



Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

211 114

Int. Cl.<sup>3</sup>

3(51)

C 07 D491/08

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2500 318  
(31) P3215493.3

(22) 20.04.83  
(32) 26.04.82

(44) 04.07.84  
(33) DE

(71) siehe (73)  
(72) BANHOLZER, ROLF, DR. DIPL.-CHEM.; DE;  
(73) BOEHRINGER INGELHEIM KG; INGELHEIM AM RHEIN, DE

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON N-ALKYL-NORSCOPINEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Alkyl-norscopinen, die als Zwischenprodukte zur Herstellung wertvoller Pharmazeutika (z. B. spasmolytisch und broncholytisch wirksamer 6,11-Dihydro-dibenzo-[b,e]-thiepin-11-N-alkyl-norscopinether) geeignet sind. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines geeigneten Verfahrens zur Herstellung dieser Zwischenprodukte. Erfindungsgemäß werden N-Alkyl-norscopine der allgemeinen Formel I, worin R einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 2-10 Kohlenstoffatomen bedeutet, hergestellt durch Hydrogenolyse mit komplexen Hydriden aus den entsprechenden N-Alkyl-norscopolaminen. Die Reaktion wird vorzugsweise mit Natriumborhydrid in Ethanol bei Raumtemperatur durchgeführt. Formel I

Berlin, den 1.8.1983  
AP G 07 D/250 031/8  
(62 291/18)

## Verfahren zur Herstellung von N-Alkyl-norscopinen

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Alkyl-norscopinen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind wertvolle Zwischenverbindungen für die Herstellung von Dibenzo-[b,e]-thiepin-11-N-alkyl-norscopinether mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit anticholinerger und antihistaminischer Wirkung. Diese Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, insbesondere für die Behandlung von Spasmen und obstruktiven Atemwegserkrankungen.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Dibenzo- b,e -thiepin-11-N-alkyl-norscopinether sind in der DE-Patentanmeldung P 32 11 185.1 näher beschrieben.

### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Zwischenprodukten für die Herstellung der pharmazeutisch wertvollen Dibenzo-[b,e]-thiepin-11-N-alkyl-norscopinether.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

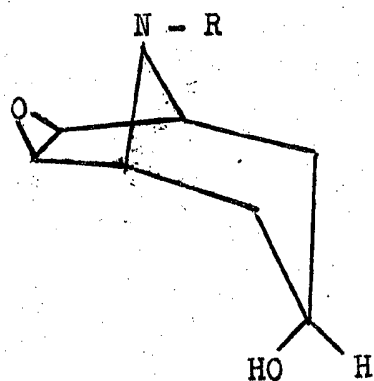
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein günstiges Verfahren für die Herstellung dieser Zwischenprodukte aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue N-Alkyl-norscopine der allgemeinen Formel

1.8.1983

AP C 07 D/250 031/8

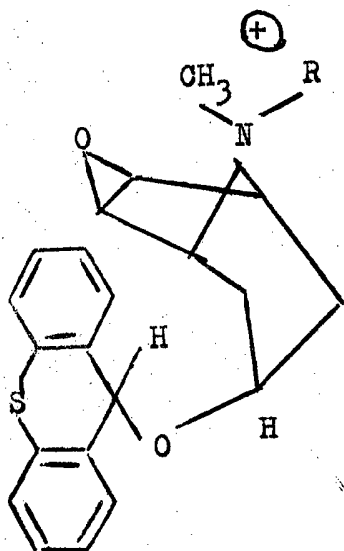
(62 291/18)



I

hergestellt, worin R einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 2-10 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Die N-Alkyl-norscopine der allgemeinen Formel I sind wertvolle Zwischenprodukte, beispielsweise zur Herstellung neuer Dibenzo-[b,e]-thiepin-11-N-alkyl-norscopinether der allgemeinen Formel II



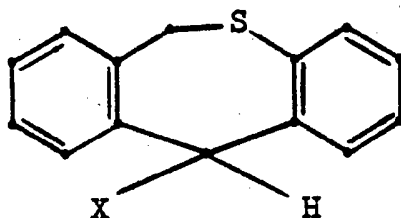
X ⊖

II

worin R einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 2-10 Kohlenstoffatomen und  $X^{(-)}$  ein pharmakologisch unbedenkliches Anion wie etwa ein Halogenatom oder den Rest einer organischen Sulfonsäure darstellt.

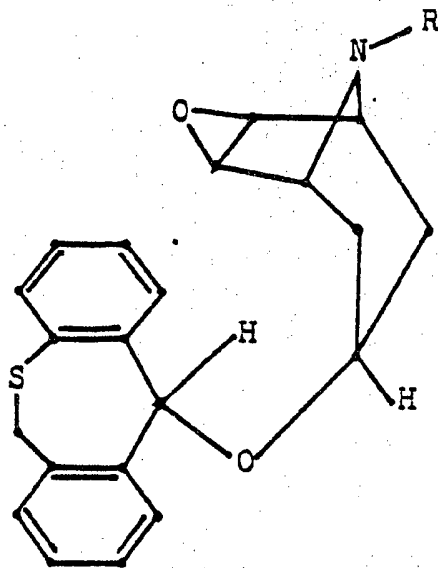
Diese Stoffe sind ihrerseits wertvolle Pharmazeutika mit einem gut ausgewogenen Verhältnis von anticholinerg und antihistaminischer Wirkung. Sie eignen sich daher hervorragend für die Behandlung von Spasmen und obstruktiven Atemwegserkrankungen. Diese Substanzen sind in der deutschen Patentanmeldung P 32 11 185.1 näher beschrieben.

Die Weiterverarbeitung der Verbindungen der allgemeinen Formel I zu den N-Alkylnorscopinethern der oben bezeichneten allgemeinen Formel II kann so erfolgen, daß man sie mit Verbindungen der allgemeinen Formel III



III

worin X eine leicht abspaltbare Gruppe (z.B. ein Halogenatom) bedeutet, zu tertiären Verbindungen der allgemeinen Formel IV



IV

worin R die obengenannte Bedeutung hat, umsetzt und letztere wiederum mit üblichen Quaternierungsmitteln der allgemeinen Formel

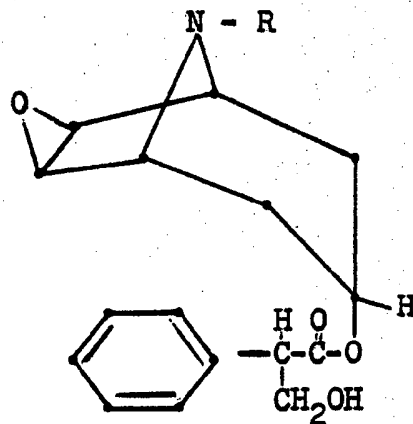
R - X

V

worin R und X die obengenannte Bedeutung haben, in die Quartärsalze der allgemeinen Formel II überführt.

Bezüglich näherer Einzelheiten der Weiterverarbeitung der N-Alkylnorscopine der allgemeinen Formel I wird auf die bereits erwähnte deutsche Patentanmeldung P 32 11 185.1 verwiesen.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt dabei so, daß man N-Alkylnorscopolamine der allgemeinen Formel VI



VI

bzw. deren Salze mit geeigneten komplexen Metallhydriden (vorzugsweise bei Raumtemperatur oder niedrigeren Temperaturen) in einem Lösungsmittel behandelt. Besonders geeignet sind Metallborhydride und hier wiederum das Natriumborhydrid ( $\text{NaBH}_4$ ). Auch Lithiumalanat ist grundsätzlich geeignet, hierbei sollten jedoch zwecks Vermeidung von Nebenreaktionen Temperaturen von  $0^\circ\text{C}$  und weniger angewandt werden.

Als Lösungsmittel für die vorbezeichnete Umsetzung kommt vor allem Ethanol in Betracht. Höhere Alkohole und andere organische Lösungsmittel (z.B. Ether) sind weniger günstig, da in ihnen die vorzugsweise als Ausgangsprodukte verwendeten Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel VI schwerlöslich sind. Auch Methanol ist nur wenig geeignet, da es beispielsweise Natriumborhydrid schon bei  $0^\circ\text{C}$  sehr rasch zersetzt, so daß die Einsatzmenge dieses Reagens' unnötig vergrößert wird. Auch in Wasser kann die Hydrogenolyse der Verbindungen der Formel VI durchgeführt werden, wenn z.B. ein pH von ca. 6-7 eingehalten wird. Die anschließende

1.8.1983

AP C 07 D/250 031/8

(62 291/18)

Isolierung der N-Alkyl-norscopine aus Wasser ist jedoch mühsamer als die aus Ethanol.

Die Herstellung der als Ausgangsprodukte benutzten N-Alkyl-norscopolamine der allgemeinen Formel VI kann der DE-AS 1 670 048 entnommen werden.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken:

Beispiel 1N-Isopropyl-norscopin sowie dessen Hydrochlorid

36,8 g (0,1 Mol) N-Isopropyl-norscopolamin-hydrochlorid werden in 370 ml Ethanol suspendiert und bei einer Temperatur von 20°C unter ständigem Rühren in sechs Anteilen in Abständen von jeweils 15 Minuten mit 3,78 g (0,1 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Man läßt 12 Stunden nachreagieren. Die Hydrogenolyse ist nach dieser Zeit beendet. Bei -5 bis -10°C wird nun unter Stickstoffatmosphäre Chlorwasserstoffgas bis zur sauren Reaktion eingeleitet, die Lösung mit 1,5 Liter Ether frei von Chlorwasserstoff gewaschen. Die nach dem Trocknen fein verriebenen Kristalle suspendiert man in 2 Liter Methylenchlorid, erhitzt zum Sieden und leitet in das siedende Methylenchlorid zur Bildung der Base Ammoniak bis zur völligen Umsetzung ein. Nach Abtrennen der organischen Salze wird das Methylenchlorid unter vermindertem Druck bei 30°C abdestilliert.

Farblose Kristalle (Cyclohexan), Schmelzpunkt 118 - 119,5°C

Ausbeute: 15,8 g (86,2 % d.Th.).

Das Hydrochlorid kann nach üblichen Methoden hergestellt werden.

Farblose Kristalle (Ethanol), Schmelzpunkt 255°C (Zers.), (Umwandlungspunkt ~ 230°C).

Durch Elementaranalyse und Spektren wird das Vorliegen dieser Verbindung bestätigt.



Beispiel 2N-Ethyl Norscopin-hydrochlorid

35,4 g (0,1 Mol) N-Ethyl Norscopolamin-hydrochlorid werden in 350 ml Ethanol suspendiert und bei einer Temperatur von 20°C unter ständigem Rühren in sechs Anteilen in Abständen von jeweils 20 Minuten mit 3,78 g = 0,1 Mol Natriumborhydrid versetzt. Dann kann analog der Synthesvorschrift von Beispiel 1 vorgegangen werden. Aus ethanolischer Lösung erhält man durch Übersättigung mit Ether farblose Kristalle (Ethanol/Ether) vom Schmelzpunkt 139 - 141°C (Zers.).

Beispiel 3N-n-Propyl Norscopin-hydrochlorid

Aus 36,8 g (0,1 Mol) N-n-Propyl Norscopolamin wird mit Hilfe von 3,78 g (= 0,1 Mol) Natriumborhydrid in Ethanol analog der Vorschrift des Beispiels 1 die im Titel genannte Substanz hergestellt.

Farblose Kristalle (aus Ethanol/Ether) vom Schmelzpunkt 241 - 241,5°C (Zers.).

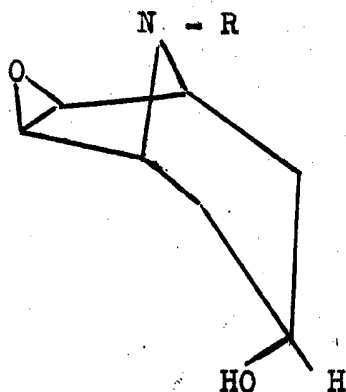
Beispiel 4N-n-Butyl Norscopin-hydrochlorid

Aus 38,2 g (0,1 Mol) N-n-Butyl Norscopolamin wird mit Hilfe von 3,78 g (0,1 Mol) Natriumborhydrid in Ethanol analog der Vorschrift des Beispiels 1 die im Titel genannte Substanz gewonnen.

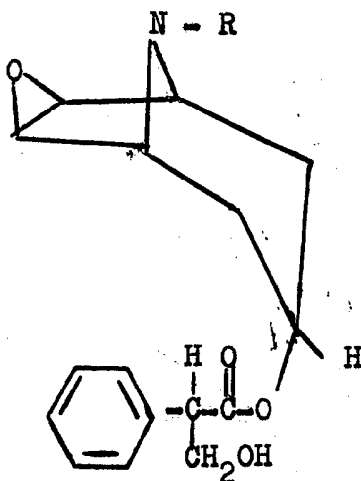
Farblose Kristalle (aus Acetonitril) vom Schmelzpunkt 198°C.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 2-10 Kohlenstoffatomen bedeutet, und deren Säureadditionssalze, gekennzeichnet dadurch, daß man N-Alkylnorscopolamine der allgemeinen Formel



1.8.1983

AP C 07 D/250 031/8

(62 291/18)

worin R die obengenannte Bedeutung hat, umgesetzt bzw. deren Salze mit einem komplexen Hydrid hydrogenolytisch spaltet.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als komplexes Hydrid ein Metallborhydrid einsetzt.
3. Verfahren nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß man mit Natriumborhydrid bei Raumtemperatur in Ethanol arbeitet.