

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2734/86

(51) Int.Cl.⁵ : **C07C 217/10**
C07C 235/42, 237/04, 217/48, 311/08
C07D 295/192, C07C 235/06, 217/76

(22) Anmeldetag: 14.10.1986

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 9.1992

(45) Ausgabetag: 26. 4.1993

(30) Priorität:

15.10.1985 GB 8525321 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

FR-052545482

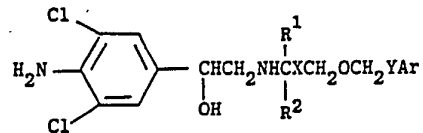
(73) Patentinhaber:

GLAXO GROUP LIMITED
W1Y 8QH LONDON (GB).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN DICHLORANILINDERIVATEN

(57) Herstellung von Dichloranilinderivaten I, worin die Substituenten die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

Die Verbindungen besitzen eine stimulierende Wirkung auf beta₂-Adrenorezeptoren, und können bei der Behandlung von Krankheiten verwendet werden, die mit reversiblen Luftwegesperrungen assoziiert sind, wie Asthma und chronische Bronchitis.

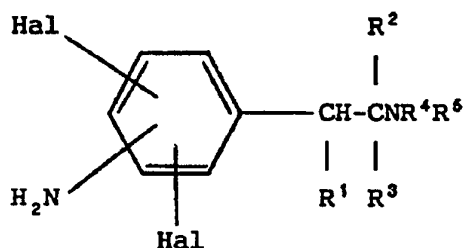


AT 395 972 B

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Dichloranilinderivaten mit einer stimulierenden Wirkung auf β_2 -Adrenorezeptoren, die in der Medizin Anwendung finden.

In der Vergangenheit wurden Dihalogenanilinderivate als Bronchodilatoren mit stimulierender Aktivität auf β -Adrenorezeptoren beschrieben.

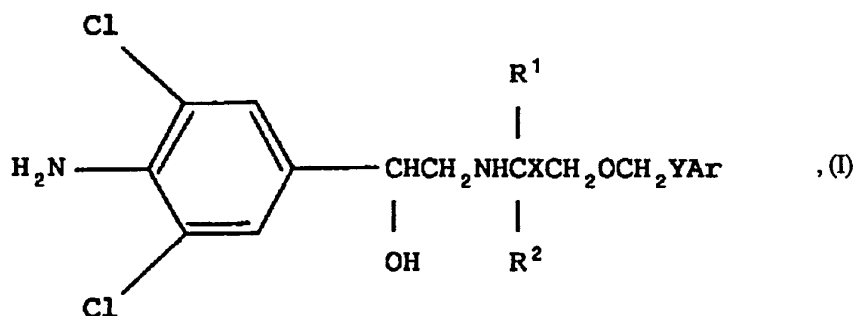
So sind in der GB-PS 1 178 191 Verbindungen der allgemeinen Formel



worin die Substituenten Hal Brom- oder Chloratome bedeuten, R^1 Wasserstoff oder Hydroxyl ist, R^2 und R^3 jeweils Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl darstellen und R^4 und R^5 jeweils Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Dialkylaminoalkyl, Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder Adamantyl bedeuten, oder worin NR^4R^5 einen gegebenenfalls durch C_1 - C_3 -Alkylgruppen substituierten heterocyclischen Ring bedeutet, beschrieben.

Es wurde nun eine neue Gruppe von Dichloranilinderivaten gefunden, welche sich strukturell von jenen, die in der GB-PS 1 178 191 beschrieben sind, unterscheiden und die ein wünschenswertes und nützlich Aktivitätsprofil aufweisen.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von neuen Dichloranilinderivaten der allgemeinen Formel



worin X eine Bindung oder eine C_1 - C_6 -Alkylen-, C_2 - C_6 -Alkenylen- oder C_2 - C_6 -Alkinylenkette bedeutet und Y eine Bindung oder eine C_1 - C_4 -Alkylen-, C_2 - C_4 -Alkenylen- oder C_2 - C_4 -Alkinylenkette ist, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in X und Y nicht über 8 liegt, Ar eine Phenylgruppe bedeutet, welche ein- oder mehrfach durch $-(CH_2)_qR$ [worin R C_1 - C_3 -Alkoxy, $-NR^3R^4$ (worin R^3 und R^4 jeweils Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten oder $-NR^3R^4$ Morpholino darstellt) oder $-NR^5COR^6$ (worin R^5 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet und R^6 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl ist) darstellt und q eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist], $-(CH_2)_rR^7$ [worin R^7 $-NR^5SO_2R^8$ (worin R^8 C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet), $-NR^5COCH_2N(R^5)_2$ (worin jede der Gruppen R^5 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet), $-COR^9$ (worin R^9 Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy oder NR^3R^4 , worin R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, darstellt) oder $-NR^{11}R^{12}$ (worin R^{11} und R^{12} jeweils Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten, wobei mindestens einer der Substituenten hydroxysubstituiertes C_2 - C_4 -Alkyl ist) bedeutet und r eine ganze Zahl von Null bis 3 ist], $-O(CH_2)_qCONR^3R^4$ (worin q, R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben) oder $-O(CH_2)_tNR^3R^4$ [worin R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben und t eine ganze Zahl von 2 oder 3 ist] substituiert ist, und R^1 und R^2 jeweils Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl bedeuten, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in R^1 und R^2 nicht über 4 liegt, und ihrer physiologisch annehmbaren Salze und Solvate (beispielsweise Hydrate).

Es ist offensichtlich, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ein oder zwei asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen, nämlich das Kohlenstoffatom der -CH-Gruppe, und, wenn R¹ und R² unterschiedliche Gruppe



5 sind, das Kohlenstoffatom, an das diese gebunden sind.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen umfassen alle Enantiomeren, Diastereoisomeren und ihre Gemische einschließlich der Racemate. Verbindungen, in denen das Kohlenstoffatom in der -CH-Gruppe in der R-



10 Konfiguration vorliegt, werden bevorzugt.

In der Definition der allgemeinen Formel (I) umfaßt der Ausdruck Alkenylen sowohl die cis- als auch die trans-Strukturen.

Die Erfindung betrifft gemäß einer Ausführungsform die Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R², X, Y und Ar die in Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, und R⁷-NR⁵SO₂R⁸ oder -NR¹¹R¹² bedeutet.

15 In der allgemeinen Formel (I) kann die Kette X beispielsweise eine Bindung, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CH₂C=C-, -(CH₂)₂CH=CH-, -(CH₂)₂C≡C-, -CH=CHCH₂-, -CH=CH(CH₂)₂- oder -CH₂C≡CCH₂- sein. Die Kette Y kann beispielsweise eine Bindung, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH=CH-, -C=C-, -CH₂CH=CH- oder -CH₂C≡C- sein.

20 Bevorzugt beträgt die Gesamtkohlenstoffzahl in den Ketten X und Y 4 bis einschließlich 8. Verbindungen, in denen die Summe der gesamten Kohlenstoffatome in den Ketten X und Y 4, 5, 6 oder 7 beträgt, sind besonders bevorzugt.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel (I) ist jene, worin X eine C₁-C₆-Alkylkette und Y eine C₁-C₄-Alkylkette bedeuten. Besonders bevorzugte Verbindungen dieses Typs sind solche, worin X -(CH₂)₃- oder

25 -(CH₂)₄- und Y -CH₂-, -(CH₂)₂- oder -(CH₂)₃- bedeuten. In den Verbindungen der Formel (I) können R¹ und R² beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl sein mit der Ausnahme, daß, wenn einer der Substituenten R¹ und R² Propyl oder Isopropyl bedeutet, der andere Wasserstoff oder Methyl ist. Beispielsweise kann R¹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl sein. R² kann beispielsweise Wasserstoff oder Methyl sein. R¹ und R² sind jeweils bevorzugt Wasserstoff oder Methyl.

30 Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind solche, worin R¹ und R² beide Wasserstoff bedeuten oder R¹ Wasserstoff und R² C₁-C₃-Alkyl, insbesondere Methyl, sind.

Ar ist eine Phenylgruppe, substituiert durch -(CH₂)_qR [worin R C₁-C₃-Alkoxy, beispielsweise Methoxy, Di-C₁-C₄-alkylamino, z. B. Dimethylamino, Morpholino, -NHCOR⁶ (worin R⁶ für C₁-C₄-Alkyl, beispielsweise Methyl, steht) bedeutet und q 1 oder 2 ist], -(CH₂)₁R⁷ [worin R⁷-NR⁵SO₂R⁸ (worin R⁵ für Wasserstoff oder Methyl steht und R⁸ C₁-C₄-Alkyl, beispielsweise Methyl, ist), -NHCOCH₂N(R⁵)₂ (worin beide Gruppen R⁵ für C₁-C₄-Alkyl, beispielsweise Methyl, stehen), -COR⁹ (worin R⁹ für C₁-C₄-Alkoxy, beispielsweise Ethoxy, Amino, Di-C₁-C₄-alkylamino, beispielsweise Dimethylamino oder Morpholino steht), -NR¹¹R¹² (worin einer oder beide

40 Substituenten R¹¹ und R¹² C₂-C₄-Alkyl, beispielsweise Ethyl, durch Hydroxy substituiert, bedeutet und der andere Wasserstoff ist) und r Null oder 1 ist], -OCH₂COR⁹ (worin R⁹ Di-C₁-C₄-alkylamino, beispielsweise Dimethylamino, bedeutet) oder -O(CH₂)₂NR³R⁴ (worin R³ und R⁴ C₁-C₄-Alkyl, beispielsweise Methyl, sind).

Besonders wichtige erfindungsgemäß erhältliche Verbindungen sind:

45 4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzamid,
Ethyl-4-[3-[[6-[[4-amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzoat,
N-[[3-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]propyl]phenyl]methyl]-
acetamid,
50 4-[4-[5-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]pentyl]oxy]butyl]-N,N-dimethylbenzol-
acetamid,
4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzoesäure,
4-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzoyl]morpholin,
N-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]ethyl]phenyl]methan-
sulfonamid,
55 4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzolacetamid

und die physiologisch annehmbaren Salze und Solvate hiervon.

Geeignete physiologisch annehmbare Salze von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind Säureadditionssalze, die sich von anorganischen und organischen Säuren ableiten, wie die Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Maleate, Tartrate, Citrate, Benzoate, 4-Methoxybenzoate, 2- oder 4-Hydroxybenzoate, 4-Chlorbenzoate, p-Toluolsulfonate, Methansulfonate, Sulfamate, Ascorbate, Salicylate, Acetate, Fumarate, Succinate, Lactate, Glutarate, Gluconate, Tricarballylate, Hydroxynaphthalincarboxylate, beispielsweise 1-Hydroxy- oder 3-Hydroxy-2-naphthalincarboxylate, oder Oleate. Die Verbindungen können auch Salze mit geeigneten Basen bilden. Beispiele solcher Salze sind die Alkalimetall- (beispielsweise Natrium- und Kalium-) und die Erdalkalimetall- (beispielsweise Calcium- oder Magnesium-) Salze.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen besitzen eine stimulierende Wirkung auf β_2 -Adrenorezeptoren, die außerdem noch von einem besonders bevorzugten Profil ist. Die stimulierende Wirkung wurde in den isolierten Trachea von Meerschweinchen gezeigt, wo gezeigt werden konnte, daß die Verbindungen eine Relaxation der PGF 2α -induzierten Kontraktionen bewirken. Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen zeigen bei diesem Test eine besonders lange Wirkungsdauer.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden, die mit reversiblen Luftwegesperren bzw. Undurchgängigkeiten assoziiert sind, wie Asthma und chronische Bronchitis.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen sind auch nützlich für die Behandlung von entzündlichen und allergischen Hautkrankheiten, Herzschwäche durch Kongestion, Depression, vorzeitigen Wehen, Glaukom und bei der Behandlung von Zuständen, bei denen es vorteilhaft ist, die Magenazidität zu senken, insbesondere bei der gastrischen und peptischen Ulcusbildung.

Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen der Formel (I) und ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate sind somit in der Therapie oder Prophylaxe von Krankheiten, die mit reversibler Luftwegeundurchgängigkeit bei Menschen oder Tieren assoziiert sind, verwendbar.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können für die Verabreichung auf jede zweckdienliche Art zubereitet werden. Pharmazeutische Zubereitungen enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) oder eines ihrer physiologisch annehmbaren Salze oder Solvate und sind so formuliert, daß sie in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden können. Solche Zusammensetzungen bzw. Zubereitungen können für die Verwendung zusammen mit physiologisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls mit zusätzlichen medizinischen Mitteln, vorliegen.

Die Verbindungen können in einer für die Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation geeigneten Form oder für die orale, bukkale, parenterale, topische (einschließlich nasale) oder rektale Verabreichung formuliert werden. Die Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation ist bevorzugt.

Für die Verabreichung durch Inhalation werden die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen zweckdienlich in Form eines Aerosolsprays aus unter Druck stehenden Packungen unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels, wie Dichloridfluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, Kohlendioxid oder eines anderen geeigneten Gases, oder aus einem Zerstäuber abgegeben. Im Falle eines unter Druck stehenden Aerosols kann die Dosisinheit bestimmt werden, indem man ein Ventil vorsieht, welches einen abgemessenen Anteil abgibt.

Alternativ können die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen für die Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation in Form einer trockenen Pulverzusammensetzung, beispielsweise eines Pulvergemisches der Verbindung und eines geeigneten Pulvergrundstoffes, wie Lactose oder Stärke, vorliegen. Die Pulverzusammensetzung kann in Dosiseinheitsform, beispielsweise in Kapseln oder Patronen, beispielsweise aus Gelatine, oder in Blisterpackungen vorliegen, aus denen das Pulver mit Hilfe einer Inhalationsvorrichtung oder Insufflationsvorrichtung abgegeben wird.

Für die orale Verabreichung können die pharmazeutischen Zubereitungen in Form von beispielsweise Tabletten, Kapseln, Pulvern, Lösungen, Sirups oder Suspensionen vorliegen, die in an sich bekannter Weise mit annehmbaren Verdünnungs- bzw. Trägerstoffen hergestellt wurden.

Für die bukkale Verabreichung können die Zubereitungen in Form von Tabletten, Tropfen oder Lutschbonbons vorliegen, die in an sich bekannter Weise formuliert wurden.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können für die parenterale Verabreichung durch Bolusinjektion oder kontinuierliche Infusion formuliert werden. Zubereitungen für die Injektion können in Dosiseinheitsform in Ampullen vorliegen oder sie können in Behältern mit vielen Dosisinheiten mit einem zugegebenen Konservierungsmittel vorliegen. Die Zubereitungen können in solchen Formen, wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Trägern vorliegen, und sie können Formulierungshilfsmittel, wie Suspensions-, Stabilisations- und/oder Dispersionsmittel, enthalten. Alternativ kann der aktive Bestandteil in Pulverform für die Rekonstitution mit einem geeigneten Träger, beispielsweise sterilem, pyrogenfreiem Wasser, vor der Verwendung vorliegen.

Für die topische Verabreichung kann die pharmazeutische Zubereitung in Form von Salben, Lotionen oder Cremes, die in an sich bekannter Weise formuliert sind, beispielsweise einer wässrigen oder öligen Grundlage, im

allgemeinen unter Zugabe geeigneter Verdickungsmittel und/oder Lösungsmittel vorliegen. Für die nasale Anwendung kann die Zubereitung in Form eines Sprays, welcher beispielsweise als wässrige Lösung oder Suspension formuliert wurde, oder als Aerosol unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels vorliegen.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können auch zu rektalen Zubereitungen, wie als Suppositorien oder als Retentionsklistiere formuliert werden, beispielsweise als solche, die an sich bekannte Suppositorien Grundstoffe, wie Kakaobutter oder ein anderes Glycerid, enthalten.

Obwohl oben pharmazeutische Zubereitungen beschrieben sind, die für die orale, bukkale, rektale oder topische Verabreichung eingesetzt werden sollen, können diese in an sich bekannter Weise so vorliegen, daß eine kontrollierte Freigabe erfolgt.

Eine vorgeschlagene tägliche Dosierung an aktiver Verbindung für die Behandlung des Menschen beträgt 0,005 mg bis 100 mg, welche zweckdienlich in einer oder zwei Dosen verabreicht wird. Die genaue Dosis, die verwendet wird, wird natürlich von dem Alter und dem Zustand des Patienten und dem Verabreichungsweg abhängen. Somit beträgt eine geeignete Dosis für die Verabreichung durch Inhalation 0,005 mg bis 20 mg, für die orale Verabreichung 0,02 mg bis 100 mg, und für die parenterale Verabreichung 0,01 mg bis 2 mg für die Verabreichung durch Bolusinjektion und 0,01 mg bis 25 mg für die Verabreichung durch Infusion.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können nach einer Reihe von Verfahren, wie im folgenden beschrieben, hergestellt werden. In der folgenden Beschreibung der Verfahren für die Herstellung von Verbindungen der Formel (I) und Zwischenprodukten, die zu ihrer Herstellung verwendet werden können, weisen X, Y, Ar, R¹ und R², sofern nichts anderes angegeben, die bei der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen auf. Weiterhin kann irgendein Substituent in der Gruppe Ar ein Vorstufensubstituent sein, welcher nach an sich bekannten Verfahren in den gewünschten Substituenten umwandelbar ist.

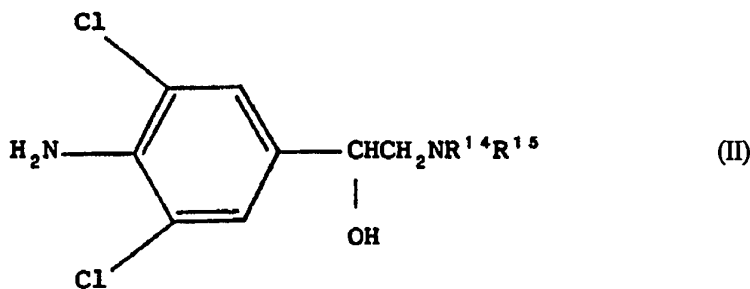
Es ist offensichtlich, daß bestimmte der im folgenden beschriebenen Reaktionen andere Gruppen im Ausgangsmaterial, welche im Endprodukt erwünscht sind, angreifen können. Dies betrifft insbesondere die beschriebenen Reduktionsverfahren, insbesondere wenn Wasserstoff und ein Katalysator verwendet werden, und wenn eine Ethylen- oder Acetylenbindung in der erfindungsgemäß erhältlichen Verbindung vorhanden sein soll. Man muß daher bei einem an sich bekannten Verfahren vorsichtig sein und entweder Reagentien verwenden, welche solche Gruppen nicht beeinflussen, oder die Reaktion als Teil einer Sequenz durchführen, bei der ihre Verwendung vermieden wird, wenn solche Gruppen im Ausgangsmaterial vorhanden sind.

Bei der Herstellung sowohl der Zwischenprodukte als auch der Endprodukte kann die letzte Stufe der Reaktion die Entfernung einer Schutzgruppe sein. Man kann an sich bekannte Schutzgruppen verwenden, wie sie beispielsweise in „Schutzgruppen in der organischen Chemie“ von Ed. J.F.W. McOmie (Plenum Press, 1973) beschrieben werden. So können Hydroxylgruppen beispielsweise mit Aralkylgruppen, wie als Benzyl-, Diphenylmethyl- oder Triphenylmethyl- oder als Tetrahydropyranylderivate, geschützt sein. Geeignete Aminoschutzgruppen sind Aralkylgruppen, wie Benzyl-, α -Methylbenzyl-, Diphenylmethyl- oder Triphenylmethyl-, und Acylgruppen, wie Acetyl-, Trichloroacetyl- oder Trifluoroacetyl-.

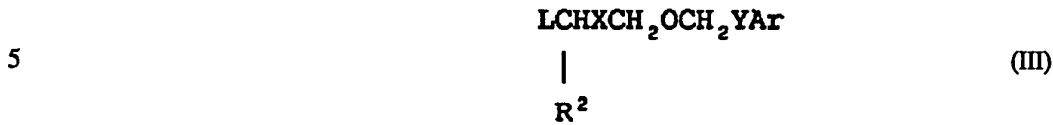
Für die Schutzgruppenabspaltung können an sich bekannte Verfahren verwendet werden. So können beispielsweise Aralkylgruppen durch Hydrogenolyse in Anwesenheit eines Metallkatalysators (beispielsweise Palladium auf Aktivkohle) entfernt werden. Tetrahydropyranylgruppen können durch Hydrolyse unter sauren Bedingungen gespalten werden. Acylgruppen können durch Hydrolyse mit einer Säure, wie einer Mineralsäure, beispielsweise Salzsäure, oder einer Base, wie Natriumhydroxid oder Kaliumcarbonat, entfernt werden, oder eine Gruppe, wie die Trichloroacetylgruppe, kann durch Reduktion beispielsweise mit Zink und Essigsäure entfernt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

(1a) für die Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R¹ Wasserstoff bedeutet, ein Amin der allgemeinen Formel

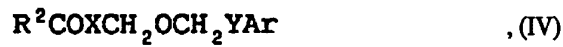


(worin R^{14} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeutet und R^{15} Wasserstoff ist) mit einem Alkylierungsmittel der Formel



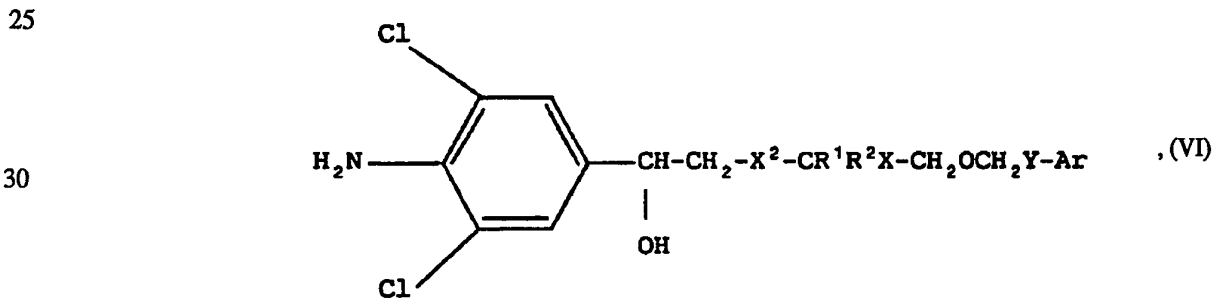
10 (worin L eine abspaltbare bzw. austretende Gruppe bedeutet und R^2 , X, Y und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben) alkyliert und gegebenenfalls anschließend irgendeine vorhandene Schutzgruppe entfernt, oder

15 (1b) für die Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R^1 Wasserstoff bedeutet, ein Amin der allgemeinen Formel (II), wie oben definiert, mit der Maßgabe, daß R^{15} Wasserstoff oder eine Gruppe bedeutet, die unter den Reaktionsbedingungen in diesen umwandelbar ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



20 (worin R^2 , X, Y und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben) in Anwesenheit eines Reduktionsmittels alkyliert und, wenn erforderlich, irgendwelche vorhandenen Schutzgruppen entfernt, oder

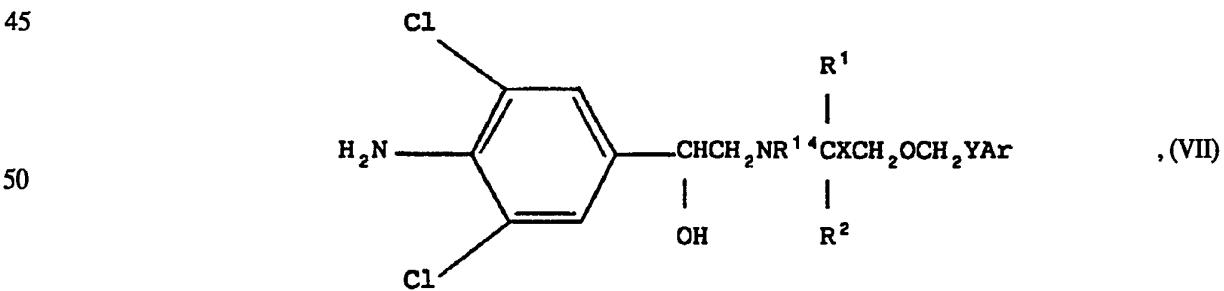
(2) ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel



35 worin $\text{X}^2-\text{CH}_2\text{NR}^{14}$ ist (worin R^{14} Wasserstoff oder eine durch Reduktion darin überführbare Schutzgruppe ist) und X, Y, Ar, R^1 und R^2 die in Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, wobei mindestens einer der Substituenten X^2 und X eine reduzierbare Gruppe bedeutet und/oder Y eine reduzierbare Gruppe bedeutet und/oder Ar eine reduzierbare Gruppe enthält, reduziert und gegebenenfalls anschließend irgendwelche vorhandenen Schutzgruppen entfernt, oder

40

(3) von einem geschützten Zwischenprodukt der Formel



55 worin R^1 , R^2 , X, Y und Ar die in Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben und R^{14} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeutet, die Schutzgruppe abspaltet, oder

(4) für die Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin Ar eine Phenylgruppe bedeutet, die durch die Gruppe $-(CH_2)_rCOR^9$ substituiert ist, wobei r die oben angegebene Bedeutung hat und R^9 Hydroxy ist, die entsprechende Verbindung der Formel (I), worin R^9 C_1 - C_4 -Alkoxy bedeutet, hydrolysiert und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer Salze in ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat hievon überführt.

Im Alkylierungsmittel (III) ist L beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, oder eine Hydrocarbylsulfonyloxygruppe, wie Methansulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxy.

Die Alkylierung gemäß (1a) wird bevorzugt in Anwesenheit eines Säurefängers, beispielsweise anorganischer Basen, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, organischer Basen, wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Pyridin, oder Alkylenoxiden, wie Ethylenoxid oder Propylenoxid, durchgeführt.

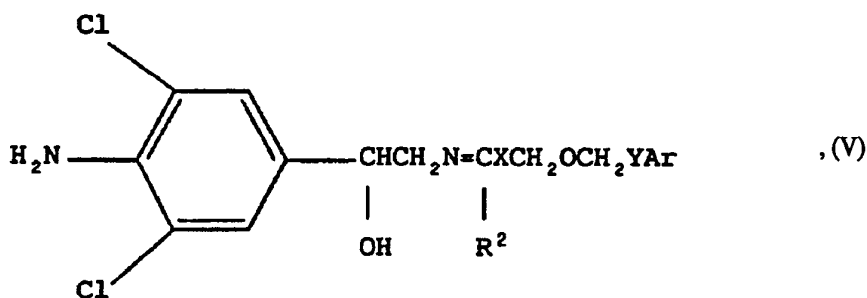
Die Reaktion wird zweckdienlich in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril oder einem Ether, beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Keton, beispielsweise Butanon oder Methylisobutylketon, einem substituierten Amid, beispielsweise Dimethylformamid, oder einem chlorierten Kohlenwasserstoff, beispielsweise Chloroform, bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels durchgeführt.

Beispiele geeigneter Gruppen R^{15} im Amin (II) bei der Alkylierung gemäß (1b), die in Wasserstoff überführbar sind, sind Arylmethylgruppen, wie Benzyl, α -Methylbenzyl und Benzhydryl.

Geeignete Reduktionsmittel für diese Alkylierung sind Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators, wie Platin, Platinoxid, Palladium, Palladiumoxid, Raney-Nickel oder Rhodium, auf einem Träger, wie Aktivkohle, unter Verwendung eines Alkohols, beispielsweise Ethanol oder Methanol, oder eines Esters, beispielsweise Ethylacetat, oder eines Ethers, beispielsweise Tetrahydrofuran, oder Wasser als Reaktionslösungsmittel oder eines Gemisches von Lösungsmitteln, beispielsweise eines Gemisches von zwei oder mehreren der soeben beschriebenen, bei normaler oder erhöhter Temperatur und normalem oder erhöhtem Druck, beispielsweise 20 bis 100 °C und 1 bis 10 bar.

Alternativ kann man als Reduktionsmittel, wenn einer oder beide der Substituenten R^{14} und R^{15} Wasserstoff bedeuten, ein Hydrid, wie Diboran oder ein Metallhydrid, wie Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, verwenden. Geeignete Lösungsmittel für die Reaktion mit diesen Reduktionsmitteln hängen von dem verwendeten Hydrid ab, sie sind jedoch Alkohole, wie Methanol oder Ethanol, oder Ether, wie Diethylether oder tert.-Butylmethylether, oder Tetrahydrofuran.

Wenn eine Verbindung der Formel (II), worin R^{14} und R^{15} beide Wasserstoff bedeuten, verwendet wird, wird das Zwischenimin der Formel (V) gebildet:



Die Reduktion des Imins unter Verwendung der oben beschriebenen Bedingungen und, sofern erforderlich, Abspaltung von irgendwelchen Schutzgruppen ergibt eine Verbindung der allgemeinen Formel (I).

Wenn ein geschütztes Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (II) verwendet werden soll, ist es besonders zweckmäßig, Wasserstoff und einen Katalysator, wie oben beschrieben, mit der Schutzgruppe R^{14} zu verwenden, welche bei diesen Reduktionsbedingungen in Wasserstoff übergeführt wird, wodurch die Durchführung einer separaten Schutzgruppenabspaltungsstufe vermieden wird. Geeignete Schutzgruppen dieses Typs sind Arylmethylgruppen, wie Benzyl, Benzhydryl und α -Methylbenzyl.

Eine geeignete reduzierbare Gruppe X^2 in der Verfahrensvariante (2) ist eine Gruppe $-CH_2NY'$ - (worin Y' eine durch katalytische Hydrierung in Wasserstoff überführbare Gruppe ist, beispielsweise eine Arylmethylgruppe, wie Benzyl, Benzhydryl oder α -Methylbenzyl) oder eine Imin-($C-CH=N$ -)Gruppe oder eine Gruppe $-CONH-$; Y bedeutet C_2 - C_4 -Alkenylen oder -Alkinylen, und Ar bedeutet Phenyl, beispielsweise substituiert durch $-(CH_2)_{q-1}CONR^3R^4$ oder $-NHCOR^{17}$ (worin $-NHCOR^{17}$ zu der Gruppe NHR^{12} reduzierbar ist).

Die Reduktion (2) kann unter Verwendung von Reduktionsmitteln durchgeführt werden, die üblicherweise für die Reduktion von Ketonen, Iminen, Amiden, geschützten Aminen, Alkenen, Alkinen und Nitrogruppen verwendet werden.

Wenn X^2 in der allgemeinen Formel (VI) eine $-CH_2NY^1$ -Gruppe oder die Gruppe $-CH=N-$ bedeutet, kann diese unter Verwendung von Wasserstoff in Anwesenheit eines Metallkatalysators, wie für das Verfahren (1b) beschrieben, zu $-CH_2NH-$ reduziert werden. Alternativ kann, wenn X^2 die Gruppe $-CH=N-$ bedeutet, diese unter Verwendung eines Reduktionsmittels, beispielsweise eines Hydrids, wie Diboran, oder eines Metallhydrids, wie Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid, Natriumborhydrid oder Aluminiumhydrid, zu einer Gruppe $-CH_2NH-$ reduziert werden. Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel, wenn geeignet, einem Alkohol, beispielsweise Methanol oder Ethanol, oder einem Ether, wie Tetrahydrofuran, oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Dichlormethan, durchgeführt werden.

Wenn Ar Phenyl substituiert durch $-(CH_2)_{q-1}CONR^3R^4$ oder $-NHCOR^{17}$ (worin R^{17} die oben angegebene Bedeutung hat) bedeutet, kann dies zu Phenyl substituiert durch $-(CH_2)_qNR^3R^4$ oder $-NHR^{12}$ unter Verwendung eines Hydrids, wie Diboran, oder eines komplexen Metallhydrids, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie einem Ether, beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether, reduziert werden.

Eine Gruppe CR^1R^2X , worin X C_2-C_6 -Alkenylen oder C_2-C_6 -Alkinylen bedeutet oder Y C_2-C_4 -Alkenylen oder C_2-C_4 -Alkinylen ist, kann unter Verwendung von Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators, wie für das Verfahren (1b) beschrieben, zu C_2-C_6 -Alkylen oder C_2-C_4 -Alkylen reduziert werden. Alternativ können, wenn X C_2-C_6 -Alkinylen oder Y C_2-C_4 -Alkinylen bedeutet, diese unter Verwendung von beispielsweise Wasserstoff und bleivergiftetem Palladium auf Calciumcarbonatkatalysator in einem Lösungsmittel, wie Pyridin, oder mit Lithiumaluminiumhydrid in einem Lösungsmittel, wie Diethylether, bei niedriger Temperatur, beispielsweise $0^\circ C$, zu C_2-C_6 -Alkenylen oder C_2-C_4 -Alkenylen reduziert werden.

Geeignete Schutzgruppen für die Verfahrensvariante (3) und Verfahren zu ihrer Entfernung wurden oben beschrieben. Beispielsweise kann R_{14} eine Aralkylgruppe, beispielsweise Benzyl, bedeuten, welche durch Hydrogenolyse in Anwesenheit eines Metallkatalysators (beispielsweise Palladium auf Aktivkohle) entfernt wird.

Die Verbindungen der Formel (I) können auch gemäß einem Verfahren hergestellt werden, das eine Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) in eine andere umfaßt.

Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel (I), worin Ar eine Phenylgruppe, substituiert durch die Gruppe $-(CH_2)_1COR^9$ bedeutet, worin R^9 Hydroxy bedeutet, durch Hydrolyse der entsprechenden Verbindung der Formel (I), worin R^9 C_1-C_4 -Alkoxy bedeutet, hergestellt werden. Die Hydrolyse kann beispielsweise unter basischen Bedingungen unter Verwendung von z. B. Natriumhydroxid durchgeführt werden.

Bei den oben beschriebenen allgemeinen Verfahren kann die erhaltene Verbindung der Formel (I) in Form eines Salzes, zweckdienlich in Form eines physiologisch annehmbaren Salzes, vorliegen. Gewünschtenfalls können solche Salze unter Anwendung an sich bekannter Verfahren in die entsprechenden freien Säuren übergeführt werden.

Die physiologisch annehmbaren Salze der Verbindung der allgemeinen Formel (I) können durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer geeigneten Säure oder Base in Anwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels, wie Acetonitril, Aceton, Chloroform, Ethylacetat, oder einem Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol, hergestellt werden.

Physiologisch annehmbare Salze können auch aus anderen Salzen einschließlich anderer physiologisch annehmbarer Salze der Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

Wenn ein spezifisches Enantiomer einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) hergestellt werden soll, kann dieses durch Aufspaltung eines entsprechenden Racemats einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) unter Verwendung an sich bekannter Verfahren hergestellt werden.

Man kann so in einem Beispiel eine geeignete optisch aktive Säure zur Salzbildung mit dem Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) verwenden. Das entstehende Gemisch aus isomeren Salzen kann beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation in die diastereoisomeren Salze getrennt werden, wobei das gewünschte Enantiomer einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Umwandlung in die entsprechende freie Base isoliert werden kann.

Alternativ können Enantiomere einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) aus den geeigneten optisch aktiven Zwischenprodukten unter Verwendung eines der im folgenden beschriebenen allgemeinen Verfahren synthetisiert werden.

Spezifische Diastereoisomere einer Verbindung der Formel (I) können nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise durch Synthese aus einem geeigneten asymmetrischen Ausgangsmaterial unter Verwendung eines der beschriebenen Verfahren oder durch Umwandlung eines Gemisches von Isomeren einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) in geeignete diastereoisomere Derivate, beispielsweise Salze, welche durch bekannte Verfahren, beispielsweise fraktionierte Kristallisation, getrennt werden können, hergestellt werden.

Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (I) für die Verwendung bei dem allgemeinen Verfahren können nach einer Reihe von Verfahren hergestellt werden, die analog sind zu denen, wie sie in der GB-PS 2 165 542A beschrieben werden.

Zwischenprodukte der Formeln (II), (III) und (IV), sind entweder bekannte Verbindungen, oder sie können nach Verfahren hergestellt werden, die analog sind zu denen, wie sie für die Herstellung der bekannten Verbindungen beschrieben wurden.

Geeignete Verfahren für die Herstellung von Zwischenprodukten der Formeln (III) und (IV) werden in den GB-Patentanmeldungen 2 140 800A, 2 159 151A, 2 165 542A und in den darin enthaltenen Beispielen beschrieben.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Die Temperaturen sind in °C angegeben. „Getrocknet“ bedeutet ein Trocknen unter Verwendung von Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat, sofern nicht anders angegeben. Die Dünnschichtchromatographie (t.l.c.) wird über SiO₂ durchgeführt, und die Flash-Säulenchromatographie (FCC) wird unter Verwendung von Silica (Merck 9385), sofern nicht anders angegeben, in einem der folgenden Lösungsmittelsysteme: A-Toluol:Ethanol:0,88 Ammoniak, B-Toluol:Ethanol:Triethylamin, C-Ethylacetat:Hexan:Triethylamin, D-Ethylacetat:Methanol:Triethylamin, E-Cyclohexan:Ethylacetat:Triethylamin, durchgeführt. Die folgenden Abkürzungen werden verwendet: THF - Tetrahydrofuran, DMF - Dimethylformamid; BTPC - Bis(triphenylphosphin)palladium-(II)-chlorid, DEA - N,N-Diisopropylethylamin.

Zwischenprodukt 1

ist 1-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-bromethanon

Zwischenprodukt 2

(Z)-N-[4-[3-[[6-[(Phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]-1-propenyl]phenyl]methansulfonamid-hydrochlorid

(Z)-N-[4-[3-[[6-Bromhexyl]oxy]-1-propenyl]phenyl]methansulfonamid (2,0 g) werden zu Benzylamin (6 ml) bei 125 °C unter Stickstoff gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 125 °C während 3 Stunden gerührt, auf Raumtemperatur gekühlt, und es werden 2N Chlorwasserstoffsäure (50 ml) und Wasser (20 ml) zugegeben. Der entstehende farblose Feststoff wird abfiltriert, nacheinander mit 2N Chlorwasserstoffsäure, Wasser und Ether gewaschen, im Vakuum bei 50 °C getrocknet, wobei man die Titelverbindung als farbloses Pulver (1,0 g), Fp. 123 bis 134 °C, erhält.

Zwischenprodukt 3

(Z)-N-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-(phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]-1-propenyl]phenyl]-methansulfonamid

Eine Suspension des Zwischenprodukts 1 (520 mg), des Zwischenprodukts 2 (850 mg) und DEA (500 mg) in THF (25 ml) wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Filtration wird das Filtrat zu einem Öl konzentriert, welches in Methanol (20 ml) gelöst, in einem Eisbad gekühlt und mit Natriumborhydrid (250 mg) behandelt wird. Die schwachgelbe Lösung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Methanol wird verdampft, und der Rückstand wird zwischen Wasser (25 ml) und Ethylacetat (25 ml) verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem roten Öl konzentriert, welches durch FCC unter Elution mit dem System E (75:25:1) gereinigt wird, wobei man die Titelverbindung als farbloses Öl (540 mg) erhält. t.l.c. (System E 75:25:1) Rf 0,09.

Zwischenprodukt 4

4-Jod-N,N-dimethylbenzolethanamin-hydrochlorid

4-Brom-N,N-dimethylbenzolethanamin-hydrochlorid (0,65 g) wird zwischen Ethylacetat (10 ml) und 8%igem Natriumbicarbonat (10 ml) verteilt. Die wäßrige Schicht wird mit Ethylacetat (10 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und konzentriert, wobei man die freie Base (0,57 g) erhält. n-Butyllithium (1,6M in Hexan, 1,72 ml) wird zu einer Lösung der freien Base (0,57 g) in THF (10 ml) bei -78 °C gegeben und das Gemisch wird unter Stickstoff während 30 min gerührt. Eine Lösung aus Jod (0,63 g) in THF (10 ml) wird tropfenweise zugegeben, und nach 10 min wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigtem Ammoniumchlorid (10 ml) abgeschreckt. Das THF wird verdampft, und der wäßrige Rückstand wird mit Ethylacetat (2 x 15 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit 10%igem Natriumthiosulfat (15 ml) und Salzlösung (15 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei man ein braunes Öl erhält. Das Öl in Ether (10 ml) und Dichlormethan (2 ml) wird mit etherischem Chlorwasserstoff behandelt, und der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet, wobei man die Titelverbindung als farblosen Feststoff (0,54 g) erhält.

Analyse

gefunden: C, 38,77; H, 4,87; N, 4,39; Cl, 11,36; J, 40,67.

C₁₀H₁₄IN.HCl

berechnet: C, 38,55; H, 4,85; N, 4,5; Cl, 11,38; J, 40,73 %.

Zwischenprodukt 5N-(4-Jodphenyl)-N-methylmethansulfonamid

Ein Gemisch aus N-(4-Jodphenyl)methansulfonamid (4,3 g), 50%igem Natriumhydroxid (25 ml), Jodmethan (5 ml), Dichlormethan (10 ml) und Tetrabutylammoniumbisulfat (0,5 g) wird heftig während 2 Stunden gerührt. Wasser (50 ml) wird zugegeben, und das Gemisch wird mit Ether (3 x 50 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem Feststoff konzentriert, welcher mit Hexan verrieben wird, wobei man die Titelverbindung als farblose Kristalle (4,1 g), Fp. 106 bis 107 °C, erhält.

Zwischenprodukt 62-(4-Jodphenoxy)-N,N-dimethylacetamid

Dimethylamin (33 % Gew./Gew. in IMS, 5,85 ml) wird tropfenweise zu einer Suspension von [(4-Jodphenoxy)acetylchlorid (9,49 g) in Triethylamin (50 ml) bei 0 °C unter Stickstoff gegeben. Die Suspension wird 2 Stunden bei 0 °C gerührt und zwischen Ethylacetat (300 ml) und 8%igem wässrigen Natriumbicarbonat (300 ml) verteilt. Die organische Schicht wird getrocknet, und das Lösungsmittel wird eingedampft, wobei ein Öl zurückbleibt, welches durch FCC unter Elution mit Diethylether gereinigt wird, wobei man die Titelverbindung als farblosen Feststoff (3,96 g), Fp. 63 bis 65 °C, erhält.

Zwischenprodukt 74-Jod-N,N-dimethylbenzolacetamid

4-Jodphenylacetylchlorid (5,15 g) wird portionsweise zu Dimethylamin (0,90 g) in Triethylamin (25 ml) bei 0 °C gegeben. Die Suspension wird bei 0 °C während 2 Stunden gerührt, und Chloroform (100 ml) wird zugegeben. Die organische Phase wird mit 8%igem wässrigen Natriumbicarbonat (50 ml) gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei man einen roten Feststoff (5,0 g) erhält, welcher durch FCC unter Elution mit Ether und anschließend mit Ethylacetat gereinigt wird, wobei man die Titelverbindung als gelben Feststoff (2,58 g), Fp. 75 bis 77 °C, erhält.

Zwischenprodukt 8N,N-Dimethyl-4-[4-[5-[(phenylmethyl)amino]pentyl]oxy]butyl]-benzolacetamid

Das Zwischenprodukt 16 (1,60 g) wird tropfenweise zu Benzylamin (3,5 ml) bei 120 °C unter Stickstoff gegeben. Die Lösung wird 3 Stunden bei 120 °C gerührt und in 0,8N wässrige Chlorwasserstoffsäure (65 ml) gegeben. Das wässrige Gemisch wird mit Ethylacetat (3 x 30 ml) extrahiert, und die vereinigten Extrakte werden mit 8%igem wässrigen Natriumbicarbonat (50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei man ein Öl (0,56 g) erhält. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Ethylacetat (2 x 50 ml) reextrahiert, getrocknet und konzentriert, wobei man ein Öl (0,92 g) erhält. Die beiden Öle werden vereinigt und durch FCC unter Elution mit Ethylacetat-Triethylamin (100:1) gereinigt, wobei man die Titelverbindung als schwachgelbes Öl (1,00 g) erhält, t.l.c. (Ethylacetat-Triethylamin 100:1), Rf 0,1.

Zwischenprodukt 9N-[[3-[3-[[6-[(Phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]-1-propinyl]phenyl]methyl]acetamid

Eine Suspension aus N-[(3-Jodphenyl)methyl]acetamid (3,91 g), N-[6-[(2-Propinyl)oxy]hexyl]benzolmethanamin (3,48 g), BTPC (100 mg) und Kupferjodid (60 mg) in Diethylamin (75 ml) wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff während 20 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Diethylether (100 ml) gegossen und filtriert. Das Filtrat wird konzentriert, wobei man ein Öl (6,62 g) erhält, welches durch FCC unter Elution mit dem System D (100:0:1 -> 100:10:1) gereinigt wird, wobei man die Titelverbindung als rotes Öl (4,60 g) erhält, t.l.c. (Ethylacetat-Triethylamin 100:1), Rf 0,12.

Die Zwischenprodukte 10 bis 13 werden auf ähnliche Weise hergestellt.

Zwischenprodukt 10N,N-Dimethyl-4-[3-[[6-[(phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]-1-propinyl]benzamid

Aus 4-Jod-N,N-dimethylbenzamid (2,5 g) und N-[6-[(2-Propinyl)oxy]hexyl]benzolmethanamin (2,23 g). FCC-Reinigung unter Elution mit Ethylacetat-Triethylamin (100:1) ergibt die Titelverbindung als oranges Öl (2,96 g), t.l.c. (Ethylacetat und einige Tropfen Triethylamin), Rf 0,15.

Zwischenprodukt 11N,N-Dimethyl-2-[4-[3-[[6-[(phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]-1-propinyl]phenoxy]acetamid

Aus dem Zwischenprodukt 6 (3,91 g) und N-[6-[(2-Propinyl)oxy]hexyl]benzolmethanamin (3,14 g). FCC-Reinigung unter Elution mit dem System C (83:17:1) ergibt das Produkt (3,87 g), welches wie zuvor beschrieben erneut auf die Säule gegeben wurde, wobei Ethylacetat-Triethylamin (100:1) als Eluierungsmittel verwendet wurde,

und wobei man die Titelverbindung als oranges Öl (1,44 g), t.l.c. (Ethylacetat + einige Tropfen Triethylamin), Rf 0,3, erhält.

Zwischenprodukt 12

5 N-Methyl-N-[4-[3-[[6-[(phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]-1-propinyl]phenyl]methansulfonamid

Aus dem Zwischenprodukt 5 (1,8 g) und N-[6-[(2-Propinyl)oxy]hexyl]benzolmethanamin (1,5 g), ausgenommen, daß Triethylamin/THF (1:1, 50 ml) anstelle von Diethylamin verwendet wird. Die FCC-Reinigung unter Elution mit dem System B (95:5:1) ergibt die Titelverbindung als oranges Öl (2,0 g), t.l.c. (System B 95:5:1), Rf 0,13.

10 Zwischenprodukt 13

4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-(phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]-1-propinyl]-benzamid

15 Aus dem Zwischenprodukt 24 (550 mg) und 4-Jodbenzamid (250 mg), ausgenommen, daß Diethylamin/THF (4:1, 10 ml) anstelle von Diethylamin verwendet wurde und die Zugabe des Reaktionsgemisches zu dem Ether und die anschließende Filtration weggelassen wurde. Die FCC-Reinigung des konzentrierten Reaktionsgemisches unter Elution mit dem System B (90:10:1) ergibt die Titelverbindung als schwachgelbes Öl (540 mg), t.l.c. (System B 90:10:1), Rf 0,35.

Zwischenprodukt 14

20 N-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-(phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]-1-propinyl]phenyl]-2-(dimethylamino)acetamid

25 Eine Suspension des Zwischenprodukts 24 (1,0 g), 2-(Dimethylamino)-N-(4-jodphenyl)acetamid (680 mg), Dicyclohexylamin (450 mg), BTPC (50 mg) und Kupfer(I)jodid (10 mg) in Acetonitril (15 ml) wird unter Stickstoff während 3 Stunden gerührt. Ether (25 ml) wird zugegeben, der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird verdampft und der Rückstand wird durch FCC unter Elution mit dem System C (50:50:1) gereinigt, wobei man die Titelverbindung als gelbes Öl (800 mg), t.l.c. (System A 80:20:2), Rf 0,53, erhält.

Zwischenprodukt 15

30 4-[4-[3-[[6-[(Phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]-1-propinyl]-benzoyl]morpholin

4-(4-Jodbenzoyl)morpholin (4,0 g) und N-[6-[(2-Propinyl)oxy]hexyl]benzolmethanamin (3,09 g) werden entsprechend dem Verfahren, wie für das Zwischenprodukt 14 beschrieben, umgesetzt. Die FCC-Reinigung unter Elution mit Ethylacetat-Triethylamin (100:1) ergibt die Titelverbindung als gelbes Öl (2,21 g), t.l.c. (Ethylacetat-Triethylamin 100:1), Rf. 0,2.

35 Zwischenprodukt 16

4-[4-[(5-Brompentyloxy)butyl]-N,N-dimethylbenzenacetamid

40 Ein Gemisch aus dem Zwischenprodukt 7 (2,50 g), 1-Brom-5-(3-butinyloxy)pentan (1,90 g), Dicyclohexylamin (1,73 g), BTPC (50 mg) und Kupferjodid (10 mg) wird in Acetonitril (30 ml) unter Stickstoff während 2 Stunden gerührt. Ether (80 ml) wird zugegeben, das Gemisch wird filtriert, das Filtrat wird konzentriert, und der Rückstand wird in Ethanol (100 ml) mit Aktivkohle am Rückfluß erhitzt und filtriert (Hyflo). Die Lösung wird über 10%igem Palladium auf Aktivkohle (50%ige Paste in Wasser, 1,0 g) während 48 Stunden filtriert (Hyflo) und konzentriert, wobei man einen Rückstand erhält, welcher durch FCC unter Elution mit Ether-Ethylacetat (100:0 -> 80:20) gereinigt wurde, wobei man die Titelverbindung als gelbes Öl (1,62 g), t.l.c. (Ether), Rf 0,12, erhält.

45 Zwischenprodukt 17

(Z)-N-[[3-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxy-ethyl]-(phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]-1-propenyl]phenyl]methyl]acetamid

50 Eine Lösung des Zwischenprodukts 1 (1,44 g), des Zwischenprodukts 9 (2,0 g) und DEA (660 mg) in THF (20 ml) wird 20 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff stengelassen. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, und das Filtrat wird konzentriert, wobei man ein Öl erhält, welches in Methanol (20 ml) gelöst wird, in einem Eisbad gekühlt wird und portionsweise mit Natriumborhydrid (750 mg) behandelt wird. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff während 2 Stunden gerührt und konzentriert, wobei man ein Öl erhält, zu dem man Wasser (100 ml) zugibt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat (3x50 ml) extrahiert, und die vereinigten Extrakte werden mit Wasser (50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei man ein Öl erhält, welches durch FCC unter Elution mit dem System B (95:5:1) gereinigt wird, wobei man die Titelverbindung als gelbes Öl (1,51 g), t.l.c. (System B 95:5:1), Rf 0,13, erhält.

55 Die Zwischenprodukte 18 bis 24 werden auf ähnliche Weise hergestellt.

Zwischenprodukt 18

4-[4-[5-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-(phenylmethyl)amino]pentyloxy]butyl]-N,N-dimethylbenzolacetamid

Aus dem Zwischenprodukt 1 (690 mg) und dem Zwischenprodukt 8 (1,01 g). Die Natriumborhydrid-Methanol-Reaktion wird während 24 Stunden durchgeführt. Die FCC-Reinigung unter Elution mit dem System C (50:50:1) ergibt die Titelverbindung als gelbes Öl (1,12 g), t.l.c. (Ethylacetat-Hexan (1:1) + einiger Tropfen Trimethylamin), Rf 0,1.

Zwischenprodukt 19

(Z)-2-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxy-ethyl]-(phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]-1-propenyl]phenoxy]-N,N-dimethylacetamid

Aus dem Zwischenprodukt 1 (951 mg) und dem Zwischenprodukt 11 (1,42 g). FCC-Reinigung unter Elution mit dem System B (97:3:1) ergibt die Titelverbindung als gelbes Öl (1,11 g), t.l.c. (System B 95:5:1), Rf 0,31.

Zwischenprodukt 20

N-[4-[2-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-(phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]ethyl]phenyl]-methansulfonamid

Aus dem Zwischenprodukt 1 (0,7 g) und N-[4-[2-[[6-[(Phenylmethyl)amino] hexyl]oxy]ethyl]phenyl]methansulfonamid (1 g). FCC-Reinigung unter Elution mit dem System B (98:2:1) ergibt die Titelverbindung als gelbes Öl (1,2 g), t.l.c. (System A 80:20:1), Rf 0,47.

Zwischenprodukt 21

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-(phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]-1-propinyl]phenyl]-N-methylmethansulfonamid

Aus dem Zwischenprodukt 1 (660 mg) und dem Zwischenprodukt 12 (1,0 g). Die Natriumborhydrid-Methanol-Reaktion wird während 18 Stunden weitergeführt. Die FCC-Reinigung unter Elution mit dem System C (33:66:1 -> 50:50:1) ergibt die Titelverbindung als schwachgelbes Öl (320 mg), t.l.c. (Hexan-Ether-Triethylamin 50:50:1), Rf 0,04.

Zwischenprodukt 22

(Z)-4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-(phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]-1-propenyl]-N,N-dimethylbenzamid

Aus dem Zwischenprodukt 1 (1,0 g) und dem Zwischenprodukt 10 (1,39 g). Die FCC-Reinigung unter Elution mit dem System B (97:3:1) ergibt die Titelverbindung als gelbes Öl (0,93 g), t.l.c. (System B 95:5:1), Rf 0,3.

Zwischenprodukt 23

4-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-(phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]-1-propinyl]benzoyl]morpholin

Aus dem Zwischenprodukt 1 (1,0 g) und dem Zwischenprodukt 15 (1,53 g). Die Natriumborhydrid-Methanol-Reaktion wird während 60 Stunden fortgeführt. Die FCC-Reinigung unter Elution mit dem System B (97:3:1) ergibt die Titelverbindung als oranges Öl (1,54 g), t.l.c. (System B 95:5:1), Rf 0,25.

Zwischenprodukt 24

4-Amino-3,5-dichlor- α -[[phenylmethyl][6-[(2-propinyl)oxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol

Aus dem Zwischenprodukt 1 (1,0 g) und N-[6-[(2-Propinyl)oxy]-hexyl]benzylmethanamin (870 mg), wobei die erste Stufe der Reaktion während nur 25 min durchgeführt wird. Die FCC-Reinigung unter Elution mit dem System C (20:80:1) ergibt die Titelverbindung als farbloses Öl (1,27 g), t.l.c. (System C 20:80:1), Rf 0,33.

Zwischenprodukt 25

N,N-Bis[2-(phenylmethoxy)ethyl]4-jodbenzenamin

Ein Gemisch aus 2,2'-(4-Jodphenylimin)bis-ethanol (2 g), Benzylbromid (2,3 g), Tetra-n-butylammoniumbisulfat (0,4 g) und 50%igem Natriumhydroxid (20 ml) wird heftig während 5 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser (20 ml) verdünnt, mit Ethylacetat (2 x 20 ml) extrahiert, und die vereinigten Extrakte werden nacheinander mit Wasser (50 ml) und Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Reinigung mittels FCC und die Elution mit Hexan-Ether (19:1 -> 9:1) ergibt die Titelverbindung als schwachgelbes Öl (2,1 g), t.l.c. (Hexan-Ether 1:1), Rf 0,7.

Zwischenprodukt 26

4-Amino-3,5-dichlor- α -[[[6-[[3-[4-bis[2-(phenylmethoxy)ethyl]amino]phenyl]-2-propinyl]oxy]hexyl](phenylmethyl)amino]methyl]benzolmethanol

5 Eine Lösung des Zwischenprodukts 24 (1,9 g), Zwischenprodukt 25 (1,75 g), BTPC (90 mg) und Kupfer(I)jodid (9 mg) in Dimethylamin/Tetrahydrofuran (4:1,30 ml) wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff während 2 Tagen gerührt. Das Lösungsmittel wird verdampft, und der Rückstand wird durch FCC unter Elution mit dem System C (20:80:1 -> 30:70:1) gereinigt, wobei man die Titelverbindung als oranges Öl (1,75 g), t.l.c. (System C 20:80:1), Rf 0,17, erhält.

10 Zwischenprodukt 27

4-Amino-3,5-dichlor- α -[[[6-[[3-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]-phenyl]2-propinyl]oxy]hexyl](phenylmethyl)amino]methyl]benzolmethanol

15 Eine Lösung von 2-(4-Jodphenoxy)-N,N-dimethylethanamin (1,57 g), Zwischenprodukt 24 (2,94 g), BTPC (100 mg) und Kupferjodid (10 mg) in Diethylamin (30 ml) und Acetonitril (10 ml) wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff während 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft, und der Rückstand wird durch FCC unter Elution mit dem System B (95:5:1) gereinigt, wobei man die Titelverbindung als rotes Öl (3,57 g), t.l.c. (System B 95:5:1), Rf 0,26, erhält.

20 Beispiel 1

4-[3-[[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-amino]hexyl]oxy]propyl]benzamid

25 Das Zwischenprodukt 13 (1,3 g) wird über 10%igem Palladiumoxid auf Kohlenstoff (50%ige wäßrige Paste, 280 mg) und Ethanol (15 ml), welches Chlorwasserstoffsäure enthält, (konz. HCl/EtOH, 1:9 V/V, 2 ml) hydriert. Der Katalysator wird durch Filtration durch Hyflo entfernt, das Lösungsmittel wird verdampft, und der Rückstand wird zwischen 8%igem Natriumbicarbonat (25 ml) und Ethylacetat (25 ml) verteilt. Die wäßrige Schicht wird mit Ethylacetat (25 ml) reextrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte werden mit 8%igem Natriumbicarbonat und Salzlösung gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei man einen Semifeststoff erhält, welcher mit Ether/Ethylacetat (~ 4:1) verrieben wird, wobei man die Titelverbindung als fast farblosen Feststoff (240 mg, 22 %), Fp. 91 bis 94 °C, t.l.c. (System A 80:20:2), Rf 0,25, erhält.

Die Beispiele 2 bis 9 werden auf ähnliche Weise durchgeführt.

30 Beispiel 2

N-[4-[3-[[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]propyl]phenyl]-methansulfonamid

35 Aus dem Zwischenprodukt 3 (500 mg). Beim Eindampfen der Ethylacetatextrakte erhält man ein Öl, welches durch FCC unter Elution mit dem System B (95:5:1) gereinigt wird. Anschließend wird mit trockenem Ether verrieben, wobei man die Titelverbindung als farbloses Pulver (100 mg), Fp. 62 bis 64 °C, erhält.

Analyse

gefunden

C, 54,82; H, 7,26; N, 7,36.

40 $C_{24}H_{35}Cl_2N_3O_4S \cdot 0,35C_4H_{10}O$

berechnet

C, 54,63; H, 6,95; N, 7,52 %.

45 Beispiel 3

Ethyl-4-[3-[[[2-(4-amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-amino]hexyl]oxy]propyl]benzoat

50 Aus Ethyl-4-[3-[[[2-(4-amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl](phenylmethyl)amino]hexyl]oxy]-1-propinyl]benzoat (500 mg) unter Verwendung von vorreduziertem 10%igem Palladium auf Aktivkohle (50%ige Paste in Wasser, 60 mg) als Katalysator für die Hydrierung. Der Rückstand, welcher durch Eindampfen des Ethylacetatextrakts erhalten wird, wird durch FCC unter Elution mit dem System C (50:50:1) gereinigt, wobei man die Titelverbindung als farblosen Feststoff (97 mg), Fp. 66 bis 68 °C, t.l.c. (System C 50:50:1), Rf 0,05, erhält.

55 Beispiel 4

N-[4-[3-[[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-amino]hexyl]oxy]propyl]phenyl]-2-(dimethylamino)acetamid-(E)-butendioat(salz) (1:1)

Aus dem Zwischenprodukt 14 (750 mg) unter Verwendung von vorreduziertem 10%igem Palladiumoxid auf Kohlenstoff (50%ige wässrige Paste, 170 mg) als Katalysator für die Hydrierung, in 10 ml Ethanol, enthaltend Chlorwasserstoffsäure. (konz. HCl/EtOH, 1:9, V/V, 2,2 ml). Das gelbe Öl (520 mg), das man nach der Konzentrierung

AT 395 972 B

der Ethylacetatextrakte erhält, wird in Methanol (5 ml) gelöst und mit einer Lösung von Fumarsäure (120 mg) in Methanol (2 ml) behandelt. Das Methanol wird eingedampft, und der Rückstand wird mit Ether verrieben, wobei man einen gelben Feststoff (610 mg) erhält, welcher aus Isopropanol (15 ml) umkristallisiert wird, wobei man die Titelverbindung als farblosen Feststoff (100 mg), Fp. 106 bis 110 °C, erhält.

5

| | | | | |
|--|-----------|----------|----------|--------------|
| Analyse | | | | |
| gefunden | C, 56,32; | H, 6,97; | N, 7,94; | Cl, 11,32. |
| $C_{27}H_{40}Cl_2N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4$ | | | | |
| berechnet | C, 56,79; | H, 6,76; | N, 8,55; | Cl, 10,82 %. |

10

Beispiel 5

4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-amino]hexyl]oxy]propyl]-N,N-dimethylbenzamid-(E)-butendioat(salz) (2:1)

15

Aus dem Zwischenprodukt 22 (0,82 g) unter Verwendung von vorreduziertem 10%igem Palladium auf Aktivkohle (50 % wäßrige Paste, 100 mg) als Katalysator für die Hydrierung. Eindampfen der Ethylacetatextrakte ergab ein Öl, das durch FCC-Eluierung mit dem System B (95:5:1) gereinigt wurde, wobei man ein Öl erhält. Das Öl (0,42 g) in Methanol (2 ml) wird mit (E)-Butendicarbonsäure (47,6 mg) in Methanol (2 ml) behandelt, und die Lösung wird konzentriert. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, wobei man die Titelverbindung als farblosen Feststoff (0,47 g), Fp. 107 bis 109 °C, erhält.

20

| | | | | |
|---|----------|---------|---------|-------------|
| Analyse | | | | |
| gefunden | C, 59,0; | H, 7,2; | N, 7,2; | Cl, 12,6. |
| $C_{26}H_{37}Cl_2N_3O_3 \cdot 0,5C_4H_4O_4$ | | | | |
| berechnet | C, 59,2; | H, 6,9; | N, 7,4; | Cl, 12,5 %. |

25

Beispiel 6

4-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzoyl]morpholin

30

Aus dem Zwischenprodukt 23 (0,70 g) unter Verwendung von vorreduziertem 10%igem Palladium auf Aktivkohle (50%ige wäßrige Paste, 80 mg) als Katalysator für die Hydrierung. Die Verdampfung des Ethylacetatextrakts ergibt ein Öl, welches durch FCC-Eluierung mit dem System B (95:5:1) gereinigt wird, wobei man die Titelverbindung als gelbes Öl (391 mg) erhält. Eine Lösung der Titelverbindung (390 mg) in Methanol (2 ml) wird mit (E)-Butendicarbonsäure (41,1 mg) in Methanol (2 ml) behandelt, und das Lösungsmittel wird verdampft, wobei man ein Öl erhält, welches beim Verreiben mit Diethylether das (E)-Butendioatsalz (2:1) der Titelverbindung als farblosen Feststoff (40 mg), Fp. 114 bis 116 °C, ergibt.

35

| | | | | |
|--|----------|---------|---------|-------------|
| Analyse | | | | |
| gefunden | C, 58,7; | H, 6,0; | N, 6,7; | Cl, 11,9. |
| $(C_{28}H_{39}Cl_2N_3O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ | | | | |
| berechnet | C, 59,0; | H, 6,8; | N, 6,9; | Cl, 11,6 %. |

40

Beispiel 7

N-[[3-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]propyl]phenyl]-methyl]acetamid

45

Aus dem Zwischenprodukt 17 (1,40 g) unter Verwendung von vorreduziertem 10%igem Palladium auf Aktivkohle (50%ige wäßrige Paste, 170 mg) als Katalysator für die Hydrierung. Der Feststoff, welcher aus den Ethylacetatextrakten erhalten wird, wird mit Diethylether verrieben, wobei man die Titelverbindung als farblosen Feststoff (0,76 g), Fp. 91 bis 94 °C, t.l.c. (System A 80:20:2), Rf 0,45, erhält.

50

| | | | | |
|--------------------------|----------|---------|---------|-------------|
| Analyse | | | | |
| gefunden | C, 60,7; | H, 7,5; | N, 7,9; | Cl, 13,8. |
| $C_{26}H_{37}Cl_2N_3O_3$ | | | | |
| berechnet | C, 61,2; | H, 7,3; | N, 8,2; | Cl, 13,9 %. |

55

Beispiel 8

2-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]propyl]phenoxy]-N,N-dimethylacetamid-(E)-butendioat(salz) (2:1)

Aus dem Zwischenprodukt 19 (0,99 g) unter Verwendung von vorreduziertem 10%igem Palladium auf

Aktivkohle (50%ige wäßrige Paste, 115 mg) als Katalysator für die Hydrierung. Die Konzentration des Ethylacetatextrakts ergibt ein Öl. Das Öl (0,70 g) in Methanol (2 ml) wird mit (E)-Butendicarbonsäure (75,5 mg) in Methanol (2 ml) behandelt, und die Lösung wird konzentriert. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, wobei man die Titelverbindung als chamoisfarbenen Feststoff erhält (0,63 g), Fp. 116 bis 118 °C, t.l.c. (System B 95:5:1), Rf 0,17.

Beispiel 9

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]propyl]phenyl]-N-methylmethansulfonamid-hydrochlorid

Aus dem Zwischenprodukt 21 (250 mg) unter Verwendung von vorreduziertem 10%igem Palladiumoxid auf Kohlenstoff (50%ige wäßrige Paste, 50 mg) als Katalysator für die Hydrierung. Die Konzentrierung des Ethylacetatextrakts ergibt ein Öl, welches durch FCC unter Eluierung mit dem System B (99:1:1 -> 95:5:11) gereinigt wird, wobei man ein gelbes Öl (130 mg) erhält. Das Öl in Ether (5 ml) wird mit etherischem Chlorwasserstoff behandelt, und das entstehende Öl wird mit trockenem Ether verrieben, wobei man die Titelverbindung als gelben Feststoff (90 mg) erhält, t.l.c. (System B 95:5:1), Rf 0,56.

Analyse

gefunden C, 51,14; H, 7,02; N, 6,87; Cl, 17,82; S, 5,00.

$C_{25}H_{37}Cl_2N_3O_4S.HCl$

berechnet C, 51,50; H, 6,57; N, 7,21; Cl, 18,24; S, 5,50 %.

Beispiel 10

4-Amino-3,5-dichlor- α -[[[6-[3-[4-[2-(dimethylamino)ethyl]phenyl]propoxy]hexyl]amino]methyl]benzolphanol

Eine Lösung des Zwischenprodukts 4 als freie Base (1,54 g), Zwischenprodukt 24 (2,94 g), BTPC (100 mg) und Kupfer(I)jodid (10 mg) in Diethylamin (30 ml) und Acetonitril (10 ml) wird unter Stickstoff während 18 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, wobei man ein braunes Öl erhält, welches durch FCC unter Eluierung mit dem System B (95:5:1) gereinigt wird, wobei man ein gelbes Öl (2,4 g) erhält. Das Öl (2,3 g) wird über 10%igem Palladiumoxid auf Kohlenstoff (50%ige wäßrige Paste, 500 mg) in Ethanol (20 ml), welches Chlorwasserstoffsäure enthält (konz. HCl/EtOH; 1:9 V/V, 6,9 ml) hydriert. Der Katalysator wird durch Filtration über Hyflo entfernt, das Ethanol wird verdampft, und der Rückstand wird zwischen 8%igem Natriumbicarbonat (20 ml) und Ethylacetat (20 ml) verteilt. Die wäßrige Schicht wird mit Ethylacetat (20 ml) reextrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumbicarbonat (20 ml) und Salzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei man ein gelbes Öl erhält. Das Öl wird durch FCC unter Eluierung mit dem System B (98:2:1) gereinigt, wobei man ein schwachgelbes Öl (1,2 g) erhält, welches mit Hexan verrieben wird, wobei man die Titelverbindung als farblosen Feststoff (1,1 g) erhält, Fp. 41,5 bis 43,5 °C.

Analyse

gefunden C, 63,23; H, 8,37; N, 8,10; Cl, 13,69.

$C_{27}H_{40}Cl_2N_3O_2$

berechnet C, 63,64; H, 7,91; N, 8,25; Cl, 13,92 %.

Beispiel 11

4-[4-[5-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]pentyloxy]butyl]-N,N-dimethylbenzolphacetamid
Das Zwischenprodukt 18 (1,00 g) in Ethanol (20 ml), welches Chlorwasserstoffsäure enthält (konz. HCl/EtOH, 1:9 V/V, 1,48 ml) wird über vorreduziertem 10%igem Palladium auf Aktivkohle (150 mg, 50%ige Paste in Wasser) hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert (Hyflo), und das Filtrat wird konzentriert. Der Rückstand wird zwischen Ethylacetat (100 ml) und 8%igem wäßrigen Natriumbicarbonat (2 x 50 ml) verteilt. Die getrocknete organische Schicht wird konzentriert, und das zurückbleibende Öl wird durch FCC unter Eluierung mit dem System D (100:0:1 -> 90:10:1) gereinigt, wobei man die Titelverbindung als gelbes Öl (0,69 g) erhält. Die Titelverbindung (469 mg) in Methanol (2 ml) wird mit (E)-Butendicarbonsäure (51,9 mg) in Methanol (2 ml) behandelt. Die Lösung wird konzentriert, wobei man ein Öl erhält, welches mit Diethylether verrieben wird, wobei man das (E)-Butendioatsalz (2:1) der Titelverbindung (407 mg) erhält, Fp. 107 bis 110 °C.

Analyse

gefunden C, 59,9; H, 7,4; N, 7,0; Cl, 12,0.

$C_{27}H_{39}Cl_2N_3O_3 \cdot 0,5C_4H_4O_4$

berechnet C, 59,8; H, 7,1; N, 7,2; Cl, 12,2 %.

Beispiel 12

N-[4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]ethyl]phenyl]methansulfonamid

Das Zwischenprodukt 20 (1,2 g) wird wie in Beispiel 11 beschrieben unter Verwendung von vorreduziertem 10%igem Palladiumoxid auf Kohlenstoff (50%ige wäßrige Paste, 150 mg) als Katalysator hydriert. Das Verdampfen des Ethylacetatextrakts ergibt ein gelbes Öl, welches durch FCC-Eluierung mit dem System B (92:8:1) gereinigt wird, wobei man ein schwachgelbes Öl erhält, welches beim Verreiben mit Ether die Titelverbindung als farblosen Feststoff (445 mg), Fp. 62 bis 65 °C, ergibt.

Analyse

gefunden

C, 52,94; H, 6,40; N, 7,79; Cl, 13,96; S, 6,17.

C₂₃H₃₃Cl₂N₃O₄S

berechnet

C, 53,28; H, 6,42; N, 8,10; Cl, 13,68; S, 6,18 %.

Beispiel 13

4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzolacetamid

4-[3-[[6-(6-Bromhexyl)oxy]propyl]benzolacetamid (950 mg) wird zu einer gerührten Lösung aus 4-Amino- α -(aminomethyl)-3,5-dichlorbenzoldimethanol (900 mg) und DEA (650 mg) in DMF (10 ml) bei 100 °C unter Stickstoff gegeben. Nach 1 Stunde wird das Lösungsmittel verdampft, und der Rückstand wird zwischen 8%igem Natriumbicarbonat (20 ml) und Ethylacetat (20 ml) verteilt. Die organische Schicht wird mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei man einen gelben Feststoff erhält, welcher mit Ether verrieben wird, wobei man die Titelverbindung als fast farbloses Pulver (510 mg) erhält, Fp. 104 bis 106 °C.

Analyse

gefunden

C, 60,58; H, 7,35; N, 8,11; Cl, 13,83.

C₂₅H₃₅Cl₂N₃O₃

berechnet

C, 60,48; H, 7,11; N, 8,46; Cl, 14,28 %.

Beispiel 14

4-Amino-3,5-dichlor- α -[[[6-[3-[4-(methoxymethyl)phenyl]propoxy]hexyl]amino]methyl]benzoldimethanol-(E)-butendioat(2:1)-(salz)

1-[3-[[6-(6-Bromhexyl)oxy]propyl]4-(methoxymethyl)benzol (1,0 g) und 4-Amino- α -(aminomethyl)-3,5-dichlorbenzoldimethanol (1,0 g) werden entsprechend dem Verfahren von Beispiel 13 umgesetzt. Die Konzentrierung des Ethylacetatextrakts ergibt ein Öl, welches durch FCC-Eluierung mit dem System B (90:10:1) gereinigt wird, wobei man ein gelbes Öl (620 mg) erhält. Das Öl wird in Isopropanol (5 ml) mit einer heißen Lösung von Fumarsäure (20 mg) in Isopropanol (2 ml) behandelt, und nach 1 Stunde wird das Zweiphasensystem heftig gerührt, wobei ein schwachgelber Niederschlag zurückbleibt, welcher abfiltriert wird, im Vakuum getrocknet wird, wobei man die Titelverbindung als schwachgelbes Pulver (550 mg), Fp. 110 bis 112 °C, t.l.c. (System A 80:20:2), Rf 0,43, erhält.

Analyse

gefunden

C, 59,33; H, 6,87; N, 4,88; Cl, 13,31.

C₂₅H₃₆Cl₂N₂O₃·0,5C₄H₄O₄

berechnet

C, 59,89; H, 7,07; N, 5,17; Cl, 13,09 %.

Beispiel 15

4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzoesäure

Das Produkt entsprechend Beispiel 3 (600 mg) in Ethanol (8 ml) wird mit 2N Natriumhydroxid (4 ml) behandelt und am Rückfluß 1 Stunde gerührt. Das Ethanol wird abgedampft, Wasser (20 ml) wird zu dem Rückstand zugegeben, und das Gemisch wird unter Verwendung von 2N Chlorwasserstoffsäure neutralisiert. Ethylacetat (25 ml) wird zugegeben, und das Zweiphasengemisch wird heftig während 10 min gerührt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und getrocknet, wobei man einen cremefarbenen Feststoff (450 mg) erhält, welcher mit warmem Methanol (10 ml) verrieben wird. Anschließend wird filtriert, wobei man die Titelverbindung als farbloses Pulver (290 mg), Fp. 190 bis 191 °C, erhält.

Analyse

gefunden

C, 59,22; H, 6,82; N, 5,62; Cl, 14,40.

C₂₄H₃₂Cl₂N₂O₄

berechnet

C, 59,63; H, 6,67; N, 5,79; Cl, 14,67 %.

Beispiel 16

4-Amino-3,5-dichlor- α -[[[6-[3-[4-[(4-morpholinyl)methyl]phenyl]propoxy]hexyl]amino]methyl]-benzolzolmethanol

Das Produkt gemäß Beispiel 6 (0,67 g) in Benzol (10 ml) wird tropfenweise zu Lithiumaluminiumhydrid (300 mg) in trockenem Diethylether (15 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben. Die Suspension wird während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, und bei der Behandlung mit Wasser (0,3 ml), 2N wäßrigem Natriumhydroxid (0,6 ml) und Wasser (0,6 ml) erhält man einen Niederschlag, welcher abfiltriert wird (Hyflo). Das Filtrat wird konzentriert, wobei man ein Öl erhält, welches durch FCC-Eluierung mit dem System B (95:5:1) gereinigt wird, wobei man die Titelverbindung als farblosen Feststoff (318 mg), Fp. 57 bis 59 °C, t.l.c. (System B 95:5:1), Rf 0,22, erhält.

Beispiel 17

4-Amino-3,5-dichlor- α -[[[6-[3-[4-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]phenyl]propoxy]hexyl]amino]methyl]-benzolzolmethanol-(E)-butendioat(2:3)-(salz)

Das Produkt entsprechend Beispiel 4 als freie Base (440 mg) wird mit Lithiumaluminiumhydrid (420 mg) entsprechend dem Verfahren von Beispiel 16 behandelt. Nach 7 Tagen werden nacheinander Wasser (1 ml), 2N wäßriges Natriumhydroxid (2 ml) und Wasser (1 ml) zugegeben, der Niederschlag wird durch Filtration über Hyflo entfernt, und der Ether wird eingedampft, wobei ein braunes Öl zurückbleibt. Eine Lösung des Öls (320 mg) und Fumarsäure (78 mg) in Methanol (3 ml) wird zu einem Öl konzentriert, welches mit Ether verrieben wird, wobei man die Titelverbindung als braunen Feststoff (230 mg) erhält, Fp. 41 bis 45 °C.

| | | | | |
|---|-----------|----------|----------|--------------|
| Analyse | | | | |
| gefunden | C, 56,59; | H, 7,35; | N, 7,30; | Cl, 9,61. |
| $C_{27}H_{42}Cl_2N_4O_2 \cdot 1,5C_4H_4O_4$ | | | | |
| berechnet | C, 56,66; | H, 6,91; | N, 8,01; | Cl, 10,13 %. |

Die Beispiele 18 und 19 werden entsprechend dem Verfahren von Beispiel 1 durchgeführt:

Beispiel 18

4-Amino-3,5-dichlor- α -[[[6-[3-[4-[bis(2-hydroxyethyl)amino]phenyl]propoxy]hexyl]amino]-methyl]benzolzolmethanol

Aus dem Zwischenprodukt 26 (402 mg) unter Verwendung von vorreduziertem 10%igen Palladiumoxid auf Kohlenstoff (50%ige wässrige Paste, 80 mg) als Katalysator für die Hydrierung, in 5 ml Ethanol, enthaltend Chlorwasserstoffsäure (konz. HCl/EtOH 1:9 V/V, 0,9 ml). Verdampfen der Ethylacetatextrakte ergibt ein braunes Öl, welches durch FCC unter Eluierung mit dem System B (95:5:1 -> 80:20:1) gereinigt wird, wobei man die Titelverbindung als schwachgelbes Öl (85 mg), t.l.c. (System A 80:20:2), Rf 0,33, erhält. δ (CDCl₃) 1,2 bis 1,63 und 1,84 (-CH₂-); 3,4 (-OCH₂-); 3,54 und 3,81, 8H, (-CH₂CH₂OH)₂; 6,62 und 7,04, 4H, (CH des Phenylrings); 7,17, 2H (CH des Dichloranilinrings).

Beispiel 19

4-Amino-3,5-dichlor- α -[[[6-[3-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]propoxy]hexyl]amino]-methyl]benzolzolmethanol

Aus dem Zwischenprodukt 27 (3,42 g) unter Verwendung von vorreduziertem 10%igem Palladium auf Aktivkohle (50%ige Paste in Wasser, 750 mg) als Katalysator für die Hydrierung in Ethanol (30 ml), welches Chlorwasserstoffsäure enthält (konz. HCl/EtOH 1:9 V/V, 10,1 ml). Das bei der Verdampfung der Ethylacetatextrakte erhaltene Öl wird durch FCC unter Eluierung mit dem System A (80:20:2) und anschließender FCC-Chromatographie der unreinen Fraktionen unter Eluierung mit dem System B (95:5:1) gereinigt. Die vereinigten Öle (493 mg) in Methanol (5 ml) werden mit (E)-Butendicarbonsäure (109 mg) in Methanol (5 ml) behandelt. Die Lösung wird konzentriert, und der verbleibende Schaum wird mit Diethylether verrieben, wobei man die Titelverbindung als schwachgelben Schaum (0,361 g), t.l.c. (System A 80:20:2), Rf 0,5, erhält.

| | | | | |
|--|----------|---------|---------|-------------|
| Analyse | | | | |
| gefunden | C, 56,1; | H, 7,2; | N, 6,2; | Cl, 11,0. |
| $C_{27}H_{41}Cl_2N_3O_3 \cdot 1,25C_4H_4O_4 \cdot 0,8H_2O$ | | | | |
| berechnet | C, 56,0; | H, 7,0; | N, 6,1; | Cl, 10,3 %. |

AT 395 972 B

Im folgenden werden Beispiele für geeignete Zubereitungen aus erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen angegeben. Der Ausdruck „aktiver Bestandteil“ wird verwendet, um eine erfindungsgemäß erhältliche Verbindung zu bezeichnen.

5 Tabletten (Direkte Kompression)

| | <u>mg/Tablette</u> |
|--------------------------------|--------------------|
| Aktiver Bestandteil | 2,0 |
| Mikrokristalline Cellulose USP | 196,5 |
| 10 Magnesiumstearat BP | 1,5 |
| | <hr/> |
| Kompressionsmasse | 200,0 |

15 Der aktive Bestandteil wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt, mit den Verdünnungstoffen vermischt und unter Verwendung von Stanzstempeln mit einem Durchmesser von 7 mm komprimiert.

Tabletten mit anderen Festigkeiten können hergestellt werden, indem das Verhältnis von aktivem Bestandteil zu mikrokristalliner Cellulose oder die Kompressionsmasse geändert und entsprechende Stanzstempel verwendet werden.

20 Die Tabletten können mit einem Film mit geeigneten filmbildenden Materialien, wie Hydroxypropylmethylcellulose, unter Verwendung von Standardverfahren beschichtet werden. Alternativ können die Tabletten mit Zucker beschichtet werden.

Sirup (saccharosefrei)

| | <u>mg/5 ml Dosis</u> |
|---|----------------------|
| Aktiver Bestandteil | 2,0 mg |
| Hydroxypropylmethylcellulose USP (Viskosität Typ 4000) | 22,5 mg |
| Puffer) | |
| 30 Geschmacksstoff) | |
| Farbstoff) | |
| Konservierungsmittel) | nach Bedarf |
| Süßstoff) | |
| Gereinigtes Wasser BP bis zu | 5,0 ml |

35 Die Hydroxypropylmethylcellulose wird in heißem Wasser dispergiert, gekühlt und dann mit einer wäßrigen Lösung vermischt, welche den aktiven Bestandteil und die anderen Komponenten der Zubereitung enthält. Das Volumen der entstehenden Lösung wird eingestellt und dann wird gemischt. Der Sirup wird durch Filtration geklärt.

40 Unter Druck stehendes Aerosol für eine abgemessene Dosisseinheit

A. Suspensionsaerosol

| | <u>mg/abgemessene Dosisseinheit</u> | <u>pro Dose</u> |
|----------------------------|---|-----------------|
| 45 Aktiver Bestandteil | | |
| mikronisiert | 0,100 | 26,40 mg |
| Ölsäure BP | 0,100 | 2,64 mg |
| Trichlorfluormethan BP | 23,64 | 5,67 g |
| 50 Dichlordifluormethan BP | 61,25 | 14,70 g |

55 Der aktive Bestandteil wird in einer Fluidenergiemühle auf einen feinen Teilchengroßenbereich mikronisiert. Die Ölsäure wird mit dem Trichlorfluormethan bei einer Temperatur von 10 bis 15 °C vermischt, und das mikronisierte Arzneimittel wird in die Lösung unter Verwendung einer Mischvorrichtung mit hohen Scherkräften eingemischt. Die Suspension wird in Aluminiumaerosoldosen gemessen, und geeignete Meßventile, die 85 mg Suspension abgeben, werden auf die Dosen aufgeschraubt, und Dichlordifluormethan wird unter Druck in die Büchsen durch die Ventile eingefüllt.

AT 395 972 B

B. Lösungsaerosol

| | mg/abgemessene <u>Dosiseinheit</u> | <u>pro Dose</u> |
|---|---------------------------------------|-----------------|
| 5 | Aktiver Bestandteil | 13,20 mg |
| | Ethanol BP | 2,66 g |
| | Dichlortetrafluorethan BP | 6,04 g |
| | Dichlordifluormethan BP | 9,06 g |

10 Ölsäure BP oder ein geeignetes oberflächenaktives Mittel, beispielsweise Span 85 (Sorbitantrioleat), können ebenfalls zugegeben werden.

Der aktive Bestandteil wird in Ethanol zusammen mit der Ölsäure oder einem oberflächenaktiven Mittel, sofern dieses verwendet wird, gelöst. Die alkoholische Lösung wird in geeignete Aerosolbehälter abgemessen, und dann wird Dichlortetrafluorethan zugegeben. Geeignete Meßventile werden auf die Behälter aufgeschraubt, und 15 Dichlordifluormethan wird unter Druck in diese durch die Ventile eingefüllt.

Injektion für die intravenöse Verabreichung

| | <u>mg/ml</u> |
|----|--------------------------|
| 20 | Aktiver Bestandteil |
| | Natriumchlorid BP |
| | Wasser für die Injektion |
| | BP bis zu |
| | 0,5 mg |
| | nach Bedarf |
| | 1,0 ml |

25 Natriumchlorid kann zugegeben werden, um die Tonizität der Lösung einzustellen, und der pH-Wert kann unter Verwendung einer Säure oder Alkali eingestellt werden, so daß eine optimale Stabilität erhalten wird und/oder die Lösung des aktiven Bestandteils erleichtert wird. Alternativ kann man geeignete Puffersalze verwenden.

Die Lösung wird hergestellt, geklärt und in Ampullen geeigneter Größe, welche durch Abschmelzen des Glases abgedichtet werden, abgefüllt. Die Injektionsprobe wird sterilisiert, indem man in einem Autoklaven unter Verwendung von einem der annehmbaren Zyklen erhitzt. Alternativ kann die Lösung durch Filtration sterilisiert und 30 in sterile Ampullen bei aseptischen Bedingungen eingefüllt werden. Die Lösung kann unter inerter Atmosphäre von Stickstoff oder einem anderen geeigneten Gas abgepackt werden.

Patronen für die Inhalation

| | <u>mg/Patrone</u> |
|----|---------------------|
| 35 | Aktiver Bestandteil |
| | mikronisiert |
| | Lactose BP bis zu |
| | 0,200 |
| | 25,0 |

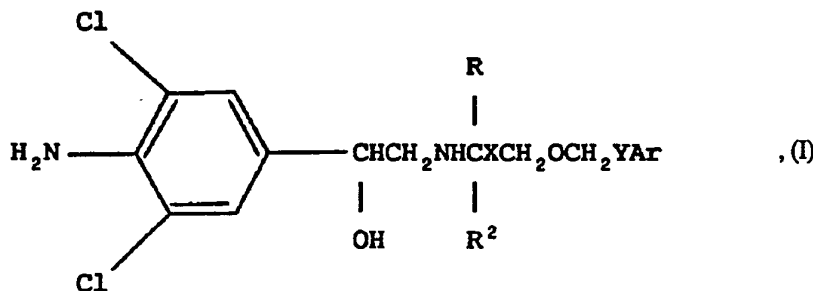
40 Der aktive Bestandteil wird in einer Fluidenergiemühle zu einem feinen Teilchengroßenbereich mikronisiert, bevor er mit Lactose für die normale Tablettenherstellung in einer Hochenergiemischvorrichtung vermischt wird. Das Pulvergemisch wird in Nr. 3 Hartgelatine kapseln in einer geeigneten Einkapselungsvorrichtung eingefüllt. Der Inhalt der Patronen wird unter Verwendung einer Pulverinhalationsvorrichtung, wie einem Glaxo Rotahaler, 45 verabreicht.

50

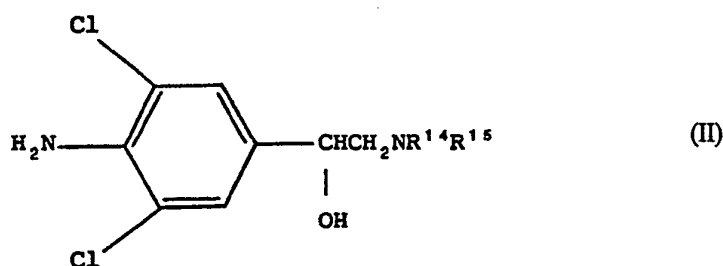
55

PATENTANSPRÜCHE

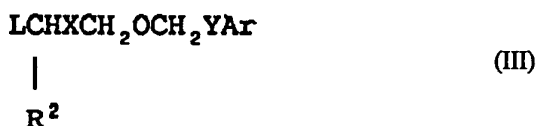
1. Verfahren zur Herstellung von neuen Dichloranilinderivaten der allgemeinen Formel



worin X eine Bindung oder eine C₁-C₆-Alkylen-, C₂-C₆-Alkenylen- oder C₂-C₆-Alkinylenkette bedeutet und Y eine Bindung oder eine C₁-C₄-Alkylen-, C₂-C₄-Alkenylen- oder C₂-C₄-Alkinylenkette ist, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in X und Y nicht über 8 liegt, Ar eine Phenylgruppe bedeutet, welche ein- oder mehrfach durch -(CH₂)_qR [worin R C₁-C₃-Alkoxy, -NR³R⁴ (worin R³ und R⁴ jeweils Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten oder -NR³R⁴ Morpholino darstellt) oder -NR⁵COR⁶ (worin R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet und R⁶ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl ist) darstellt und q eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist], -(CH₂)_rR⁷ [worin R⁷ -NR⁵SO₂R⁸ (worin R⁸ C₁-C₄-Alkyl bedeutet), -NR⁵COCH₂N(R⁵)₂ (worin jede der Gruppen R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet), -COR⁹ (worin R⁹ Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy oder NR³R⁴, worin R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben, darstellt) oder -NR¹¹R¹² (worin R¹¹ und R¹² jeweils Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten, wobei mindestens einer der Substituenten hydroxysubstituiertes C₂-C₄-Alkyl ist) bedeutet und r eine ganze Zahl von Null bis 3 ist], -O(CH₂)_qCONR³R⁴ (worin q, R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen haben) oder -O(CH₂)_tNR³R⁴ [worin R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen haben und t eine ganze Zahl von 2 oder 3 ist] substituiert ist, und R¹ und R² jeweils Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeuten, mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in R¹ und R² nicht über 4 liegt, und ihrer physiologisch annehmbaren Salze und Solvate (beispielsweise Hydrate), dadurch gekennzeichnet, daß man (1a) für die Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R¹ Wasserstoff bedeutet, ein Amin der allgemeinen Formel



(worin R¹⁴ Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeutet und R¹⁵ Wasserstoff ist) mit einem Alkylierungsmittel der Formel



5

(worin L eine abspaltbare bzw. austretende Gruppe bedeutet und R^2 , X, Y und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben) alkyliert und gegebenenfalls anschließend irgendeine vorhandene Schutzgruppe entfernt, oder (1b) für die Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R^1 Wasserstoff bedeutet, ein Amin der allgemeinen Formel (II), wie oben definiert, mit der Maßgabe, daß R^{15} Wasserstoff oder eine Gruppe bedeutet, die unter den Reaktionsbedingungen in diesen umwandelbar ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

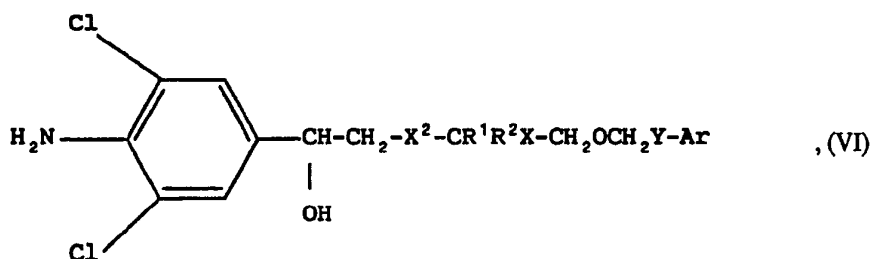
10



15

(worin R^2 , X, Y und Ar die oben angegebenen Bedeutungen haben) in Anwesenheit eines Reduktionsmittels alkyliert und, wenn erforderlich, irgendwelche vorhandenen Schutzgruppen entfernt, oder (2) ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel

20

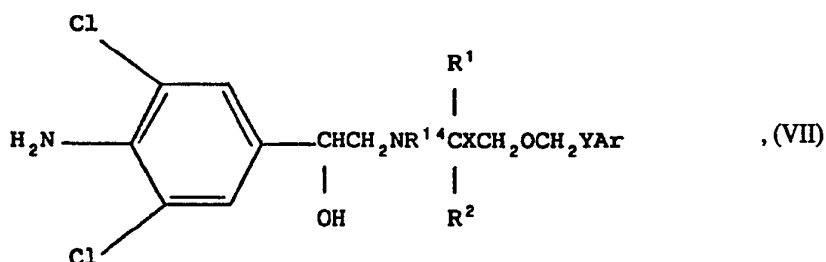


25

30

worin $\text{X}^2\text{---CH}_2\text{NR}^{14}$ ist (worin R^{14} Wasserstoff oder eine durch Reduktion darin überführbare Schutzgruppe ist) und X, Y, Ar, R^1 und R^2 die in Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, wobei mindestens einer der Substituenten X^2 und X eine reduzierbare Gruppe bedeutet und/oder Y eine reduzierbare Gruppe bedeutet und/oder Ar eine reduzierbare Gruppe enthält, reduziert und gegebenenfalls anschließend irgendwelche vorhandenen Schutzgruppen entfernt, oder (3) von einem geschützten Zwischenprodukt der Formel

35



40

45

worin R^1 , R^2 , X, Y und Ar die in Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben und R^{14} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeutet, die Schutzgruppe abspaltet, oder (4) für die Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin Ar eine Phenylgruppe bedeutet, die durch die Gruppe $\text{---}(\text{CH}_2)_r\text{COR}^9$ substituiert ist, wobei r die oben angegebene Bedeutung hat und R^9 Hydroxy ist, die entsprechende Verbindung der Formel (I), worin R^9 $\text{C}_1\text{---C}_4$ -Alkoxy bedeutet, hydrolysiert und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer Salze in ein physiologisch annehmbares Salz oder Solvat hiervon überführt.

50

55

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in den Ausgangsverbindungen der Formeln (III), (IV), (VI) oder (VII) die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in den Ketten -X- und -Y- 4, 5, 6 oder 7 beträgt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß in den Ausgangsverbindungen der Formeln (III), (IV), (VI) oder (VII) X $-(\text{CH}_2)_3-$ oder $-(\text{CH}_2)_4-$ bedeutet und Y $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$ bedeutet.

5 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß in den Ausgangsverbindungen der Formeln (VI) oder (VII) R^1 Wasserstoff und R^2 in den Ausgangsverbindungen (III), (IV), (VI) oder (VII) Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl bedeutet.

10 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß in den Ausgangsverbindungen der Formeln (III), (IV), (VI) oder (VII) Ar eine Phenylgruppe substituiert durch $-(\text{CH}_2)_q\text{R}$ [worin R C_1 - C_3 -Alkoxy, Di- C_1 - C_4 -alkylamino, Morpholino oder $-\text{NHCOR}^6$ bedeutet (worin R^6 C_1 - C_4 -Alkyl darstellt) und q 1 oder 2 ist], $-(\text{CH}_2)_r\text{R}^7$ [worin R^7 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^8$ (worin R^5 Wasserstoff oder Methyl bedeutet und R^8 C_1 - C_4 -Alkyl ist),
15 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$ (worin beide Gruppen R^5 C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten), $-\text{COR}^9$ (worin R^9 Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, Amino, Di- C_1 - C_4 -alkylamino oder Morpholino bedeutet), $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ (worin einer oder beide der Substituenten R^{11} und R^{12} hydroxysubstituiertes C_2 - C_4 -Alkyl sind und der andere Wasserstoff ist) bedeutet und r Null oder 1 ist], $-\text{OCH}_2\text{CONR}^3\text{R}^4$ (worin R^3 und R^4 C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten) oder $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NR}^3\text{R}^4$ (worin R^3 und R^4 C_1 - C_4 -Alkyl darstellen) ist.
20

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß in den Ausgangsverbindungen der Formeln (III), (IV), (VI) oder (VII) Ar eine Phenylgruppe substituiert durch $-\text{CH}_2\text{NHCOR}^6$ (worin R^6 Methyl bedeutet), $-\text{NHSO}_2\text{R}^8$ (worin R^8 Methyl ist), $-\text{COR}^9$ (worin R^9 Hydroxy, Ethoxy, Amino oder Morpholino darstellt) oder $-\text{CH}_2\text{COR}^9$ (worin R^9 Amino oder Dimethylamino ist) bedeutet.
25

7. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Ethyl-4-[3[[6-[[[4-amino-3,5-dichlorphenyl]-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzoat oder eines physiologisch annehmbaren Salzes oder Solvats hievon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Ethyl-4-[3[[6-[[[4-amino-3,5-dichlorphenyl]-2-hydroxy-ethyl](phenylmethyl)-amino]hexyl]oxy]-1-propinyl]benzoat reduziert.
30

8. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-[3-[[6-[[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]amino]hexyl]oxy]propyl]benzolacetamid, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Amino- α -(amino-methyl)-3,5-dichlorbenzolmethanol mit 4-[3-[(6-Bromhexyl)oxy]propyl]benzolacetamid alkyliert.
35

40

45

50

55