



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 666 268 A5

①9

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑤① Int. Cl.4: C 07 D 401/12  
C 07 D 407/12  
C 07 D 409/12  
C 07 D 487/08

// A 61 K 31/435

①2 PATENTSCHRIFT A5

②① Gesuchsnummer: 3601/85

⑦③ Inhaber:  
Sandoz AG, Basel

②② Anmeldungsdatum: 14.12.1984

⑦② Erfinder:  
Richardson, Brian P., Magden  
Engel, Günter, Weil (DE)  
Giger, Rudolf K. A., Riehen  
Vasella, Andrea, Meilen

③① Priorität(en): 23.12.1983 CH 6876/83  
23.12.1983 CH 6879/83

②④ Patent erteilt: 15.07.1988

⑧⑥ Internationale Anmeldung: PCT/CH 84/00196  
(De)

④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 15.07.1988

⑧⑦ Internationale Veröffentlichung: WO 85/02847  
(De) 04.07.1985

⑤④ **Carbocyclische und heterocyclische Carbonsäureester und -amide von überbrückten und nicht überbrückten cyclischen stickstoffhaltigen Aminen oder Alkoholen.**

⑤⑦ Die Verbindungen der Formel

A-CO-B-D

I

worin A, B und D im Anspruch I definiert sind, ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze sind in einer therapeutischen Zusammensetzung verwendbar zur Bekämpfung des Schmerzes, insbesondere von Migräne und als Antiarrhythmika. Sie werden erhalten durch Umsetzung einer Verbindung der Formel A-CO-OH mit einer Verbindung der Formel HB-D.

## PATENTANSPRÜCHE

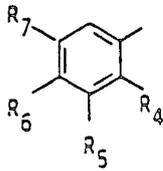
1. Verbindungen der Formel I,

A-CO-B-D

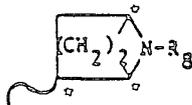
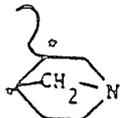
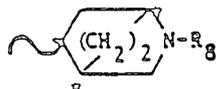
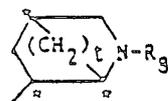
worin A eine Gruppe der Formel II,



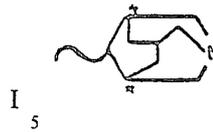
worin sich die freie Bindung an jedem der miteinander verbundenen Ringe befinden kann,

Y für  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}_3-$ ,  $-\text{O}-$  oder  $-\text{S}-$ ,R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1-4</sub>)Alkyl, (C<sub>1-4</sub>)Alkoxy, Hydroxy, Amino, (C<sub>1-4</sub>)Alkylamino, Di(C<sub>1-4</sub>)alkylamino, Mercapto oder (C<sub>1-4</sub>)Alkylthio undR<sub>3</sub> für Wasserstoff, (C<sub>1-4</sub>)Alkyl, (C<sub>3-5</sub>)Alkenyl, Aryl oder Aralkyl stehen, oder eine Gruppe der Formel III,worin R<sub>4</sub> bis R<sub>7</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino, Nitro, (C<sub>1-4</sub>)Alkylamino, Di(C<sub>1-4</sub>)alkylamino, Halogen, (C<sub>1-4</sub>)Alkoxy, (C<sub>1-4</sub>)Alkyl, (C<sub>1-4</sub>)Alkanoylamino oder Pyrrolyl stehen, bedeutet,B  $-\text{O}-$  oder  $-\text{NH}-$  bedeutet und

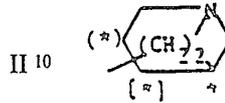
D Gruppen der Formel

worin R<sub>8</sub> für Wasserstoff, (C<sub>1-7</sub>)Alkyl, (C<sub>3-5</sub>)Alkenyl, Aryl oder Aralkyl steht,worin R<sub>x</sub> obige Bedeutung besitzt,worin t für 1 oder 2 steht und R<sub>8</sub> obige Bedeutung besitzt,

2

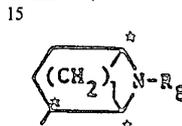
I  
5

VIII

II  
10

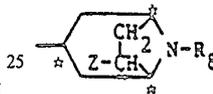
IX

worin sich die Bindung in den Stellungen 3 (\*) oder 4 [\*] befindet,

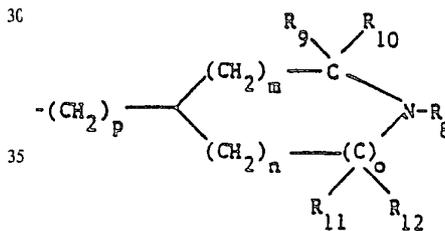


15

X

worin 1 für 2 oder 3 steht und R<sub>8</sub> obige Bedeutung besitzt, oderIII  
25

XI

worin Z für (C<sub>1-4</sub>)Alkoxy steht und R<sub>8</sub> obige Bedeutung besitzt, oder

30

XII

bedeutet, worin

40 R<sub>9</sub> bis R<sub>12</sub> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder (C<sub>1-4</sub>)Alkyl stehen und R<sub>8</sub> obige Bedeutung besitzt,

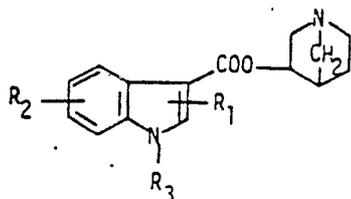
m für 0, 1 oder 2 und

45 n, o, p gleich oder verschieden sind und jeweils für 0 oder 1 stehen, mit der Massgabe, dass

V 1) falls A für eine Gruppe der Formel III steht und B  $-\text{NH}-$  bedeutet, dann entweder D für eine Gruppe der Formel IV steht, oder R<sub>6</sub> eine Amino, Alkylamino oder di-Alkylamino-Gruppe und D eine Gruppe der Formel XII mit Ausnahme des Piperidinyl-4-Restes, worin R<sub>8</sub> obige Bedeutung besitzt, bedeuten,VI 2) falls A für eine Gruppe der Formel III und B für  $-\text{O}-$  stehen, dann D nicht eine Gruppe der Formel XII bedeutet, die einen Piperidinyl-, einen Pyrrolidinyl-, einen Pyrrolidinyl-2-methyl- oder Azetidiny-Rest darstellt und worin jeweils R<sub>8</sub> obige Bedeutung besitzt,3) falls A für eine Gruppe der Formel II, worin Y  $-\text{NR}_3-$ ,  $-\text{O}-$  oder  $-\text{S}-$  bedeutet, R<sub>3</sub> obige Bedeutung besitzt und die freie Bindung sich in Stellung 7 befindet und B für  $-\text{NH}-$  stehen, dann D nicht für Gruppen der Formeln V, X oder XI steht,VII 4) falls A für eine Gruppe der Formel II, worin Y für NR<sub>3</sub> steht und R<sub>3</sub> obige Bedeutung besitzt und worin sich R<sub>1</sub> in Stellung 3 befindet und Hydroxy oder Alkoxy bedeutet, die freie Bindung sich in Stellung 2 befindet und B für  $-\text{NH}-$  stehen, dann D nicht für eine Gruppe der Formel XII steht, die einen Pyrrolidinyl-2-methyl-Rest darstellt, worin R<sub>8</sub> obige Bedeutung besitzt.

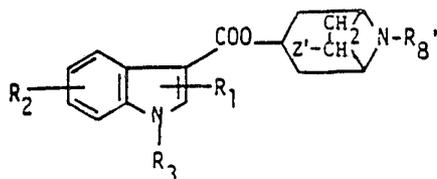
5) falls A für eine Gruppe der Formel II, worin Y für  $-NR_3-$  steht, worin  $R_3$  obige Bedeutung besitzt und worin sich  $R_1$  in Stellung 2 befindet und Chlor, Brom oder substituiertes Amino bedeutet, die freie Bindung sich in Stellung 3 befindet und B für  $-O-$  stehen, dann D nicht für eine Gruppe der Formel XII steht, die einen Rest der Formel  $-(CH_2)_q-T$  darstellt, worin q 0 oder 1 und T einen 5- oder 6-gliedrigen, einen Stickstoff enthaltenden heterocyclischen Ring bedeuten, sowie deren Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze.

2. Verbindung der Formel Ip,



worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze, als Verbindungen nach Anspruch 1.

3. Verbindungen der Formel Iq,



worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

$R_8'$  für  $(C_{1-4})$ Alkyl und

Z' für Methoxy stehen, sowie deren Säureadditionssalze sowie quaternären Ammoniumsalze, als Verbindungen nach Anspruch 1.

4. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin in der Gruppe der Formel XII

$m = 2$ ,

$n = 0$ ,

$o = 0$ ,

$p = 1$ ,

$R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  und  $R_{12}$  jeweils für Wasserstoff und

$R_8$  für Methyl stehen, sowie deren Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze.

5. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin in der Gruppe der Formel XII

$m = 2$ ,

$n = 0$ ,

$o = 1$ ,

$p = 0$ ,

$R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  und  $R_{12}$  jeweils für Wasserstoff und

$R_8$  für Methyl stehen, sowie deren Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze.

6. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin in der Gruppe der Formel XII

$m = 1$ ,

$n = 1$ ,

$o = 1$ ,

$p = 0$ ,

$R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  und  $R_{12}$  jeweils für Wasserstoff und

$R_8$  für Methyl stehen, sowie deren Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6 gekennzeichnet durch Umsetzung einer Verbindung der Formel

5 A-CO-OH

XIII

worin A die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, oder eines reaktiven Derivates hiervon, mit einer Verbindung der Formel

10 HB-D

XIV

worin B und D die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, und Gewinnung der erhaltenen Verbindungen der

15 Formel I als Basen oder in Form von Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

8. Therapeutische Zusammensetzung enthaltend Verbindungen der Formel I, ein Säureadditionssalz oder ein quaternäres Ammoniumsalz hiervon, gemäss Anspruch 1 und übliche Zusätze.

### BESCHREIBUNG

Von J.R. Fozard (J.R. Fozard in Advances in Neurology 25 Vol. 33, Raven Press, New York 1982) wurde angeregt, Verbindungen mit serotoninantagonistischer, d.i. 5-HT-blockierender Wirkung zur Behandlung von Migräne einzusetzen. Von den 5-HT-blockierenden Verbindungen haben sich diejenigen als besonders aktiv erwiesen, die den 5-HT-M-Rezeptor stimulieren. Eine wirksame Verbindung dieses Wirkungstyps ist das METOCLOPRAMID (US-Pat. S. 3 177 252), von dem J.B. Hughes in Med. J. Austr. 2, No. 17, Seite 580 (1977) berichtet hat, dass es bei langsamer i.v. Verabreichung (10 mg) eine sofortige Erleichterung einer Migräne-35 Attacke bewirkt.

In der Folgezeit sind weitere Verbindungen mit 5-HT-M-antagonistischer Wirkung hergestellt worden (Europ. Patentanmeldung 0 067 770).

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Gruppe von 40 Verbindungen, die bisher in der Literatur spezifisch nicht beschrieben und nicht nahegelegt worden sind, und die über besonders interessante pharmakologische Wirkungen, beispielsweise eine Serotonin-M-antagonistische und eine antiarrhythmische Wirkung verfügen, wie dies beispielsweise bei 45 der Messung der Wirkungsstärke in dem nachfolgend besprochenen Test am Kaninchen Vagus Nerv deutlich wird.

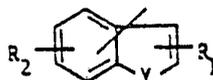
Die Erfindung betrifft deshalb neue carbocyclische und heterocyclische Carbonsäureester und -amide von einer Alkyl-45 kyllenbrücke enthaltenden Pyrrolidinolen oder Pyrrolidinyl-aminen oder von Piperidin-3 oder 4-olen oder Piperidinyl-3 oder 4-aminen, die in den Stellungen 1,4; 2,5; 1,5 oder 1, 3, 5 jeweils eine Alkylenbrücke enthalten oder Piperidin-3-olen oder Piperidinyl-3-aminen, die in den Stellungen 2,6 eine Alkyl-50 kyllenbrücke enthalten oder Piperidin-4-olen oder Piperidinyl-4-aminen, die in den Stellungen 2,6 eine Alkoxy-substituierte Alkylenbrücke enthalten, sowie mit Amin- und Alkoholen von gegebenenfalls substituierten monocyclischen, im Ring ein Stickstoffatom enthaltenden Cycloalkan-Verbindungen. Es sind dies carbocyclische oder heterocyclische 60 Carbonsäureester oder -amide der Formel I,

A-CO-B-D

I

worin A eine Gruppe der Formel II,

65



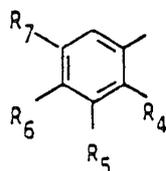
II

worin sich die freie Bindung an jedem der miteinander verbundenen Ringe befinden kann,

Y für  $-CH_2-$ ,  $-NR_3-$ ,  $-O-$  oder  $-S-$ ,

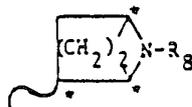
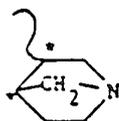
$R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen,  $(C_{1-4})$ Alkyl,  $(C_{1-4})$ Alkoxy, Hydroxy, Amino,  $(C_{1-4})$ Alkylamino,  $Di(C_{1-4})$ alkylamino, Mercapto oder  $(C_{1-4})$ Alkylthio und

$R_3$  für Wasserstoff,  $(C_{1-4})$ Alkyl,  $(C_{3-5})$ Alkenyl, Aryl oder Aralkyl stehen, oder eine Gruppe der Formel III,

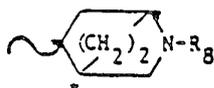


worin  $R_4$  bis  $R_7$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Amino, Nitro,  $(C_{1-4})$ Alkylamino,  $Di(C_{1-4})$ alkylamino, Halogen,  $(C_{1-4})$ Alkoxy,  $(C_{1-4})$ Alkyl,  $(C_{1-4})$ Alkanoylamino oder Pyrrolyl stehen, bedeutet,

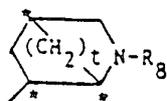
B  $-O-$  oder  $-NH-$  bedeutet und D Gruppen der Formeln



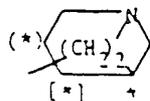
worin  $R_8$  für Wasserstoff,  $(C_{1-7})$ Alkyl,  $(C_{3-5})$ Alkenyl, Aryl oder Aralkyl steht,



worin  $R_x$  obige Bedeutung besitzt,

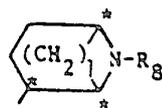


worin t für 1 oder 2 steht und  $R_8$  obige Bedeutung besitzt,



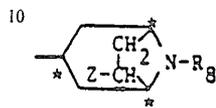
worin sich die Bindung in den Stellungen 3 (\*) oder 4 [\*] befindet,

4



X

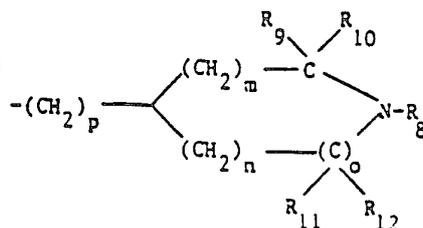
worin 1 für 2 oder 3 steht und  $R_8$  obige Bedeutung besitzt, oder



III

XI

15 worin Z für  $(C_{1-4})$ Alkoxy steht und  $R_8$  obige Bedeutung besitzt, oder



25

XII

IV, bedeutet, worin

$R_9$  bis  $R_{12}$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder  $(C_{1-4})$ Alkyl stehen und  $R_8$  obige Bedeutung besitzt,

V m für 0, 1 oder 2 und n, o, p gleich oder verschieden sind und jeweils für 0 oder 1 stehen, mit der Massgabe, dass

1) falls A für eine Gruppe der Formel III steht und B  $-NH-$  bedeutet, dann entweder D für eine Gruppe der Formel IV steht, oder  $R_6$  eine Amino, Alkylamino oder di-Alkylamino-Gruppe und D eine Gruppe der Formel XII mit Ausnahme des Piperidinyl-4-Restes, worin  $R_8$  obige Bedeutung besitzt, bedeuten,

VI 2) falls A für eine Gruppe der Formel III und B für  $-O-$  stehen, dann D nicht eine Gruppe der Formel XII bedeutet, die einen Piperidinyl-, einen Pyrrolidinyl-, einen Pyrrolidinyl-2-methyl- oder Azetidiny-Rest darstellt und worin jeweils  $R_8$  obige Bedeutung besitzt,

VII 3) falls A für eine Gruppe der Formel II, worin Y  $-NR_3-$ ,  $-O-$  oder  $-S-$  bedeutet,  $R_3$  obige Bedeutung besitzt und die freie Bindung sich in Stellung 7 befindet und B für  $-NH-$  stehen, dann D nicht für Gruppen der Formeln V, X oder XI steht,

VIII 4) falls A für eine Gruppe der Formel II, worin Y für  $NR_3$  steht und  $R_3$  obige Bedeutung besitzt und worin sich  $R_1$  in Stellung 3 befindet und Hydroxy oder Alkoxy bedeutet, die freie Bindung sich in Stellung 2 befindet und B für  $-NH-$  stehen, dann D nicht für eine Gruppe der Formel XII steht, die einen Pyrrolidinyl-2-methyl-Rest darstellt, worin  $R_8$  obige Bedeutung besitzt,

IX 5) falls A für eine Gruppe der Formel II, worin Y für  $-NR_3-$  steht, worin  $R_3$  obige Bedeutung besitzt und worin sich  $R_1$  in Stellung 2 befindet und Chlor, Brom oder substituiertes Amino bedeutet, die freie Bindung sich in Stellung 3 befindet und B für O stehen, dann D nicht für eine Gruppe der Formel XII steht, die einen Rest der Formel  $(CH_2)_q$  T darstellt, worin q 0 oder 1 und T einen 5- oder 6-gliedrigen, einen Stickstoff enthaltenden heterocyclischen Ring bedeuten, sowie deren Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze.

Eine Anzahl von Verbindungen, die vom obigen Schutzbereich ausgeschlossen werden, sind als Pharmazetica bei-

spielsweise Dopaminantagonisten oder Antienetica vorbeschrieben, doch für keine dieser Verbindungen wird eine Serotonin-M-antagonistische Wirkung beschrieben.

Diese Verbindungen werden im Hinblick auf die Massgabe in folgenden Publikationen beschrieben:

1) Europäische publizierte Patentanmeldungen Nos. 13 138 und 94 742, US-Patentschrift No. 2 748 138 und DE-OS 2 803 651

2) J. Med. Chemistry (1978) 21, Seite 628 und (1982), 25, Seite 145 DE-OS 2 434 547

3) PCT-Patentanmeldung 84/03281

4) Belgisches Patent No. 70 10 23

5) DE-OS 2 557 342

Keine dieser Publikationen beschreibt spezifisch oder legt nahe die Verbindungen der vorliegenden Erfindung.

Jede Alkylgruppe steht vorzugsweise für Methyl, Äthyl oder Propyl. Alkoxy bedeutet vorzugsweise Methoxy oder Äthoxy. Aralkyl steht zweckmässigerweise für Aryl(C<sub>1-4</sub>)-alkyl. Alkenyl bedeutet vorzugsweise Allyl oder Methallyl.

Aryl steht vorzugsweise für unsubstituiertes Phenyl oder ein Phenyl, das mono- oder poly-substituiert ist durch (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl, beispielsweise Methyl, Halogen, beispielsweise Fluor, Hydroxy oder (C<sub>1-4</sub>)-Alkoxy, beispielsweise Methoxy. Vorzugsweise ist jede substituierte Arylgruppe mono-substituiert. Aralkyl steht vorzugsweise für Benzyl. Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

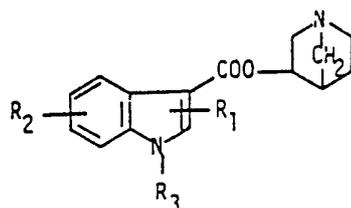
A ist vorzugsweise eine Gruppe der Formel II. In der Gruppe der Formel II kann die Carbonylseitenkette an die Ringkohlenstoffatome in den Stellungen 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 gebunden sein, bevorzugt steht sie jedoch in den Stellungen 4 oder 5, insbesondere ist die Carbonylgruppe an den Ring, der Y enthält, in Stellung 3 gebunden. A steht bevorzugt für Indol.

R<sub>2</sub> ist an die Ringkohlenstoffatome in den Stellungen 4, 5, 6 oder 7 gebunden, vorzugsweise jedoch in Stellung 5, und R<sub>1</sub> ist an die Ringkohlenstoffatome in den Stellungen 2 oder 3 gebunden. Tautomere werden ebenfalls durch die Formel I umfasst, beispielsweise worin R<sub>1</sub> für Hydroxy oder Mercapto in Stellung 2 stehen. R<sub>3</sub> ist vorzugsweise Wasserstoff oder Alkyl.

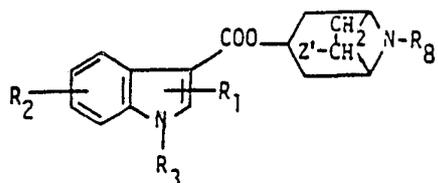
Die Teilstrukturen der Formeln IV bis XI enthalten zwei bis vier asymmetrische Kohlenstoffatome – die mit (\*) bezeichnet sind –, die in verschiedenen Konfigurationen auftreten können, die dementsprechend zu verschiedenen Stereoisomeren führen. Die Verbindungen können in racemischer oder optisch aktiver Form vorkommen. Dementsprechend umfasst die Erfindung nicht nur die racemischen sondern auch die optisch aktiven Verfahrensprodukte.

In den Formeln V, VI, VII, X, XI und XII steht R<sub>8</sub> vorzugsweise für Alkyl, insbesondere für Methyl.

Eine unter die Formel I fallende Verbindungsgruppe besitzt die Formel Ip



worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die oben angegebene Bedeutung besitzen. Eine weitere unter die Formel I fallende Verbindungsgruppe besitzt die Formel Iq

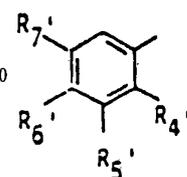


Iq

worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> die oben angegebene Bedeutung besitzen, R<sub>8</sub>' für (C<sub>1-4</sub>)-Alkyl und Z' für Methoxy stehen.

Die Verbindungen der Formel Ip und Iq sowie deren Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze bilden einen bevorzugten Teil der vorliegenden Erfindung.

Bevorzugte Gruppen der Formel III besitzen die Formel IIIa,



IIIa

worin R<sub>4</sub>' für eine (C<sub>1-4</sub>)-Alkoxygruppe, insbesondere eine Methoxygruppe, R<sub>5</sub>' für Wasserstoff, R<sub>6</sub>' für eine Amino oder eine (C<sub>1-4</sub>)-Alkylaminogruppe, insbesondere eine Methylaminogruppe, und R<sub>7</sub>' für Halogen, insbesondere Chlor steht.

Von den Verbindungen der Formel I sind bezüglich der Gruppe XII diejenigen bevorzugt, worin

a) m = 2, n = 0, o = 0, p = 1, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> = H und R<sub>8</sub> = CH<sub>3</sub>

b) m = 2, n = 0, o = 1, p = 0, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> = H und R<sub>8</sub> = CH<sub>3</sub>

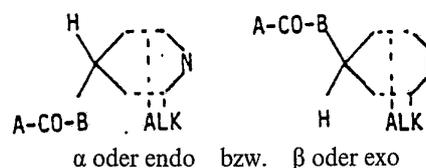
c) m = 1, n = 1, o = 1, p = 0, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> = H und R<sub>8</sub> = CH<sub>3</sub>

d) m = 0, n = 1, o = 1, p = 0, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> = H und R<sub>8</sub> = CH<sub>3</sub>

e) m = 1, n = 1, o = 1, p = 0, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>8</sub> = H

f) m = 2, n = 0, o = 0, p = 1, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> = H, R<sub>8</sub> = CH<sub>3</sub>

g) m = 0, n = 1, o = 1, p = 1, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> = H, R<sub>8</sub> = CH<sub>3</sub>



50

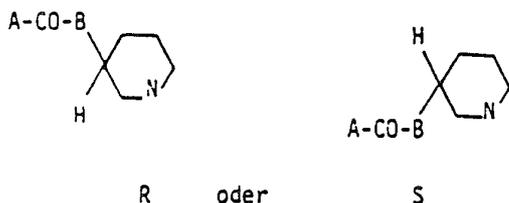
Dieses kann mittels einer Equatorialebene veranschaulicht werden, die durch die Kohlenstoffatome des betreffenden Ringes gelegt wird, wobei sich das Stickstoffatom oberhalb und die Alkylbrücke unterhalb der Ebene befindet. Die Gruppen der Formeln IV bis XI besitzen  $\alpha$ -Konfiguration, falls A-CO-B sich unter der Ebene auf der gleichen Seite wie die Alkylbrücke befindet. Dies entspricht der endo-Konfiguration und der Konfiguration des Tropins usw. Die Gruppen der Formeln IV bis XI besitzen  $\beta$ -Konfiguration, falls A-CO-B sich oberhalb der Ebene auf der gleichen Seite wie das Stickstoffatom befindet. Dieses entspricht der exo-Konfiguration und auch der Konfiguration des Pseudotropins usw. Diese endo-/exo-Nomenklatur wird nachfolgend benützt. Die endo-Isomeren werden erfindungsgemäss bevorzugt.

Ip

60

65

Falls D für eine Gruppe der Formel XII steht, so kann diese ebenfalls aufgrund ihres pseudoasymmetrischen C-Atoms in zwei verschiedenen Konfigurationen auftreten, nämlich



Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I als auch deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen gemäss der folgenden Stufe:

a) Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel XIII,



worin A obige Bedeutung besitzt oder eines reaktiven Derivates hiervon mit einer geeigneten Verbindung der Formel XIV,



worin B und D obige Bedeutung besitzen.

Gewinnung der erhaltenen Verbindungen der Formel I als Basen oder in Form von deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

Die erfindungsgemässe Umsetzung zur Herstellung von Amidinen und Estern kann auf eine Weise geschehen, die für die Herstellung derartiger Verbindungen üblich ist.

Beispielsweise kann die Carboxylgruppe durch Überführung in ein reaktives Säurederivat, insbesondere für die Herstellung von Amidinen, aktiviert werden. Geeignete reaktive Säurederivate wie die Carbonsäureimidazole oder N-Hydroxy-succinimide können durch Umsetzung der entsprechenden Säuren mit N,N'-Carbonyl-diimidazol oder N-Hydroxy-succinimid erhalten werden. Ferner können ebenfalls Säurechloride verwendet werden, die man beispielsweise durch Umsetzung der entsprechenden Säuren mit Oxalylchlorid erhält.

Zur Herstellung von Estern kann der Alkohol in Form von Alkalimetallsalzen, vorzugsweise von Lithiumsalzen, verwendet werden. Solche Salze können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung von n-Butyllithium mit Alkohol in Tetrahydrofuran. Bei der Herstellung von Amidinen können, falls erwünscht, eine heterocyclische Base oder ein tert. Amin wie beispielsweise Pyridin oder Triäthylamin, anwesend sein.

Geeignete Reaktionstemperaturen betragen von ungefähr -10 bis ungefähr +10 °C. Im Falle von Verbindungen, worin B für NH und D für Gruppen der Formeln IV und VIII stehen, kann die Reaktionstemperatur bis zu 100° betragen und die Reaktion in siedendem Methanol oder Äthanol erfolgen.

Andere geeignete inerte organische Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethan.

Die Verbindung der Formel XIV kann, falls erwünscht, als Racemat verwendet und die reinen enantiomeren Formen können auf an sich bekannte Weise durch Racematspaltung erhalten werden.

Die Verbindungen gemäss der Erfindung können in an-

dere Verbindungen gemäss der Erfindung, beispielsweise auf an sich bekannte Weise, umgewandelt werden.

Die gemäss der vorliegenden Erfindung verwendeten Ausgangsverbindungen sind bekannt bzw. können aus bekannten Verbindungen auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

Ein Vorläufer der Ausgangsverbindung kann, falls erwünscht, ebenfalls zur Umsetzung verwendet werden. Solcher Vorläufer muss geeignet sein, auf an sich bekannte Weise in das Ausgangsmaterial umgewandelt zu werden. Die Umsetzung kann ebenfalls unter Verwendung der Vorläufer und anderer Ausgangsverbindungen oder deren Vorläufern erfolgen. Die dabei erhaltenen Verbindungen werden in die Verbindungen der Erfindung auf an sich bekannte Weise umgewandelt, beispielsweise unter Verwendung derselben Reaktionsbedingungen, unter denen die Vorläufer in die Ausgangsverbindungen umgewandelt werden können. Typische Vorläufer sind geschützte Formen von Ausgangsverbindungen, beispielsweise worin die Aminogruppe zeitweilig geschützt ist.

Die Verbindungen gemäss der Erfindung können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden. Falls Isomerenmische als Ausgangsverbindungen der Formel XIV verwendet werden, dann können die Endprodukte beispielsweise mit Hilfe von Kolonnenchromatographie gereinigt werden.

Die freien Basen der Verbindungen der Erfindung können in ihre Salze übergeführt werden. Beispielsweise können Säureadditionssalze auf an sich bekannte Weise hergestellt werden durch Umsetzung mit einer geeigneten Säure und umgekehrt. Für die Salzbildung geeignete Säuren sind die Chlorwasserstoffsäure, Malonsäure, Bromwasserstoffsäure, Maleinsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Methansulfonsäure, Oxalsäure und Weinsäure. Quaternäre Ammoniumsalze der Verbindungen gemäss der Erfindung können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung mit Methyljodid. Es ist selbstverständlich, dass die Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze der Verbindungen der Formel I alle pharmakologisch unbedenklich sind.

In den nachfolgenden Beispielen sind alle Temperaturen in Grad Celsius angegeben und sind unkorrigiert.

#### Beispiel 1

1H-Indol-3-carbonsäure-(3R\*, 4S\*)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-3-yl-ester (exo-Form)

(Verbindung der Formel I, worin A = Gruppe der Formel II, Y = -NR<sub>3</sub>-, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, Carboxylgruppe in Stellung 3, B = -O-, D = Gruppe der Formel IV Konfiguration: exo)

450 mg (4 mM) 1-Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ol werden in 10 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Danach werden 4 mM Butyl-Lithium gelöst in Hexan tropfenweise zugefügt. Das Gemisch wird während 1 Stunde bei Raumtemperatur (25 °C) ausreagieren gelassen. Danach wird auf die Hälfte eingeeengt, mit 10 ml Dimethylformamid verdünnt und mit 1,69 g Indol-3-carbonsäure-imidazol (das durch Umsetzung von N,N'-Carbonylimidazol mit Indol-3-carbonsäure in trockenem Tetrahydrofuran auf an sich bekannte Weise erhalten wurde) versetzt. Die erhaltene Lösung wird während 12 Stunden bei 50° gehalten und dann zwischen einer 1N wässrigen Natriumcarbonat-Lösung und Methylchlorid aufgearbeitet. Nach Waschen der organischen Lösung mit Wasser wird diese eingedampft, wobei 1,2 g eines weissen Schaums erhalten werden. Dieser wird an der 50-fachen Menge Kieselgel (0,04) chromatographiert. Mit Methylchlorid, enthaltend 5% Methanol und 0,2% wässr. Ammoniak, werden zuerst 550 mg Nebenprodukte und danach die Titelverbin-

dung eluiert. Nach Umkristallisation aus Methylenchlorid-Hexan schmilzt diese bei 181 bis 183° (unter Zersetzung).

Unter Verwendung des im obigen Beispiel 1 beschriebenen

Verfahrens und geeigneter Ausgangsverbindungen gelangt man zu den nachfolgenden Verbindungen der Formel I:

Formel II Beisp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	Carboxylgr. in Stellung	B	Conf.	D = Gruppe der Formel	R <sub>8</sub>	Smp. (°C)	Form
2	H	H	-NH-	3	-O-	endo	XI (Z = OCH <sub>3</sub> )*	CH <sub>3</sub>	90-92	Hygfum.
3	H	H	-NH-	3	-O-	(endo)	X (1 = 3)	CH <sub>3</sub>	176-8	Base
4	H	H	-NH-	3	-O-	endo	V	CH <sub>3</sub>	184-5	Base
5	H	H	-NH-	3	-O-	(endo)	X (1 = 2)	CH <sub>3</sub>	189-90	Base
6	H	H	-NH-	3	-O-	(exo)	X (1 = 3)	CH <sub>3</sub>	209-10	Base
7	H	H	-NH-	3	-O-	endo	IV	-	266-268	Hydrochl.
8	H	H	-NH-	3	-O-	exo	VII (t = 1)	CH <sub>3</sub>	192-3	Base
9	(-)H	H	-NH-	3	-O-	endo	V	CH <sub>3</sub>	195-197	Base
10	(+)H	H	-NH-	3	-O-	endo	V	CH <sub>3</sub>	190-94	Base
11	H	H	-NH-	3	-O-	endo	VI	CH <sub>3</sub>	140-48	FUM
12	H	H	-NH-	5	-O-	endo	XI (Z = OCH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	155-58	Hydrochl.

( ) = Ring ist in Sesselform

\* (1s\*, 3r\*, 5R\*, 6R\*)

Formel III Beisp.	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	B	Conf.	D = Gruppe der Formel	R <sub>8</sub>	Smp. (°C)	Form
13	OCH <sub>3</sub>	H	NHCH <sub>3</sub>	Cl	NH	exo	IV	-	254-55	Hydrochlorid
14	OCH <sub>3</sub>	H	NHCH <sub>3</sub>	Cl	NH	endo	IV	-	237-38	Hydrochlorid

#### Beispiel 15

(-)-1H-Indol-3-carbonsäure-2S-(1-methyl-2-pyrrolidinylmethyl)-ester

(Verbindung der Formel I, A = Gruppe der Formel II, Y = -NR<sub>3</sub>-, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, Carboxylgruppe in Stellung 3, B = -O-, D = Gruppe der Formel XII, worin o = n = 0, m = 2, R<sub>8</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>9</sub> = R<sub>10</sub> = H, p = 1, conf: S)

#### a) N-Methoxycarbonyl-L-prolin

57,5 g l-Prolin werden in 300 ml Pyridin suspendiert und in die erhaltene Suspension wird bei 0° bis 7° innerhalb von einer Stunde ein Gemisch von 39 ml Chlorameisensäuremethylester und 40 ml abs. Methylenchlorid eingetropfelt. Nach Beendigung der Zugabe wird die fast klare Lösung zwecks vollständiger Umsetzung über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wird auf 0° bis 5° abgekühlt und ca. 10%ige Salzsäure bis zum pH-Wert von 1 einfließen gelassen. Nach 5 maliger Extraktion mit Methylenchlorid werden die Extrakte vereinigt, 1 mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und 2 mal mit Toluol hochgezogen. Die in Form eines farblosen Harzes anfallende Titelverbindung wird bei Raumtemperatur am Hochvakuum getrocknet  $[\alpha]_D^{20} = -145^\circ$  (c = 2,8 in Wasser).

#### b) (-)-2-Hydroxymethyl-N-methyl-pyrrolidin

46 g Lithiumaluminiumhydrid werden in 500 ml Tetrahydrofuran suspendiert und in die erhaltene Suspension wird bei 20 bis 35° eine Lösung von 52 g N-Methoxycarbonyl-L-prolin in 500 ml Tetrahydrofuran einfließen gelassen. Danach wird auf Siedetemperatur erwärmt und das Gemisch während 24 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden er-

hitzt. Das Gemisch wird anschliessend auf -10° abgekühlt und vorsichtig tropfenweise mit einem Gemisch von 125 ml Wasser und 125 ml Tetrahydrofuran bei -10° bis 0° versetzt. Danach lässt man bei Raumtemperatur ausreagieren, wobei sich eine weisse Suspension bildet. Diese wird abfiltriert, der Filterrückstand 3 mal mit Methylenchlorid nachextrahiert und der Extrakt mit dem Filtrat vereinigt. Dieses Gemisch wird am Rotavapor bei 50° eingeeengt, wobei 32 g eines Öls erhalten werden. Dieses wird am Wasserstrahlvakuum (17 mm Hg) destilliert.

1. Frakt. 70°/17 mm = 500 mg [n] D<sub>20</sub> = 1,4665

2. Frakt. 72°/17 mm = 4,4 g [n] D<sub>20</sub> = 1,4670

3. Frakt. 75°/17 mm = 750 mg [n] D<sub>20</sub> = 1,4680

4. Frakt. 80-85°/17 mm = 400 mg [n] D<sub>20</sub> = 1,4680

Die 2. Fraktion enthält die im Titel genannte Verbindung  $[\alpha]_D^{20} = -51,9^\circ$  (c = 1,65 in Äthanol).

#### c) (-)-1H-Indol-3-carbonsäure-2S-(1-methyl-2-pyrrolidinylmethyl)-ester

3,45 g (-)-2-Hydroxymethyl-N-methyl-pyrrolidin werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und in die Lösung bei 10 bis 18° 18,7 ml Butyllithium in Hexan eingetropfelt. Die entstandene weisse Suspension wird noch während 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird am Wasserstrahlvakuum (17 mm Hg) auf ein Volumen von ca. 20 ml eingeeengt. Nach Zugabe von 15 ml Tetrahydrofuran wird bei 10 bis 16° eine Lösung von 4,5 g Indol-3-carbonsäurechlorid in 20 ml Tetrahydrofuran eingetropfelt. Die erhaltene Lösung geht nach kurzer Zeit in eine beige Suspension über, die noch 4 Stunden stehen gelassen wird. Nach Aufarbeitung zwischen Methylenchlorid und einer 1N wässrigen Na-

triumcarbonat-Lösung erhält man einen kristallinen Rückstand, der 1 mal aus Essigsäureäthylester und 1 mal aus Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert wird. Die so erhaltene Titelverbindung schmilzt bei 162 bis 163° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -30,0° (c = 0,85 in Äthanol).

Unter Verwendung des im Beispiel 15 beschriebenen Verfahrens und geeigneter Ausgangsverbindungen gelangt man unter Verwendung des Säurechlorid- oder Säureimidazolid-Verfahrens zu folgenden Verbindungen der Formel I:

Formel II							Formel XII										
Beisp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	Carboxylgr. in Stellung	B	Conf.	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	m	n	o	p	Smp. (°C)	Form
16	H	H	-NH-	3	-O-	R	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	0	0	1	163-4 (Zers.)	Base
17	H	H	-NH-	3	-O-	RS	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	1	0	1	0	185-6	Base
18	H	H	-NH-	3	-O-	RS	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0	1	1	1	140-2	Base
19	H	H	-NH-	3	-O-	RS	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	0	1	0	183-4	Base
20	H	H	-NH-	3	-O-	RS	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	1	1	1	0	216-7 (Zers.)	Base
21	H	H	-NH-	3	-O-	RS	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	1	1	0	281-3 (Zers.)	FUM.
22	H	H	-NH-	3	-O-	RS	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	2	1	1	0	141-2	Base
23	H	H	-NH-	3	-NH-	RS	H	H	H	H	H	1	0	1	0	230-1	Base
24	H	H	-NH-	3	-NH-	RS	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	1	0	1	0	206-7	Base

Formel III							Formel XII										
Beisp.	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	B	Conf.	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	m	n	o	p	Smp. (°C)	Form
25	OCH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	Cl	NH	RS	H	H	H	H	H	1	0	1	0	165 (Zers.)	HOX
26	OCH <sub>3</sub>	H	NHCH <sub>3</sub>	Cl	NH	RS	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	0	1	1	1	196-98	Hydrochlorid

Die Verbindungen der Erfindung zeigen pharmakologische Wirkung und sind deshalb als Pharmazeutika beispielsweise für die Therapie verwendbar.

Insbesondere zeigen die Verbindungen der Erfindung eine antagonistische Wirkung am Serotonin M Rezeptor, die mit Hilfe von Standardtests festgestellt werden kann. Beispielsweise wird in einem Test, der von Riccioppo Neto im *European Journal of Pharmacology* (1978) 49, 351-356, beschrieben wurde, beobachtet, dass die Verbindungen der Erfindung den Einfluss von Serotonin auf die Höhe des Aktionspotentials von C-Fasern am isolierten Vagusnerv des Kaninchens hemmen und zwar unter Bedingungen, die es gestatten, zwischen den Aktionspotentialen, die in den myelinhaltigen Nervenfasern (A-Fasern) und in den kleinen nicht-myelinhaltigen Fasern (C-Fasern) entstehen, wie von B. Oakley und R. Schater in *Experimental Neurobiology, A Laboratory Manual, University of Michigan Press, 1978, Seiten 85 bis 96*, beschrieben wird, zu unterscheiden. Serotonin selber wirkt selektiv auf die C-Fasern und reduziert die Amplitude des Aktionspotentials in diesen Fasern dosisabhängig. Die Wirkung von Serotonin wird durch bekannte Serotonin-Antagonisten, wie Metitepin, Methysergid, BOL-148, usw., von denen angenommen wird, dass sie D-Rezeptoren für Serotonin, jedoch nicht M-Rezeptoren, blockieren, nicht gehemmt (siehe Gaddam und Picarelli, *Brit. J. Pharmacol.* (1957), 12, 323-328). Es erscheint daher, dass Serotonin die Höhe des Aktionspotentials von C-Fasern unter dem Einfluss von M-Rezeptoren - die auf diesen Fasern anwesend sind - reduziert.

Diese Wirkung kann durch Erstellen einer Dosis/Wirkungskurve für Serotonin ( $-10^{-7}$ - $5 \times 10^{-6}$  M) festgestellt werden. Nachdem sich das Aktionspotential des Nervs stabilisiert hat, wird das Serotonin ausgewaschen und sobald das C-Faser Aktionspotential die ursprüngliche Amplitude er-

reicht hat, wird die zu untersuchende Verbindung in einer Konzentration von ca.  $10^{-16}$  M bis ca.  $10^{-6}$  M mit dem Nerv während 30-60 Minuten inkubiert. Verschiedene Konzentrationen von Serotonin (üblicherweise  $10^{-7}$  Mol bis ungefähr  $10^{-4}$  Mol) werden hierbei zusammen mit der zu untersuchenden Verbindung gemäss der Erfindung, die in der Lösung dieselbe Konzentration besitzt wie während der Präinkubationsperiode, angewendet.

Die M-Rezeptor Antagonisten gemäss der Erfindung blockieren entweder vollständig die Wirkung von Serotonin (nicht kompetitiver Antagonist) oder sie verursachen eine Parallelverschiebung der Serotonin-Wirkungskurve nach rechts (d.h. es werden höhere Konzentrationen von Serotonin benötigt) (kompetitiver Antagonist). Der  $pD'_{2-}$  oder  $pA_{2-}$  Wert kann auf an sich bekannte Weise erhalten werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Feststellung des Serotonin-M-Rezeptor Antagonismus ist ein Test, worin die Hemmung der Wirkung von Serotonin auf das isolierte Kaninchenherz gemäss der Methode von J.R. Fozard und A.T. Mobarak Ali, *European Journal of Pharmacology* (1978), 49, 109-112, in Konzentrationen von  $10^{-11}$  bis  $10^{-5}$  M gemessen wird. Die  $pD'_{2-}$  und  $pA_{2-}$ -Werte können daraus auf an sich bekannte Weise berechnet werden.

Die Wirkung der Verbindungen gemäss der Erfindung als Serotonin M Rezeptor Antagonisten bei der Behandlung des Schmerzes wird bestätigt im sog. «hot plate test» in Dosen von 0,1 bis 100 mg/kg s.c. oder p.o.

Eine weitere Untersuchung zur Feststellung des Serotonin M Rezeptor Antagonismus der Verbindungen ist beim Menschen in Konzentrationen von  $10^{-8}$  M durchführbar. Hierbei wird am Unterarm von Versuchspersonen durch Auftragen von Cantharidin eine Blase erzeugt. Sobald Serotonin mit dem Blasengrund in Berührung kommt, wird ein Schmerz erzeugt, der abgeschätzt werden kann. Die Intensi-

tät des Schmerzes ist proportional zur verabreichten Serotoninmenge. Diese Methode wird in allen Einzelheiten von C.A. Keele und D. Armstrong in «Substances producing Pain and Itch», Edward Arnold, London, 1964, Seiten 30–57, beschrieben. Diese schmerzzeugende Wirkung von Serotonin kann durch Serotonin D Rezeptor Antagonisten wie Lysergsäurediäthylamid oder dessen Bromderivate nicht gehemmt werden und es wird deshalb angenommen, dass diese durch M-Rezeptoren ausgelöst wird.

Gemäss dem beschriebenen Test wird hierbei die Fläche unter der Kurve und nicht die Peakamplitude der Wirkungen gemessen. Die Fläche unter der Kurve wird mittels eines linearen Integrators aufgezeichnet, der mit einem Schmerzdikator gekoppelt ist und von der Versuchsperson bestätigt wird. Mit zunehmender Konzentration von Serotonin erhält man eine kumulative Dosis/Wirkungskurve für Serotonin. Sobald nach weiterer Zuführung von Serotonin keine Wirkung mehr auftritt, wird das Serotonin ausgewaschen und die Blase mit physiologischer Pufferlösung während mindestens 40 Minuten vor Verabreichung der Verbindung gemäss der Erfindung, beispielsweise der bevorzugten Verbindungen der Beispiele 1 oder 2, inkubiert. Die Testverbindung wird mit der Blasenunterhaut während 30 Minuten bei Konzentrationen von  $10^{-8}$  M vorinkubiert, bevor unterschiedliche Konzentrationen von Serotonin verabreicht werden. Die  $pA_2$ -Werte können daraus auf an sich bekannte Weise erhalten werden.

Die Verbindungen gemäss der Erfindung können zur Verwendung als Serotonin Rezeptor Antagonisten, insbesondere bei der Behandlung von Schmerz, insbesondere Migräne, Cluster headache, einer trigeminalen Neuralgie, sowie bei der Behandlung von Herz-Kreislauf-Störungen, beispielsweise zur Vorbeugung eines plötzlichen Todes, sowie als Antipsychotika verwendet werden.

Zur Erzielung der therapeutischen Wirkung sind tägliche Dosen von 0,5 bis 500 mg der Verbindungen gemäss der Erfindung angezeigt, die zweckmässigerweise 2 bis 4 mal täglich in Dosen von 0,2 bis 250 mg oder in Retardform verabreicht werden.

Die Verbindungen gemäss der Erfindung zeigen überdies eine anti-arrhythmische Wirkung, wie dies ihrer Serotonin M-Receptor-antagonistischen Wirkung in Standardtests entnommen werden kann. Beispielsweise hemmen die Verbindungen eine Arrhythmie, die mit Hilfe von Norepinephrin bei anästhesierten Ratten hervorgerufen wird. In diesem Test werden Norepinephrininfusionen von 3 bis 10 Mikrogramm/kg Tierkörpergewicht gegeben, bis eine arrhythmische Phase mit Hilfe von EKG-Messungen festgestellt wird, die länger als 10 sec. dauert. Nach der Kontrolle von 3 aufeinanderfolgenden Verabreichungen von Norepinephrin wird die Verbindung gemäss der Erfindung verabreicht in Dosen von 10 bis ca. 500 Mikrogramm/kg Tierkörpergewicht gefolgt von weiterer Norepinephrinverabreichung. Hierbei zeigt es sich, dass die arrhythmische Phase abhängig von der Versuchsverbindung reduziert oder unterdrückt wird.

Die Verbindungen gemäss der Erfindung sind deshalb angezeigt für die Verwendung als Antiarrhythmika. Die täglich zu verabreichende Dosis soll von ungefähr 0,5 bis ca. 500 mg, vorzugsweise 50 bis 100 mg, betragen, die zweckmässigerweise unterteilt 2 bis 4 mal täglich oder in Einheitsdosen, enthaltend von 0,2 bis ca. 250 mg, vorzugsweise 12,5

bis 50 mg, oder in Retardform verabreicht werden.

Gemäss der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen hergestellt, die in pharmazeutisch annehmbarer Form, beispielsweise in der Form der freien Basen oder in Form von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen zur Verwendung als Pharmazeutika, insbesondere aufgrund ihrer Verwendung als Serotonin M Antagonisten, zur Behandlung solcher Krankheiten eingesetzt werden können, wo die Blockierung von Serotonin M Rezeptoren eine günstige Wirkung erwarten lässt, beispielsweise als Mittel gegen den Schmerz, insbesondere als Antimigränemittel und als Antiarrhythmika.

Die bevorzugte Verwendung liegt auf dem Gebiet der Antiarrhythmika. Die bevorzugten Verbindungen sind die in den Beispielen 1 und 2 genannten Verbindungen.

Die Verbindungen gemäss der Erfindung können in Form der freien Basen oder in Form von pharmazeutisch unbedenklichen Salzen, beispielsweise geeigneten Säureadditionssalzen und quaternären Ammoniumsalzen, verabreicht werden. Solche Salze besitzen grössenordnungsmässig die gleiche Wirkung wie die freien Basen. Die vorliegende Erfindung betrifft dementsprechend auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung gemäss der Erfindung, insbesondere eine Verbindung der Formel I, ein Säureadditionssalz hiervon oder ein quaternäres Ammoniumsalz davon, zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel enthält. Solche Zusammensetzungen können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden und können beispielsweise in Form von Lösungen oder Tabletten verabreicht werden.

Die bevorzugten Verbindungen sind diejenigen der Beispiele 2 und 15. Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen ist diejenige, worin A für eine Gruppe der Formel II steht, worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen,  $(C_{1-4})$ Alkyl oder  $(C_{1-4})$ Alkoxy bedeuten, und  $R_3$  sich in Stellung 4 oder 5 befindet,  $R_3$  für Wasserstoff oder  $(C_{1-4})$ Alkyl steht und die freie Bindung in den Stellungen 3, 4 oder 5 ist. Eine andere bevorzugte Gruppe von Verbindungen ist diejenige, worin A eine Gruppe der Formel III bedeutet, worin  $R_4$  und  $R_5$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder  $(C_{1-4})$ Alkoxy und  $R_6$  für Amino, Nitro,  $(C_{1-4})$ Alkylamino, di- $(C_{1-4})$ Alkylamino, Halogen oder 1-Pyrrolyl stehen und  $R_7$  Wasserstoff oder Halogen bedeutet.

In einer Gruppe von Verbindungen ist A eine Gruppe der Formel II, worin  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander Wasserstoff bedeuten, Y für  $-NH-$  steht und die freie Bindung sich in Stellung 3 befindet, oder eine Gruppe der Formel III, worin  $R_4$   $(C_{1-4})$ Alkoxy,  $R_5$  Wasserstoff,  $R_6$  Amino oder Alkylamino und  $R_7$  Halogen bedeuten und D für Gruppen der Formeln IV, V, VI, VII, worin t 1 bedeutet, X, XI oder XII, worin n, m, o und p jeweils 0 oder 1 bedeuten und worin  $R_8$  Wasserstoff oder  $(C_{1-4})$ Alkyl ist steht.

In einer Gruppe von Verbindungen steht D für Gruppen der Formeln IV bis XI, in einer anderen Gruppe steht D für eine Gruppe der Formel XII.

Zweckmässigerweise, wenn A eine Gruppe der Formel III bedeutet und B für  $-NH-$  steht, dann ist zumindest eines von  $R_4$  bis  $R_7$  Alkylamino. Vorteilhafterweise ist D eine Gruppe der Formeln IV oder XII.