch akzeptab-
len Säuren gebildeten Salzen.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer spasmolytisch wirksamer Amine.
Aus der NL-PS 112 650 ist die Verbindung der Formel I



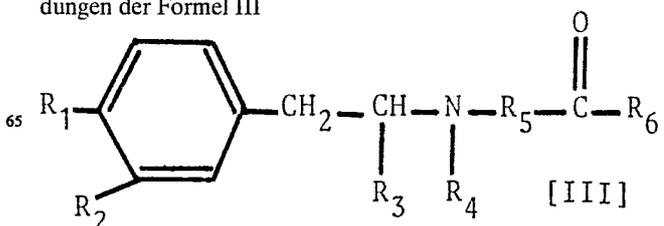
als Spasmolytikum bekannt, während in der NL-OS 6 611 111 die Verbindung der Formel II



als Spasmolytikum beschrieben ist. Beide Verbindungen wei-
sen bei oraler Verabreichung jedoch nur eine schwache und
kurzzeitige Wirkung auf.

Die Erfindung bezweckt, Verbindungen zu schaffen, die
eine spezifische spasmolytische Wirkung auf die glatte Musku-
latur des Magen-Darm-Traktes, des Urogenitaltraktes und des
Bronchialsystems ausüben und diesen Effekt auch lange Zeit
und in erheblichem Masse nach oraler Verabreichung aufwei-
sen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Verbin-
dungen der Formel III



dungen wurden mit Hilfe von NMR-, IR- und Elementaranalyse identifiziert.

Beispiel

3-[N-Äthyl-[1-methyl-2-(4-methoxyphenyl)]-
äthylamino]-propylcyclohexylketon

Einer Suspension von 0,68 g Natriumpulver in 15 ml Toluol wurde eine Lösung von 7,7 g Cyclohexoylessigsäure-äthylester in 40 ml trockenem Benzol zugesetzt. Das Gemisch wurde bei 50° C 30 Minuten lang gerührt, wonach eine Lösung von 7,6 g 2-[N-Äthyl-[1-methyl-2-(4-methoxyphenyl)]äthylamino]-äthylchlorid in 7,5 ml trockenem Benzol in 10 Minuten unter Rühren tropfweise zugesetzt wurde. Nach 5stündigem Rühren bei 55° C wurde auf Zimmertemperatur gekühlt, wonach mit Wasser (2 × 100 ml) gewaschen wurde. Der nach der

4

Trocknung über Natriumsulfat und Eindampfen zur Trockene erhaltene Rückstand wurde mit 40 ml 2n Schwefelsäure 16 Stunden lang auf einem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch durch Zusatz von Kaliumcarbonat (11,35 g) basisch gemacht. Nachdem noch 100 ml Wasser zugesetzt worden war, wurde mit Äther extrahiert (3 × 100 ml). Der Extrakt wurde nach Trocknung über Natriumsulfat zur Trockene eingedampft und der Rückstand wurde über 270 g Silicagel in Methylenchlorid, dem 10 Volumprozent Aceton zugesetzt war, chromatographiert. Auf diese Weise wurde die in der Überschrift genannte Verbindung erhalten. Der Stoff war nach einer NMR-Analyse mit einem auf andere Weise erhaltenen Produkt identisch.

Auf analoge Weise wurde 7-[N-Äthyl-[1-methyl-2-(4-methoxyphenyl)]-äthylamino]-heptanon-4 erhalten.