



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Patentschrift  
10 DE 33 16 155 C 2

51 Int. Cl.<sup>5</sup>:  
C 07 D 333/32  
A 61 K 31/38

21 Aktenzeichen: P 33 16 155.0-43  
22 Anmeldetag: 3. 5. 83  
43 Offenlegungstag: 8. 11. 84  
45 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 26. 11. 92

DE 33 16 155 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:  
Helopharm W. Petrik GmbH & Co KG, 1000 Berlin,  
DE  
74 Vertreter:  
Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Tauchner, P.,  
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Heunemann, D., Dipl.-Phys.  
Dr.rer.nat.; Rauh, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,  
Pat.-Anwälte, 8000 München

72 Erfinder:  
Schubert, Klemens, Dr.; Petrik, Gerd, 1000 Berlin, DE  
56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:  
EP 00 53 603 A1

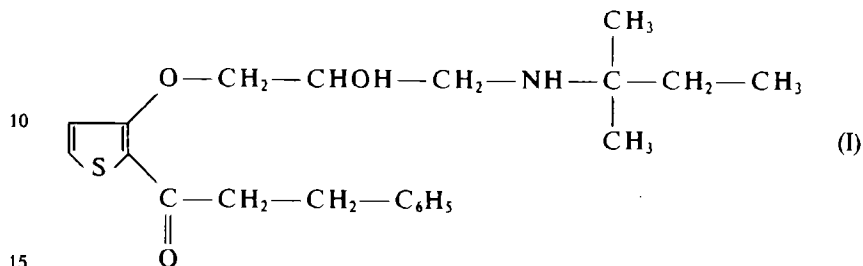
54 2-[2'-Hydroxy-3'-(1,1-dimethylpropylamino)-propoxy]-1-thienylpropiophenon, seine Säureadditionssalze,  
Verfahren zu seiner Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

DE 33 16 155 C 2

## Beschreibung

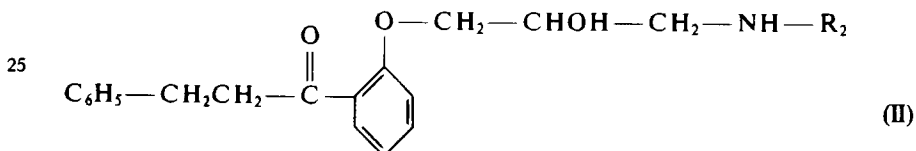
Die Erfindung betrifft das neue 2-[2'-Hydroxy-3'-(1,1-dimethylpropylamino)-propoxy]-1-thienylpropiofenon der Formel I

5

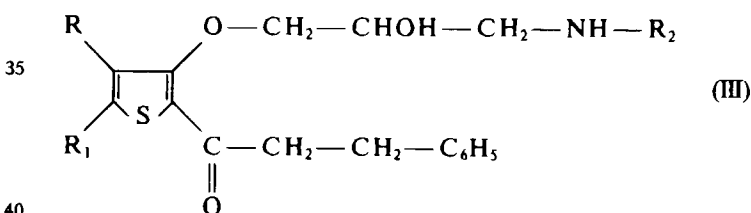


und seine Säureadditionssalze sowie ein Verfahren zu seiner Herstellung. Die Erfindung betrifft ferner Arzneimittel, die die Verbindung der Formel I oder seine Säureadditionssalze; vorzugsweise ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz, enthalten.

20 Aus der DE-PS 20 01 431 sind 2-(2'-Hydroxy-3'-alkylaminopropoxy)- $\beta$ -phenylpropiofenone der allgemeinen Formel II



30 und aus der EP-OS 53 603 sind die entsprechenden 1-[3-(2-Hydroxy-3-alkylaminopropoxy)-2-thienyl]-3-phenyl-1-propanone der allgemeinen Formel III



sowie deren Säureadditionssalze bekannt. Der Rest  $R_2$  bedeutet in diesen Formeln die n-Propylgruppe ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), die n-Butylgruppe ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), die 1-Methylpropylgruppe ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) oder die tert.-Butylgruppe ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). Die n-Propylgruppe ist bevorzugt.

45 In diesen Druckschriften ist auch ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen beschrieben. Diese bekannten Verbindungen und ihre Salze sind Arzneistoffe. Als einzige der beschriebenen Verbindungen zeigt die n-Propylaminoverbindung ( $R_2 = n-\text{C}_3\text{H}_7$ ) eine antiarrhythmische Wirksamkeit.

Die Modellarrhythmien wurden durch folgende Maßnahmen ausgelöst: Infusion von Adrenalin plus Chloroform-Inhalation oder Infusion von Digoxin, Calciumchlorid oder Aconitin, und durch Okklusion der linken Koronararterie. In mittleren (1–3 mg/kg) und höheren (5 mg/kg) intravenösen Dosen wirkt Propafenon (II;  $R_2 = n-\text{C}_3\text{H}_7$ ) blutdrucksenkend, negativ inotrop und konorarerweiternd. Die Herzfrequenz wird in antiarrhythmisch wirkenden Dosen nicht wesentlich geändert.

55 Von den Verbindungen der allgemeinen Formel II wird die Verbindung mit  $R_2 = n-\text{C}_3\text{H}_7$  (Propafenon) in der Humanmedizin als Antiarrhythmikum mit lokalanästhetischer, chinidinartiger, aber auch  $\beta$ -Rezeptoren-blockierender Wirkung zur Therapie von Herzrhythmusstörungen eingesetzt; vgl. z. B. W. Baedeker, G. Klein und G. Ertl, Herz-Kreislauf, Zeitschrift für Kardiologie und Angiologie, Bd. 11, 330 (1979).

60 Untersuchungen an den drei anderen, aus der deutschen Patentschrift 20 01 431 bekannten 2-(2'-Hydroxy-3'-alkylaminopropoxy)- $\beta$ -phenylpropiofenon-Verbindungen, nämlich der n-Butylamino-, der 1-Methylpropylamino- und der tert.-Butylamino-Verbindung, haben ergeben, daß diese Verbindungen bei mittleren (1–3 mg/kg) intravenösen Dosen praktisch keine antiarrhythmische Wirkung in Tierversuchen mit Modellarrhythmien zeigen.

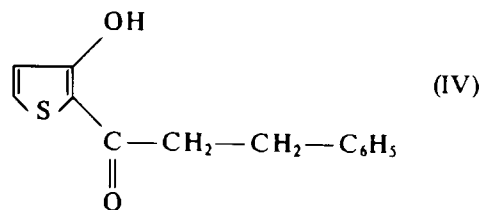
65 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues 2-(2'-Hydroxy-3'-alkylaminopropoxy)-1-thienylpropiofenon und dessen Säureadditionssalze zur Verfügung zu stellen, das sich durch eine antiarrhythmische, aber keine hohe toxische Wirkung auszeichnet. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindung und ihrer Säureadditionssalze zur Verfügung zu stellen. Schließlich ist es eine Aufgabe der Erfindung, Arzneimittel zur Therapie von Herzrhythmusstörungen zur Verfügung zu stellen, welche diese Verbindung oder ihr Säureadditionssalz, vorzugsweise ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz, enthalten.

Die Erfindung betrifft somit das 2-[2'-Hydroxy-3'-(1,1-dimethylpropylamino)-propoxy]-1-thienylpropionphenon der vorstehend angegebenen Formel I und seine Säureadditionssalze.

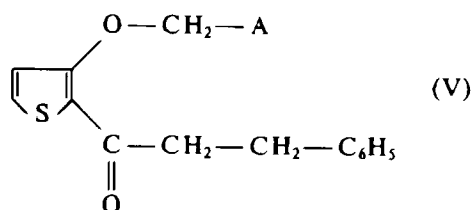
Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und ihrer Säureadditionssalze.

Die Verbindung der Formel I kann nach folgendem Verfahren hergestellt werden:

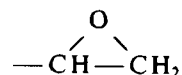
1-(3-Hydroxy-2-thienyl)-3-phenyl-1-propanon der Formel IV



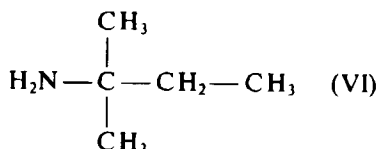
wird in an sich bekannter Weise mit einem Epihalogenhydrin oder einem  $\alpha,\omega$ -Dihalogen-2-propanol zur Verbindung der allgemeinen Formel V



umgesetzt, in der A den Rest



oder  $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{B}$  bedeutet und B ein Halogenatom (nucleofuge Abgangsgruppe) ist. Sodann wird die erhaltene Verbindung mit dem 1,1-Dimethylpropylamin der Formel VI



umgesetzt. Gegebenenfalls wird die erhaltene 1,1-Dimethylpropylamino-Verbindung mit einer Säure in ein Säureadditionssalz überführt. Die Umsetzung kann beispielsweise nach den in der DE-PS 20 01 431 und DE-OS 20 07 751 beschriebenen Verfahren erfolgen.

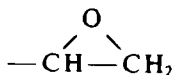
Die Abgangsgruppe B stellt bevorzugt ein Halogenatom, insbesondere ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, dar. Weiterhin kommen aromatische oder aliphatische Sulfonsäurereste in Betracht, wie der p-Toluolsulfonsäure-, der p-Brombenzolsulfonsäure- oder der Methansulfonsäurerest.

Die Umsetzung wird bei Temperaturen von 10 bis 120°C, d. h. bei Raumtemperatur oder bei höheren Temperaturen, zweckmäßig bei Temperaturen von 50 bis 120°C, unter Atmosphärendruck oder in einem geschlossenen Gefäß unter erhöhtem Druck durchgeführt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel V und VI können ohne Verdünnungs- oder Lösungsmittel umgesetzt werden. Zweckmäßigerweise werden die Umsetzungen jedoch durchgeführt in Gegenwart eines inerten Verdünnungs- oder Lösungsmittels, beispielsweise eines niederen Alkohols mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Methanol, Äthanol oder Propanol, vorzugsweise Isopropanol oder Äthanol, eines niederen gesättigten Dialkyläthers, Dialkylglykoläthers oder cyclischen Äthers, wie Diäthyläther, 1,2-Dimethoxyäthan, Tetrahydrofuran oder Dioxan, eines Benzolkohlenwasserstoffs, wie Benzol selbst oder eines Alkylbenzols, insbesondere Toluol oder Xylol, oder eines aliphatischen Kohlenwasserstoffs, wie Hexan, Heptan oder Octan, Dimethylsulfoxid oder in Gegenwart von Wasser oder Mischungen der genannten Lösungsmittel.

Auch ist das in überschüssiger Menge verwendete 1,1-Dimethylpropylamin (2-Methyl-2-aminobutan) gegebenenfalls als Verdünnungs- oder Lösungsmittel geeignet.

Bevorzugte Lösungsmittel bei Umsetzungen von Verbindungen der Formel V, worin A den Rest



bedeutet, mit dem Amin der Formel III sind niedere Alkohole, insbesondere Äthanol oder Isopropanol, wobei die Umsetzung bevorzugt bei Temperaturen von 50 bis 120°C durchgeführt wird. Gegebenenfalls kann die Umsetzung in einem geschlossenen Gefäß unter Druck durchgeführt werden.

Bei der nucleophilen Substitution des Restes B sind als Lösungsmittel ein cyclischer aliphatischer Äther, insbesondere Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylsulfoxid, und Temperaturen von 90 bis 120°C bevorzugt. Gegebenenfalls wird die Reaktion in Gegenwart einer katalytischen Menge Natrium- oder Kaliumjodid durchgeführt.

Der Thiophenäther der allgemeinen Formel V kann gegebenenfalls auch in Form einer Mischung eines Epoxids mit einem Halogenhydrin verwendet werden, da bei der technischen Herstellung der Ausgangsverbindungen unter Umständen derartige Gemische entstehen können.

Bei einer zweckmäßigen Ausführungsform zur nucleophilen Substitution des Restes B durch das Amin der Formel VI wird die Umsetzung in Gegenwart einer Base als säurebindendem Mittel durchgeführt. Bevorzugte Basen sind Alkalimetallhydroxide, -carbonate, -hydrogencarbonate, -alkoholate, insbesondere Methylate und Äthylate, oder ein tertiäres Amin, wie Pyridin, oder ein Trialkylamin, wie Trimethylamin oder Triäthylamin. Von den Alkaliverbindungen kommen insbesondere die des Natriums und Kaliums in Betracht. Dabei wird die Base in stöchiometrischer Menge oder in geringem Überschuß verwendet.

Gegebenenfalls kann das zur Umsetzung verwendete Amin im Überschuß gleichzeitig als säurebindendes Mittel verwendet werden.

Die vollständige Umsetzung hängt von der Reaktionstemperatur ab und ist im allgemeinen innerhalb von 2 bis 15 Stunden beendet. Das Reaktionsprodukt kann in an sich üblicher Weise gewonnen werden, z. B. durch Filtration oder Abdestillieren des Verdünnungsmittels aus dem Reaktionsgemisch. Eine Reinigung der erhaltenen Verbindung erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem Lösungsmittel, Überführen in ein Säureadditionssalz oder durch Säulenchromatographie.

Als Epihalogenhydrine kommen Epichlorhydrin, Epibromhydrin und Epijodhydrin und als  $\alpha,\omega$ -Dihalogen-2-propanol kommen insbesondere 1,3-Dichlor-2-propanol und 1,3-Dibrom-2-propanol in Betracht.

Die Umsetzung der Verbindungen IV zur Herstellung der Ausgangsverbindungen der Formel V wird zweckmäßig bei Temperaturen von 0 bis 120°C und unter Normaldruck oder in einem geschlossenen Gefäß unter erhöhtem Druck durchgeführt. Als Lösungs- oder Verdünnungsmittel werden zweckmäßig ein niederes aliphatisches Keton, wie Aceton, Methyläthylketon oder Methylisobutylketon, ein niederer Alkohol mit 1 bis 4 C-Atomen, wie Methanol, Äthanol, Propanol oder Butanol, ein niederer aliphatischer oder cyclischer Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, ein Dialkylformamid, wie Dimethylformamid oder Diäthylformamid, oder Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid oder überschüssiges Alkylierungsmittel verwendet.

Bevorzugt werden die Umsetzungen in Gegenwart einer Base als säurebindendes Mittel durchgeführt. Geeignete Basen sind Alkalimetallcarbonate, -hydrogencarbonate, -hydroxide, -hydride oder -alkoholate, insbesondere des Natriums und Kaliums, basische Oxide, wie Aluminiumoxid oder Calciumoxid, organische tertiäre Basen, wie Pyridin, niedere Trialkylamine, wie Trimethyl- oder Triäthylamin, oder Piperidin. Dabei können die Basen im Verhältnis zum eingesetzten Alkylierungsmittel in katalytischer Menge oder in stöchiometrischer Menge bzw. in geringem Überschuß verwendet werden.

Bevorzugt wird 1-(3-Hydroxy-2-thienyl)-3-phenyl-1-propanon mit Epichlorhydrin, Epibromhydrin oder 1,3-Dibrompropanol-2 in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel, insbesondere Dimethylsulfoxid, in Gegenwart von mindestens einem Moläquivalent Base, insbesondere Natriumhydrid, bezogen auf das Alkylierungsmittel, bei Temperaturen von 0 bis 50°C umgesetzt.

Die Ausgangsverbindung der Formel IV, d. h. das 1-(3-Hydroxy-2-thienyl)-3-phenyl-1-propanon, und seine Herstellung ist bekannt.

Die Verbindung der Formel I weist am Kohlenstoffatom in der 2-Stellung der aliphatischen Seitenkette ein Chiralitätszentrum auf. Im allgemeinen wird sie als Racemat erhalten, das durch bekannte Methoden, beispielsweise durch Bildung diastereomerer Salze mit optisch aktiven Hilfssäuren, wie Dibenzoylweinsäure, Campher-10-sulfonsäure, Ditoluyweinsäure oder 3-Brom-campher-8-sulfonsäure, in die optisch aktive Antipoden gespalten werden kann.

Gegebenenfalls wird die erhaltene erfindungsgemäße Verbindung der Formel I in ein Säureadditionssalz, vorzugsweise in ein Salz einer physiologisch verträglichen Säure überführt. Übliche physiologisch verträgliche anorganische und organische Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Salicylsäure, Adipinsäure und Benzoesäure. Weitere verwendbare Säuren sind beschrieben z. B. in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Bd. 10, Seiten 224—225, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, und Journal of Pharmaceutical Sciences, Bd. 66, Seiten 1—5 (1977). Bevorzugt ist Salzsäure.

Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol, wie Methanol, Äthanol, n-Propanol oder Isopropanol, oder einem niederen Keton, wie Aceton, Methyläthylketon oder Methylisobutylketon, oder einem Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, erhalten. Zur besseren Kristallabscheidung können auch Mischungen der genannten Lösungsmittel verwendet werden. Darüber hinaus können pharmazeutisch vertretbare wäßrige Lösungen von Säureadditionsverbindungen der Verbindung der Formel I in einer wäßrigen Säurelösung hergestellt werden.

Die Säureadditionssalze der Verbindung der Formel I können in an sich bekannter Weise, z. B. mit Alkalien oder Ionenaustauschern, in die freie Base übergeführt werden. Von der freien Base lassen sich durch Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren, insbesondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch verwend-

baren Salzen geeignet sind, weitere Salze gewinnen. Diese oder auch andere Salze der neuen Verbindung, wie z. B. das Pikrat, können auch zur Reinigung der freien Base dienen, indem man die freie Base in ein Salz überführt, dieses abtrennt und aus dem Salz wiederum die Base freisetzt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Arzneimittel zur oralen, rektalen, intravenösen oder intramuskulären Applikation, die neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln die Verbindung der Formel I oder deren Säureadditionssalz als Wirkstoff enthalten, sowie die Verwendung der neuen Verbindung und ihrer physiologisch verträglichen Salze bei der Behandlung von Herzrhythmusstörungen.

Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen oder Depotformen.

Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen, wie Injektionslösungen, in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien genannt.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmittel wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäßen Wirkstoff können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z. B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsstoffe wie p-Hydroxybenzoate, enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatine kapseln einkapselt.

Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. deren Derivaten, herstellen.

Die Einzeldosierung liegt beim Menschen

für die orale Anwendung zwischen 0,5–5 mg/kg

für die i. v. Anwendung zwischen 0,05–2 mg/kg

für die i. m. Anwendung zwischen 0,1–3 mg/kg

für die rektale Anwendung zwischen 0,5–10 mg/kg.

Überraschenderweise hat die Verbindung der Formel I unter den von H.-J. Hapke und E. Prigge, *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, 26, 10, 1849–1857 (1976) beschriebenen Bedingungen bei Modellarrhythmien eine antiarrhythmische Wirksamkeit bereits bei 0,1 mg/kg bei intravenöser Applikation.

Diese überraschend hohe antiarrhythmische Wirksamkeit ist nicht begleitet von einer ebenso großen Toxizitätssteigerung.

Die antiarrhythmische Wirksamkeit der Verbindung der Formel I wurde an Hunden nach H.-J. Hapke und E. Prigge, *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, a. a. O. geprüft. Es wurde mit Hilfe einer Chloroform-Infusion und Adrenalin-Infusion eine Modellarrhythmie erzeugt, die im wesentlichen durch ventrikuläre Extrasystolen bei absoluter Arrhythmie gekennzeichnet war. Unmittelbar nach Eintreten dieser Rhythmusstörungen wurde die erfindungsgemäße Verbindung als wäßrige Lösung des Hydrochlorids intravenös injiziert.

Bereits eine intravenöse Dosis von 0,1 mg/kg war bei allen damit behandelten Hunden innerhalb von 45 Sekunden voll wirksam, d. h. es stellte sich im Elektrokardiogramm (EKG) ein normaler Sinusrhythmus ein.

Ebenfalls an Hunden konnte auch nach oraler Gabe die ausgezeichnete antiarrhythmische Wirksamkeit festgestellt werden. Durch Okklusion eines Astes der Herzkranzgefäße wurden Rhythmusstörungen erzeugt. Eine intragastrale Applikation der erfindungsgemäßen Verbindung in Form des Hydrochlorids erfolgte am nächsten Tag. 10 Minuten nach der Applikation von 10 mg/kg war unverändert eine Extrasystole nachweisbar. 30 Minuten nach der Gabe wurden keine Extrasystolen mehr festgestellt. Es wurde ein normales EKG bis zur Dauer von 24 Stunden beobachtet.

Es ist überraschend und war nicht zu erwarten, daß die erfindungsgemäße Verbindung trotz ihrer großen Ähnlichkeit mit den bekannten 2-(2'-Hydroxy-3'-alkylaminopropoxy)- $\beta$ -phenylpropiophenon-Verbindungen in vergleichbaren Dosen keine Wirkung auf die periphere und koronare Durchblutung hat und trotz etwa gleichartiger hämodynamischer Wirkungen eine mindestens gleiche Wirkung bei Herzrhythmusstörungen aufweist wie Propafenon.

Bemerkenswert ist ferner, daß im Gegensatz zu Propafenon die Verbindung der Erfindung schon bei einer Dosis von 0,5 mg/kg i. v. eine Verminderung der Herzschlagfrequenz bewirkt. Dies ist bei tachykarden Herzrhythmusstörungen erwünscht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen auch gegenüber der in der EP-A-00 53 603 beschriebenen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften auf.

Aus der Druckschrift *Arzneim.-Forsch./Drug Research* Bd. 41 (I) Nr. 2 (1991), Seiten 119–124 ergibt sich, daß die Verbindung LG 6-101 (1-[3-(2-Methoxy-3-(2-methylpropylamino)-propoxy)-4-methyl-2-thienyl]-3-phenyl-

1-propanon.HCl, die offensichtlich die beste aus der obengenannten Patentanmeldung ist, im Aconitine-Modell bei Ratten weniger wirksam war als Propafenon (ED<sub>50</sub> LG 6-101 3,35 mg/kg, ED<sub>50</sub> Propafenon 2,03 mg/kg).

Die erfindungsgemäße Verbindung wurde zwar nicht im Aconitine-Modell bei Ratten untersucht, dafür aber im Chloroform/Adrenalin-Infusionsversuch bei Hunden. Erfahrungsgemäß sind die Ergebnisse dieses Modells mit dem Aconitine-Infusionsmodell vergleichbar.

Die erfindungsgemäße Verbindung konnte in einer Dosis von lediglich 0,1 mg/kg bei allen behandelten Hunden die Rhythmusstörungen beseitigen.

Aus dem Vorstehenden ergibt sich somit eindeutig, daß die erfindungsgemäße Verbindung auf Grund ihrer sehr niedrigen wirksamen Dosis überraschend vorteilhafte Eigenschaften gegenüber denen des Standes der Technik aufweist.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

#### Beispiel 1

##### a) Herstellung von 1-[3-(2,3-Epoxypropoxy)-2-thienyl]-3-phenyl-1-propanon

1,74 g (0,076 Mol) Na werden in 50 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Sodann werden 17,55 g (0,076 Mol) 1-(3-Hydroxy-2-thienyl)-3-phenyl-1-propanon eingetragen und die Lösung wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der erhaltene kristalline Rückstand (das Natriumsalz) wird mit 50 ml Epichlorhydrin versetzt und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Diatomeenerde abgesaugt, mit etwas Benzol nachgespült und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der kristalline Rückstand wird in 1250 ml Cyclohexan unter Zugabe von Aktivkohle aufgeköcht, über Diatomeenerde abgesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Es werden etwa 16 g Produkt erhalten, das für den weiteren Einsatz genügend rein ist. Fp. (Cyclohexan): 59 bis 61° C.

##### b) 2-[2'-Hydroxy-3'-(1,1-dimethylpropylamino)-propoxy]-1-thienylpropiophenon · HCl

14,4 g (0,05 Mol) rohes 1-[3-(2,3-Epoxypropoxy)-2-thienyl]-3-phenyl-1-propanon werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 35 ml 1,1-Dimethylpropylamin 4 Stunden unter Rühren und unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand zwischen 250 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 150 ml 1 n HCl verteilt. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird noch zweimal mit je 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und unter vermindertem Druck eingedampft. Das kristallin anfallende Rohprodukt kann aus Aceton/Methanol 8 : 2 (ca. 100 ml) mit Aktivkohle umkristallisiert werden.

#### Beispiel 2

##### Herstellungsvorschrift für Tabletten

##### a) Rezeptur

Verbindung I als Hydrochlorid	75,00 g
Mikrokristalline Cellulose (Pulver, 50 µm)	15,75 g
Poly-(1-vinyl-2-pyrrolidon)	5,00 g
Hydroxypropylmethylcellulose 2910	3,75 g
Magnesiumstearat	0,50 g
	<u>100,00 g</u>

##### b) Mischen und Granulieren

Der Arzneistoff wird bei Bedarf gesiebt, dann werden alle Rohstoffe außer Magnesiumstearat in einem Mischer gemischt und ebenfalls im Mischer mit einer geeigneten Menge einer Granulierflüssigkeit (z. B. Wasser oder Isopropanol-Dichlormethan 1 : 1) befeuchtet. Die feuchte Mischung wird mit einem geeigneten Sieb gesiebt, im Trockenschrank getrocknet und nochmals gesiebt. Das trockene Granulat wird mit dem Magnesiumstearat im Mischer vermengt.

##### c) Andeckmischung

Talkum	70,0%
Calciumsulfat-Hemihydrat	26,7%
Hochdisperses Siliciumdioxid	3,3%
	<u>100,0%</u>

##### d) Dragiersuspension

Saccharose	47,8%	
Talkum	9,6%	
Calicumsulfat-Hemihydrat	4,8%	
Arabisches Gummi	3,6%	
Stärkesirup	3,2%	5
Macrogol®6000	2,9%	
Titan(IV)-oxid	1,6%	
Natriumdodecylsulfat	0,1%	
dest. Wasser	26,4%	10
	<u>100,0%</u>	

### Überziehen der Drageekerne

Die Drageekerne werden zunächst im rotierenden Kessel mit der Dragierlösung angefeuchtet und dann mit soviel Andeckmischung abgedudert, bis sie wieder frei rollen. Nach dem Trocknen der Kerne wird dieser Vorgang wiederholt. Dann werden die Kerne im Trockenschrank nachgetrocknet. Danach werden die Kerne mit der Dragiersuspension schichtweise überzogen, bis das gewünschte Endgewicht erreicht ist. Jeweils nach dem Auftrag einer Schicht müssen die Kerne getrocknet werden.

### Pressen von Tabletten

Aus der nach a) hergestellten Mischung werden in einer Tablettenpresse Tabletten mit einem Gewicht zwischen 40 und 400 mg gepreßt. Die Preßkraft und der Tablettendurchmesser werden so gewählt, daß die Zerfallzeit im Testgerät nach Ph. Eur. unter 15 Minuten liegt und die Tabletten mechanisch genügend stabil sind.

### Beispiel 3

#### Herstellungsvorschrift für Filmtabletten

##### A. Rezeptur

- a) Tablette  
(siehe Herstellungsvorschrift für Tabletten, Beispiel 2).  
b) Filmüberzug  
Gesamtauftragsmenge 5—20% des Tablettengewichts davon:

Hydroxypropylmethylcellulose 2910	77%
Macrogol® 6000 (Weichmacher)	23%

##### B. Herstellung der Tabletten

(Siehe Herstellungsvorschrift für Tabletten, Beispiel 2)

##### C. Herstellung der Filmtabletten

Die Bestandteile des Filmüberzugs werden in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Wasser oder Äthanol/Wasser 70 : 30) gelöst. Die Tabletten werden in einer Filmcoating-Anlage mit der Lösung des Filmbildners und des Weichmachers besprüht und im Heißluftstrom getrocknet. Die Filmtabletten werden im Trockenschrank nachgetrocknet.

### Beispiel 4

##### A. Rezeptur

- a) Drageekern  
(siehe Herstellungsvorschrift für Tabletten)  
b) Drageedecke  
Gesamtauftragsmenge 25—100% des Kerngewichts davon:

	Saccharose	51,4%
	Talkum	24,0%
	Calciumsulfat-Hemihydrat	10,3%
5	Stärkesirup	5,0%
	Arabisches Gummi	3,9%
	Macrogol® 6000	2,9%
	Titan(IV)-oxid	1,6%
	Hochdisperses Siliciumdioxid	0,8%
10	Natriumdodecylsulfat	0,1%
		<u>100,0%</u>

### B. Herstellung der Drageekerne

15

(Siehe Herstellungsvorschrift für Tabletten)

### C. Herstellung der Dragees

20

Zusammensetzung der verwendeten Dragierlösung, Andeckmischung und Dragiersuspension

#### a) Dragierlösung

25	Saccharose	47,6%
	Stärkesirup	19,1%
	Arabisches Gummi	3,8%
	dest. Wasser	29,5%
30		<u>100,0%</u>

### Beispiel 5

35

#### Herstellungsvorschrift für Kapseln

##### A. Wirkstoffdosierung ab 75 mg

#### 1. Rezeptur

40	Verbindung I als Hydrochlorid	75,00 g
	Mikrokristalline Cellulose Pulver, 50 µm	16,25 g
	Poly-(1-vinyl-2-pyrrolidon)	5,00 g
	Hydroxypropylmethylcellulose 2910	3,75 g
45		<u>100,00 g</u>

2. Mischen und Granulieren gemäß Beispiel 2b).

3. Abfüllen des Granulats in Kapseln

50 Das Granulat wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatinecapseln der Größe 3, 2, 1 oder 0 abgefüllt. Die Füllmenge pro Kapsel richtet sich dabei nach der gewünschten Dosierung des Wirkstoffes.

##### B. Wirkstoffdosierung 30–75 mg

55

#### 1. Rezeptur

	Verbindung I als Hydrochlorid	30,00–75,00 g
	Mikrokristalline Cellulose Pulver, 50 µm	61,25–16,25 g
	Poly-(1-vinyl-2-pyrrolidon)	5,00 g
60	Hydroxypropylmethylcellulose 2910	3,75 g
		<u>100,00 g</u>

65 Die Summe der Einwaagen von Wirkstoff und mikrokristalliner Cellulose soll immer 91,25 g betragen. Die Wirkstoffmenge beträgt das Tausendfache der Einzeldosierung.

2. Mischen und Granulieren gemäß Beispiel 2b).

3. Abfüllen des Granulats in Kapseln

Je 100 mg Granulat werden mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatinecapseln der Größe 3 oder 2



abgefüllt.

## Beispiel 6

## Herstellungsvorschrift für Ampullen

5

## 1. Rezeptur

Verbindung I als Hydrochlorid	1,5 g	
Wasser für Injektionszwecke ad	100,0 ml	10

## 2. Herstellung der Lösung

90% des für die gewählte Ansatzgröße benötigten Wassers werden vorgelegt; der Wirkstoff wird unter Erwärmen darin gelöst. Die Lösung wird nach dem Abkühlen auf das Endvolumen aufgefüllt.

15

## 3. Abfüllen der Lösung

Die fertige Lösung wird in Glasampullen, deren Füllmenge sich nach der gewünschten Dosierung richtet, abgefüllt. Sodann werden die Glasampullen zugeschmolzen.

## 4. Sterilisation

Die Ampullen werden 20 Minuten bei 120°C im Dampf sterilisiert.

20

## Beispiel 7

## Herstellungsvorschrift für Suppositorien

25

## 1. Rezeptur

Verbindung I als Hydrochlorid	30—200 mg	
Hartfett (Schmelzpunkt 35—36,5°C) ad	2000 mg	30

30

## 2. Herstellung der wirkstoffhaltigen Schmelze

Die für eine bestimmte Anzahl Suppositorien benötigte Menge Hartfett wird bei 40°C im Wasserbad geschmolzen. Der Wirkstoff wird durch ein 0,8-mm-Sieb gedrückt und in die Schmelze eingerührt, so daß eine Suspension entsteht.

35

## 3. Herstellung der Suppositorien

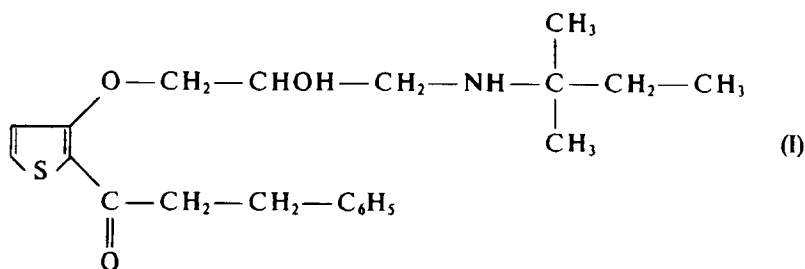
Die Schmelze wird auf 37—38°C abkühlen gelassen und unter ständigem Rühren in Zäpfchenformen so abgefüllt, daß das Gewicht eines Suppositoriums 2000 mg beträgt. Die Zäpfchenform wird nach dem Erstarren der Schmelze verschlossen.

40

## Patentansprüche

## 1. 2-[2'-Hydroxy-3'-(1,1-dimethylpropylamino)-propoxy]-1-thienylpropiophenon der Formel I

45



50

und seine Säureadditionssalze.

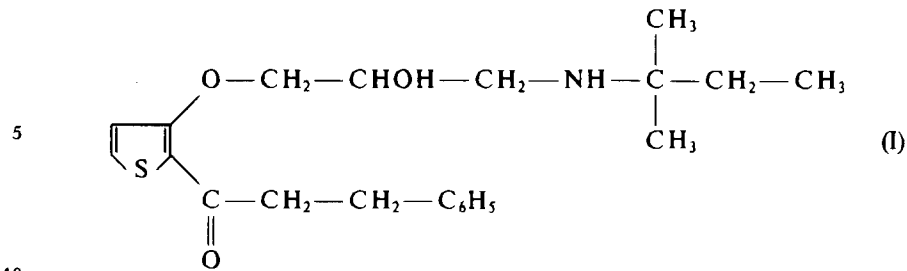
55

## 2. 2-[2'-Hydroxy-3'-(1,1-dimethylpropylamino)-propoxy]-1-thienylpropiophenon-Hydrochlorid.

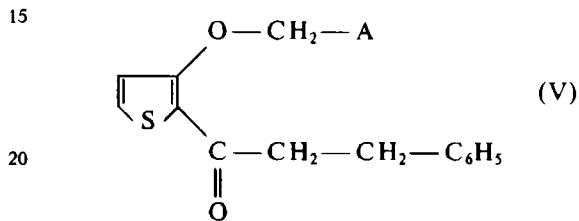
## 3. Verfahren zur Herstellung von 2-[2'-Hydroxy-3'-(1,1-dimethylpropylamino)-propoxy]-1-thienylpropiophenon der Formel I

60

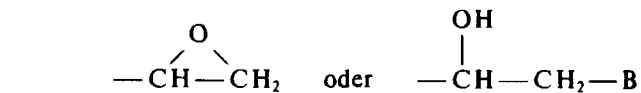
65



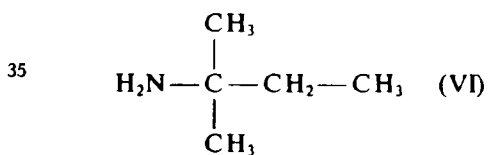
und seiner Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise einen Äther der allgemeinen Formel V



in der A den Rest



bedeutet und B eine nucleofuge Abgangsgruppe ist, mit dem 1,1-Dimethylpropylamin der Formel VI



zur Umsetzung bringt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel I mit einer optisch aktiven Säure in die Isomeren spaltet und/oder durch Umsetzung mit einer Säure in ein Säureadditionssalz überführt.

4. Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 2-[2'-Hydroxy-3'-(1,1-dimethylpropylamino)-propoxy]-1-thienylpropiophenon oder eines seiner physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

45

50

55

60

65