



(12) Ausschließungspatent*

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **278 792 A5**

4(51) C 07 D 471/04 A 61 K 31/10
 C 07 D 213/70 A 61 K 31/34
 C 07 C 147/06 C 07 D 307/82
 C 07 D 307/64
 A 61 K 31/44

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

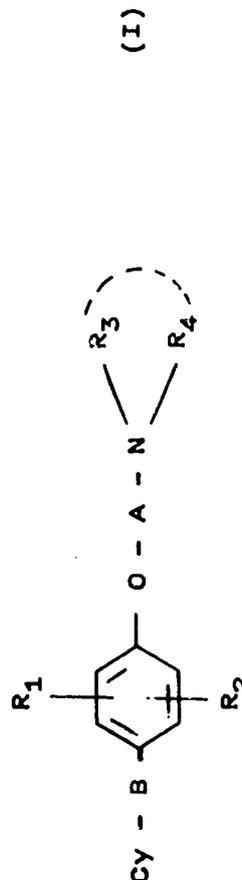
(21)	AP C 07 D / 318 736 4	(22)	05.08.88	(44)	16.05.90
(31)	082.554	(32)	07.08.87	(33)	US

(71) siehe (73)
 (72) Gubin, Jean, BE; Chatelain, Pierre, BE; Inion, Henri, BE; Lucchetti, Jean, BE; Mahaux, Jean-Marie, BE; Vallat, Jean-Noel, FR
 (73) SANOFI, 75008 Paris, FR
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung eines Aminoalkoxyphenylderivats

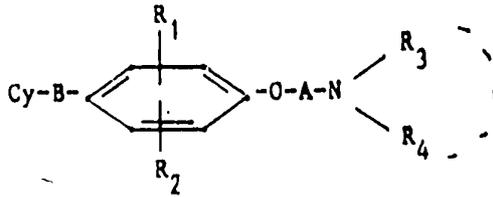
(55) bradykardische, blutdrucksenkende, antiadrenergische und den Calciumtransport hemmende Wirkung; Anwendung als Arzneimittel; Behandlung von Erkrankungen des kardiovaskulären Systems und zerebraler Kreislaufinsuffizienz

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Aminoalkoxyphenylderivats. Erfindungsgemäß werden neuartige Aminoalkoxyphenylderivate der Formel (I) hergestellt, worin die Substituenten die in der Beschreibung und in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben. Formel (I)



Patentansprüche:

1. Verfahren für die Herstellung eines Aminoalkoxyphenylderivats der Formel:



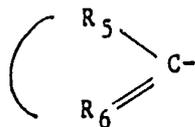
worin:

- B eine -S-, -SO- oder -SO₂-Gruppe darstellt,
- R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, ein Methyl- oder Ethylradikal oder ein Halogenatom bezeichnen,
- A ein gerad- oder verzweigtkettiges Alkylradikal mit 2 bis 8 Kohlenwasserstoffatomen oder ein 2-Hydroxypropylenradikal, in dem das Hydroxy wahlweise durch ein niederes Alkylradikal substituiert ist, bezeichnet,
- R₃ ein Alkylradikal oder ein Radikal der Formel:



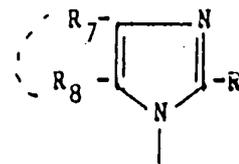
bezeichnet, in der Alk eine Einfachbindung oder ein linear- oder verzweigtkettiges Alkylradikal mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bezeichnet und Ar ein Pyridyl-, Phenyl-, 2,3-Methylenedioxyphenyl- oder Methylenedioxyphenylradikal oder eine Phenylgruppe bezeichnet, die mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die gleich oder verschieden sein können und unter Halogenatomen, niederen Alkylgruppen oder niederen Alkoxygruppen ausgewählt sind,

- R₄ Wasserstoff oder ein Alkylradikal bezeichnet, oder R₃ und R₄ zusammengenommen ein Alkyl- oder Alkenylradikal bezeichnen, das 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wahlweise mit einem Phenylradikal substituiert ist oder wahlweise durch -O-, -N= oder -N-R₁₁ unterbrochen ist, wobei R₁₁ Wasserstoff oder ein niederes Alkyl-, Phenyl-, Diphenylmethyl-, Benzyl- oder Halogenbenzylradikal bezeichnet,
- Cy eine Gruppe von Formel:



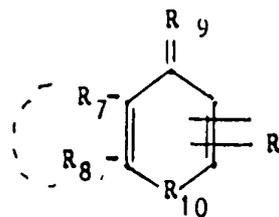
(D)

oder



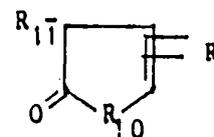
(E)

oder



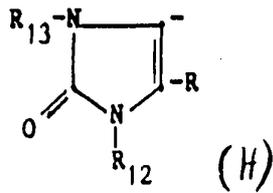
(F)

oder



(G)

oder

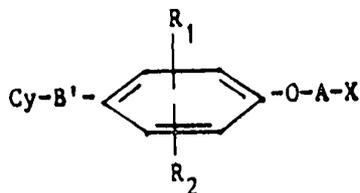


dargestellt, wobei:

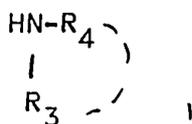
- R Wasserstoff, ein Alkylradikal, ein Cycloalkylradikal, ein Benzylradikal oder ein Phenylradikal darstellt, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind unter Halogenatomen und unter niederen Alkyl-, niederen Alkyloxy- oder Nitrogruppen,
- R₅ und R₆ zusammengenommen werden mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, um zu bilden:
 - eine wahlweise aromatische mono- oder dicyclische carbocyclische Gruppe, die 5 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und wahlweise durch eine R-Gruppe in der α-Stellung in bezug auf die Methynguppe substituiert ist,
 - eine wahlweise aromatische 5gliedrige heterocyclische Gruppe, O, S, N, -N-R₁₁; O und N; O und -N-R₁₁; S und N; S und -N-R₁₁; N und N; N und -N-R₁₁, ausgewählt sind, wobei die heterocyclische Gruppe wahlweise substituiert ist durch eine R-Gruppe in der α-Stellung in bezug auf die Methynguppe und wahlweise substituiert ist durch eine oder zwei Gruppen, die ausgewählt sind unter niederen Alkyl- oder Phenylgruppen,
 - eine wahlweise aromatische 6- bis 10gliedrige mono- oder dicyclische heterocyclische Gruppe, wobei die Heteroatome oder Heterogruppen unter den Gruppen O, S, N, -N-R₁₁; O und N; und O und -N-R₁₁; S und N; S und -N-R₁₁; N und N; N und -N-R₁₁, ausgewählt sind, wobei die heterocyclische Gruppe wahlweise substituiert ist durch eine R-Gruppe in der α-Stellung in bezug auf die Methynguppe,
- R₇ und R₈, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal oder ein Phenylradikal oder, wenn sie zusammengenommen werden mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen wahlweise aromatischen 6gliedrigen carbocyclischen Ring darstellen,
- R₉ Sauerstoff oder Schwefel darstellt,
- R₁₀ Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe -N-R₁₁ darstellt,
- R₁₂ und R₁₃, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal oder ein Benzoylradikal darstellen,

unter der Bedingung, daß, wenn Cy eine Benzo/b/furyl- oder Benzo/b/thienylgruppe und B eine -SO₂-Gruppe darstellt, R₃ ein Radikal -Alk-Ar darstellt, und unter der Bedingung, daß Cy kein 1-Indolizinylnradikal darstellt, **dadurch gekennzeichnet**, daß

- a) wenn A ein Alkylradikal und B eine -S- oder -SO₂-Gruppe darstellt,
- a) ein 4-Alkoxyphenylderivat der allgemeinen Formel:



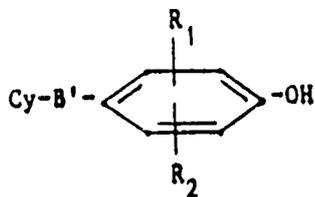
worin B' eine -S- oder -SO₂-Gruppe darstellt, Cy, B', R₁ und R₂ die gleichen Bedeutungen haben wie vorstehend angegeben, A ein Alkylradikal wie vorstehend angegeben darstellt und X ein Halogenatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Arylsulfonyloxygruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt, in Anwesenheit eines Säureakzeptors und in einem polaren oder nichtpolaren Lösungsmittel mit einem Amin der allgemeinen Formel:



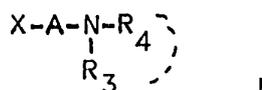
worin R_3 und R_4 die gleiche Bedeutung haben wie vorstehend angegeben, kondensiert wird, um das gewünschte Aminoalkoxyphenylderivat in Form der freien Base zu bilden, die auf Wunsch mit einer geeigneten organischen oder anorganischen Säure umgesetzt werden kann, um ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herzustellen;

oder

β) ein 4-Hydroxyphenylderivat der allgemeinen Formel

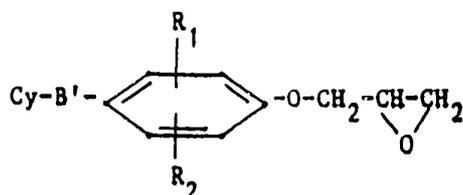


worin B' eine $-S-$ oder $-SO_2-$ -Gruppe darstellt und Cy , R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung haben wie vorstehend angegeben, in Anwesenheit eines basischen Mittels mit einer Verbindung der allgemeinen Formel:

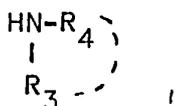


worin X ein Halogenatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Arylsulfonyloxygruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt, A ein Alkylradikal wie vorstehend angegeben darstellt und R_3 und R_4 die gleiche Bedeutung wie vorstehend angegeben haben, umgesetzt wird, wobei die Umsetzung bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Rückflußtemperatur des Mediums und in einem polaren Lösungsmittel erfolgt, um das gewünschte Aminoalkoxyphenylderivat in Form der freien Base zu gewinnen, die auf Wunsch mit einer geeigneten organischen oder anorganischen Säure zur Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon umgesetzt werden kann,

b) wenn B eine $-S-$ oder $-SO_2-$ -Gruppe darstellt und A eine wahlweise substituierte 2-Hydroxypropylenkette darstellt, ein Oxiranyl-methoxyderivat der allgemeinen Formel:

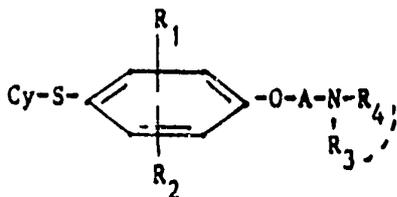


worin Cy , R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung wie vorstehend angegeben haben und B' eine $-S-$ oder $-SO_2-$ -Gruppe darstellt, unter Rückfluß mit einem Amin der allgemeinen Formel:



worin R_3 und R_4 die gleiche Bedeutung wie vorstehend angegeben haben, behandelt wird, was in einem polaren Lösungsmittel oder in einem Überschuß desamins erfolgt:

- um das gewünschte Aminoalkoxyphenylderivat in Form der freien Base, worin A eine 2-Hydroxypropylenkette darstellt, zu gewinnen,
 - um ein Aminoalkoxyphenylderivat zu gewinnen, das mit einem Alkylhalogenid, das 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, in Anwesenheit einer starken Base umgesetzt werden kann, um das gewünschte Aminoalkoxyphenylderivat in Form der freien Base, worin A eine 2-Hydroxypropylenkette darstellt, in der das Hydroxy durch ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, zu liefern, wobei das auf diese Weise gewonnene Aminoalkoxyphenylderivat auf Wunsch mit einer geeigneten organischen oder anorganischen Säure umgesetzt wird, um ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herzustellen,
- c) wenn B eine $-SO_2-$ -Gruppe darstellt, ein Sulfid der allgemeinen Formel:



worin Cy, R₁, R₂, R₃, R₄ und A die gleiche Bedeutung wie vorstehend angegeben haben, mit einem Oxidationsmittel behandelt wird, wobei dieses Sulfid in Form der freien Base oder eines Salzes davon vorliegt, um das gewünschte Aminoalkoxyphenylderivat in Form der freien Base zu bilden, das auf Wunsch mit einer geeigneten organischen oder anorganischen Säure umgesetzt wird, um ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon herzustellen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Cy ein Phenyl, Cyclohexenyl, Indenyl, Naphthyl, Dihydronaphthyl, Pyridyl, Dihydropyridyl, Furyl, Dihydrofuryl, Thienyl, Dihydrothienyl, Pyrrolyl, Dihydropyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Chinolinyl, Benzisoxazolyl, Cinnolinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Indolizin-3-yl, Thienopyridyl, Tetrahydrothienopyridyl, Pyrrolopyridyl, Pyrazolopyridyl, Pyrrolopyridazinyl, Imidazopyridyl, Dihydrofuranonyl, Imidazolinonyl, Chromonyl darstellt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Cy eine Indolizin-3-yl, Benzofuryl-, Benzothienyl-, Chinolinyl-, Pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl-, Pyrazolo[1,5-a]pyridyl-, Imidazo[1,2-a]pyridyl-, 4,5-Dihydrofuranyl- oder Phenylgruppe darstellt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Cy eine Chinolinyl-, Pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl-, Pyrazolo[1,5-a]pyridyl-, Imidazo[1,2-a]pyridyl-, 4,5-Dihydrofuranyl-, Indolyl-, oder Indolizin-3-yl-Gruppe darstellt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß B eine -SO₂-Gruppe darstellt.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß R₃ Wasserstoff und R₄ tert-Butyl darstellt oder R₃ und R₄ jeweils n-Propyl oder n-Butyl darstellen.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß -O-A-N R₃R₄ eine [N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxygruppe darstellt.
8. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß R₁ und R₂ jeweils Wasserstoff darstellen.
9. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß R eine Isopropyl- oder Cyclopropylgruppe darstellt.
10. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß das pharmazeutisch annehmbare Salz das Oxalat oder Hydrochlorid ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Aminoalkoxyphenylderivats mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit bradykardischer, blutdrucksenkender, antiadrenergischer und den Calciumtransport hemmender Wirkung.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise für die Behandlung von pathologischen Syndromen des kardiovaskulären Systems, wie z. B. Angina pectoris, Hypertonie, Arrhythmie und zerebraler Kreislaufinsuffizienz.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Einige Indolizinderivate, die in der 1-Stellung mit einer Alkoxybenzoylkette, die selber mit einer Mono- oder Dialkylaminogruppe substituiert ist, substituiert sind, sind bekannt. Sie sollen pharmakologische Wirkung auf kardiovaskulärem Gebiet aufweisen. In dem FR-PS 2341578 und in Eur. J. Med. Chem., 1977, 12, Nr. 4, S. 345-350 werden die folgenden Verbindungen beschrieben: 2-Ethyl-, 2-n-Propyl- oder 2-n-Butyl-1-[4-(3-di-n-propyl- oder 3-di-n-butylaminopropoxy)benzoyl]indolizin, das wahlweise auf dem Benzoylradikal dimethyliert ist.

Diese beiden Verbindungen zeigen jedoch keine oder nur geringe, auf jeden Fall zu geringe antiadrenergische Wirkungen, um für therapeutische Zwecke von Wert zu sein. Andere Monoalkyl- oder Dialkylaminoalkoxybenzoylderivate sind ebenfalls bekannt. In der Literatur werden z. B. Monoalkyl- oder Dialkylaminoalkoxybenzoylderivate geschildert:

- Thiophen, J. Med. Chem. V, 13 (3), S. 359-366 (1970)
- Naphthalen oder Dihydronaphthalen, (Chim. Ther. V. 7 (5), S. 369-377)
- Pyridin, Ing. Chim. V. 59 (283), S. 3-13 (1977)
- Thieno[3,2-c]pyridin, Heterocycles, V, 22 (5), S. 1235-1247 (1984)

- Indol., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. V, 12 (5)
S. 483-487 (1977)
- Furan, FR-PS 2400515
- Chromon, US-PS 4220645

Die mit diesen bekannten Verbindungen ausgeführten Versuche zeigten, daß einige von ihnen antiadrenergische Wirkungen aufweisen, die jedoch sehr gering waren, auf alle Fälle zu gering, um für therapeutische Zwecke von irgendeiner Bedeutung zu sein.

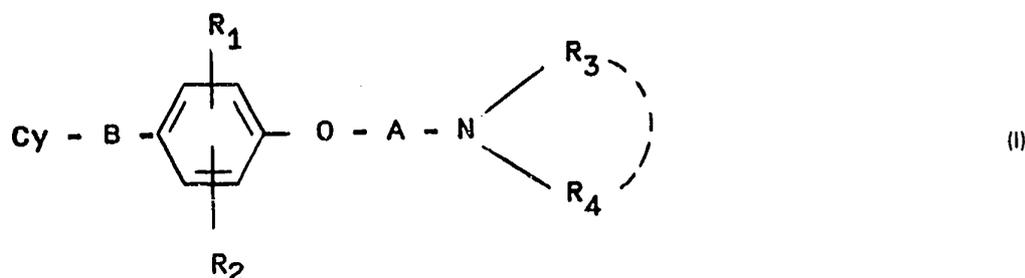
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Aminoalkoxyphenylderivaten mit starker bradikardischer, blutdrucksenkender, antiadrenergischer und den Calciumtransport hemmender Wirkung, die zur Behandlung von Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, wie z. B. Angina pectoris, Hypertonie, Arrhythmie und zerebraler Kreislaufinsuffizienz geeignet sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neuartige Aminoalkoxyphenylderivate der allgemeinen Formel



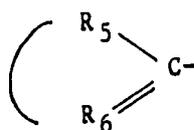
hergestellt, in der

- B eine -S-, -SO- oder -SO₂-Gruppe darstellt,
- R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, ein Methyl- oder Ethylradikal oder ein Halogen wie Chlor, Brom oder Jod bezeichnen,
- A ein gerad- oder verzweigtkettiges Alkylradikal mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder ein 2-Hydroxypropylradikal, in dem das Hydroxy wahlweise durch ein niedriges Alkylradikal substituiert ist, bezeichnet,
- R₃ ein Alkylradikal oder ein Radikal von Formel



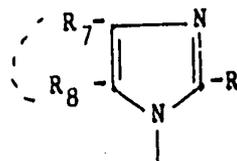
bezeichnet, in der Alk eine Einfachbindung oder ein linear- oder verzweigtkettiges Alkylradikal mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bezeichnet und Ar ein Fyridyl-, Phenyl-, 2,3-Methylenedioxyphenyl- oder 3,4-Methylenedioxyphenylradikal oder eine Phenylgruppe bezeichnet, die mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die gleich oder verschieden sein können, und unter Halogenatomen, niederen Alkylgruppen oder niederen Alkoxygruppen ausgewählt sind,

- R₄ Wasserstoff oder ein Alkylradikal bezeichnet oder R₃ und R₄ zusammengenommen ein Alkyl- oder Alkenylradikal bezeichnen, das 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wahlweise mit einem Phenylradikal substituiert ist, oder wahlweise durch -O-, -N= oder -N-R₁₁, unterbrochen ist, wobei R₁₁ Wasserstoff oder ein niederes Alkyl-, Phenyl-, Diphenylmethyl-, Benzyl- oder Halogenbenzylradikal bezeichnet,
- Cy eine Gruppe von Formel



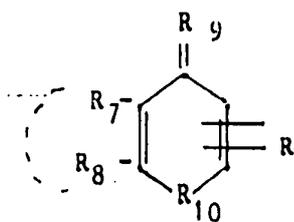
(D)

oder



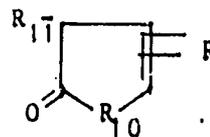
(E)

oder



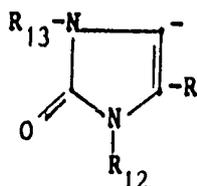
(F)

oder



(G)

oder



(H)

darstellt, wobei:

R Wasserstoff, ein Alkylradikal, ein Cycloalkylradikal, ein Benzylradikal oder ein Phenylradikal darstellt, wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, die gleich oder verschieden sein können und ausgewählt sind unter Halogenatomen, zum Beispiel Fluor-, Chlor-, Bromatomen, und unter niederen Alkyl-, niederen Alkoxy- oder Nitrogruppen, R_5 und R_6 zusammengekommen werden mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, um zu bilden:

- eine wahlweise aromatische mono- oder bicyclische carbocyclische Gruppe, die 5 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und wahlweise durch eine R-Gruppe in der α -Stellung in bezug auf die Methylgruppe substituiert ist,
- eine wahlweise aromatische 5gliedrige heterocyclische Gruppe, wobei die Heteroatome oder Heterogruppen unter den Gruppen O, S, N, $-N-R_{11}$; O und N; O und $-N-R_{11}$; S und N; S und $-N-R_{11}$; N und N; N und $-N-R_{11}$ ausgewählt sind, wobei die heterocyclische Gruppe wahlweise substituiert ist durch eine R-Gruppe in der α -Stellung in bezug auf die Methylgruppe und wahlweise substituiert ist, durch eine oder zwei Gruppen, die ausgewählt sind unter niederen Alkyl- und Phenylgruppen,
- eine wahlweise aromatische 6- bis 10gliedrige mono- und bicyclische heterocyclische Gruppe, wobei die Heteroatome oder Heterogruppen unter den Gruppen O, S, N, $-N-R_{11}$; O und N; O und $-N-R_{11}$; S und N; S und $-N-R_{11}$; N und N; N und $-N-R_{11}$ ausgewählt sind, wobei die heterocyclische Gruppe wahlweise substituiert ist durch eine R-Gruppe in der α -Stellung in bezug auf die Methylgruppe,

R_7 und R_8 , die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal oder ein Phenylradikal oder, wenn sie zusammengekommen werden mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen wahlweise aromatischen 6gliedrigen carbocyclischen Ring darstellen,

R_9 Sauerstoff oder Schwefel darstellt,

R_{10} Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe $-N-R_{11}$ darstellt,

R_{12} und R_{13} , die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal oder ein Benzoylradikal darstellen, unter der Bedingung, daß, wenn Cy eine Benzo/b/furyl- oder Benzo/b/thienylgruppe und B eine $-SO_2$ -Gruppe darstellt, R_3 ein Radikal $-Alk-Ar-$ darstellt, und unter der Bedingung, daß Cy kein 1-Indolizinyradikal darstellt.

In dem vorliegenden Kontext, sowohl in der Beschreibung als auch in den Patentansprüchen, gilt die folgende Bedeutung für die zuvor erwähnten Begriffe:

„Alkyl“ bezeichnet gerad- oder verzweigt-kettige gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, n-Heptyl oder n-Octyl,

„niederes Alkyl“ bezeichnet gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl oder 1-Methylpropyl,

„niederes Alkoxy“ bezeichnet eine Hydroxygruppe, die mit einer wie zuvor definierten niederen Alkylgruppe substituiert ist,

„Cycloalkyl“ bezeichnet einen alicyclischen Ring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Somit kann, wenn man die zuvor gegebenen Erklärungen berücksichtigt,

R insbesondere bezeichnen ein Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert-Butyl-, 1-Methylpropyl-, n-Pentyl-, Neopentyl-, Phenyl-, Monofluor-, Monochlor-, oder Monobromphenyl-, Difluor-, Dichlor- oder Dibromphenyl-, Monomethyl- oder Dimethylphenyl-, oder Monomethoxy- oder Dimethoxyphenylradikal, ein Methylphenylradikal, das mit einem Halogenatom oder einem Cyclopropylradikal substituiert ist,

A kann insbesondere eine 1,2-Ethylen, 1,3-Propylen-, 2-Methyl-1,3-propylen, 1,4-Tetramethylen- oder 1,5-Pentamethylenkette bezeichnen,

R_3 kann insbesondere ein Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert-Butyl-, 1-Methylpropyl-, n-Pentyl-, n-Hexyl-, n-Heptyl-, n-Octyl-, Phenyl-, Benzyl- oder Phenethylradikal, ein Methoxyphenyl- oder ein Dimethoxyphenethyl-, zum Beispiel 3,4-Dimethoxyphenethylradikal, ein Dimethylphenethyl-, Dimethoxyphenyl-, Dimethoxybenzyl- oder Pyridylethylradikal oder ein Phenethylradikal, das im aromatischen Teil mit Methyl- und Methoxyradikalen substituiert ist, bezeichnen,

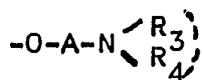
- R_4 kann insbesondere ein Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert-Butyl-, n-Pentyl-, Neopentyl-, n-Hexyl-, n-Heptyl- oder n-Octylradikal bezeichnen,
- R_3 und R_4 , zusammengenommen, können insbesondere ein 1,4-Tetramethylen-, 1,5-Pentamethylen-, 3-Oxo-1,5-pentamethylen-, 3-Aza-1,5-pentamethylen-, 3-Methyl-aza-1,5-pentamethylen-, 3-Phenylaza-1,5-pentamethylen-, oder $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}$ -Radikal bezeichnen, so daß R_3 und R_4 , zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, insbesondere ein Pyrrolidinyl-, Piperidyl-, Morpholinyl-, Piperazinyl-, 4-Methylpiperazinyl-, 4-Phenylpiperazinyl- oder 1H-Imidazolylradikal bezeichnen.
- Cy kann insbesondere ein Phenyl, Cyclohexenyl, Indenyl, Naphthyl, Dihydranaphthyl, Pyridyl, Dihydropyridyl, Furyl, Dihydrofuryl, Thienyl, Dihydrothienyl, Pyrrolyl, Dihydropyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoazolyl, Chinolinyl, Benzisoxazolyl, Cinnolinyl, Chinoxalyl, Chinazolyl, Indolizin-3-yl, Thienopyridyl, Tetrahydrothienopyridyl, Pyrrolopyridyl, Pyrazolopyridyl, Pyrrolopyridazinyl, Imidazopyridyl, Dihydrofuranonyl, Imidazolinoyl, Chromonyl bezeichnen.

Eine besonders wertvolle Klasse von Verbindungen der Formel (1) sind jene, bei denen Cy eine Indolizin-3-yl-Klasse darstellt. Eine weitere Klasse von Verbindungen sind jene, bei denen R_1 und R_2 jeweils Wasserstoff sind.

Eine weitere Klasse von Verbindungen der Formel (1) sind jene, bei denen R_3 eine Gruppe von Formel $-\text{Alk}-\text{Ar}$ ist.

Eine besondere Klasse von nützlichen Verbindungen der Formel (1) sind jene, bei denen R_3 Wasserstoff und R_4 tert-Butyl oder R_3 und R_4 jeweils n-Propyl oder n-Butyl darstellen.

Besonders nützliche Verbindungen von Formel (1) sind jene, bei denen die Kette



eine /N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amin/propyloxygruppe darstellt.

Anderer wertvolle Verbindungen von Formel (1) sind jene, bei denen R eine Isopropyl- oder Cyclopropylgruppe darstellt.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutisch annehmbare Salze von Verbindungen der Formel (1), die mit organischen oder anorganischen Säuren gebildet werden.

Als Beispiele von organischen Salzen dieser Art können Oxalat, Maleat, Fumarat, Methansulfonat, Benzoat, Ascorbat, Pamoat, Succinat, Hexamat, Bismethylensalicylat, Ethandisulfonat, Acetat, Propionat, Tartrat, Salicylat, Citrat, Gluconat, Lactat, Malat, Cinnamat, Mandelat, Citraconat, Aspartat, Palmitat, Stearat, Itaconat, Glycolat, p-Aminobenzoat, Glutamat, Benzensulfonat und Theophyllinacetat sowie auch die Salze, die mit einer Aminosäure gebildet werden, wie das Lysin- oder Histidinsalz, erwähnt werden.

Als Beispiele von anorganischen Salzen dieser Art kann man das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Sulfamat, Phosphat und Nitrat erwähnen. Eine weitere Aufgabe der Erfindung betrifft die N-Oxid-Derivate von Verbindungen der Formel (1).

Die Verbindungen von Formel (1) können in einigen Fällen in Form von optischen Isomeren vorliegen, insbesondere als Ergebnis des vorhandenen asymmetrischen Kohlenstoffs, wenn A eine 2-Hydroxypropylkette darstellt.

Die Erfindung betrifft gleichzeitig alle Isomere von Verbindungen der Formel (1), wobei die Isomere in der rechtsdrehenden oder linksdrehenden Form oder in Form eines Gemisch, zum Beispiel in Form eines racemischen Gemischs, betrachtet werden.

Es wurde festgestellt, daß die erfindungsgemäßen Aminoalkoxyphenyllderivate außergewöhnliche pharmakologische Eigenschaften besitzen, besonders Eigenschaften, die den Calciumtransport hemmen wie auch bradykardische, blutdrucksenkende und antiadrenergische Eigenschaften besitzen.

Von diesem Gesichtspunkt ausgehend, sind die bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen jene, in denen B eine $-\text{SO}_2$ -Gruppe darstellt.

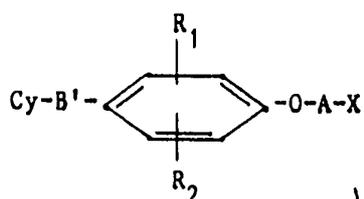
Diese Eigenschaften sind in der Lage, die betreffenden Verbindungen bei der Behandlung von bestimmten pathologischen Syndromen des kardiovaskulären Systems sehr nützlich werden zu lassen, besonders bei der Behandlung von Angina pectoris, Hypertonie, Arrhythmie und zerebraler Kreislaufinsuffizienz.

Auf dem Gebiet der Tumorbekämpfung können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Potentioren von Krebsmitteln nützlich sein.

Folglich betrifft die Erfindung auch pharmazeutische oder veterinärmedizinische Zusammensetzungen, die als wirksamen Bestandteil mindestens ein Aminoalkoxyphenylderivat von Formel (1) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz dieses Derivats, oder ein N-Oxidderivat davon in Kombination mit einem pharmazeutischen Vehikel oder einem geeigneten Träger enthalten.

Auf der Grundlage des gewählten Verabreichungsregimes beträgt die tägliche Dosis für einen Menschen mit einem Körpergewicht von 60 kg zwischen 2 und 500 mg des wirksamen Bestandteiles. Die Verbindungen von Formel I kann man erhalten:

i. Wenn B eine $-\text{S}$ - oder $-\text{SO}_2$ -Gruppe und ein A ein Alkylradikal durch Kondensieren in Anwesenheit eines sauren Akzeptors und in Anwesenheit eines polaren Lösungsmittels wie Dimethylsulfoxid oder eines Alcohols, zum Beispiel Butanol, oder eines Ketons wie Ethylketon, oder eines nichtpolaren Lösungsmittels wie eines aromatischen Kohlenwasserstoffes, zum Beispiel Benzen, Toluol oder Xylen, eines 4-Alkoxyphenyllderivates der allgemeinen Formel:



in der B' eine -S- oder -SO₂-Gruppe darstellt, Cy, R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert aufweisen, A ein Alkylradikal wie in Formel (1) definiert ist und X ein Halogen darstellt, vorzugsweise Brom, oder eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie zum Beispiel Methansulfonyloxy, oder eine Arylsulfonyloxygruppe mit von 6 bis 10 Kohlenstoffatomen wie Benzensulfonyloxy oder p-Toluensulfonyloxy mit einem Amin der allgemeinen Formel:



in der R₃ und R₄ die gleiche Bedeutung wie zuvor erläutert haben, um die gewünschten Aminoalkoxyphenylderivate der Formel (1) in Form einer freien Base zu bilden.

Im allgemeinen wird die betreffende Kondensation bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Rückflußtemperatur des Mediums durchgeführt, wobei der saure Akzeptor zum Beispiel ein Alkalimetallcarbonat oder -hydroxid sein kann oder ein Aminüberschuß der Formel (3).

Die Verbindungen der betreffenden Formel (2) kann man erhalten:

a) wenn X ein Halogen ist, durch Kondensation eines 4-Hydroxyphenylderivats der allgemeinen Formel:



in der Cy, B', R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie zuvor erläutert aufweisen mit einem Dihalogenalkan der allgemeinen Formel



in der A ein Alkylradikal bezeichnet wie in Formel (1) definiert und Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Brom bezeichnet, wobei diese Reaktion unter Rückfluß in einem Lösungsmittel wie Methyläthylketon oder N,N-Dimethylformamid durchgeführt wird und in Anwesenheit eines basischen Mittels wie ein Alkalimetallcarbonat, zum Beispiel Kaliumcarbonat, einem Alkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, einem Alkalimetallhydroxid, wie zum Beispiel Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einem Alkalimetallalcoholat, zum Beispiel Natriummethylat oder -ethylat,

b) wenn X eine Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe bezeichnet, durch Kondensation eines Halogenids der allgemeinen Formel:



in der Hal die gleiche Bedeutung hat wie zuvor erläutert hat und W eine Alkylsulfonylradikal mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, zum Beispiel Methansulfonyl, oder ein Arylsulfonylradikal mit von 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, zum Beispiel Benzensulfonyl oder p-Toluensulfonyl, in einem Lösungsmittel, das ein saurer Akzeptor ist, zum Beispiel Pyridin mit einem 4-Hydroxyalkoxyderivat der allgemeinen Formel:



in der Cy, B', R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie zuvor erläutert aufweisen und A ein Alkylradikal wie in Formel (1) definiert aufweist.

Was die Verbindungen der Formel (6) anbetrifft, so können diese durch Kondensieren in einem geeigneten Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid hergestellt werden und in Anwesenheit eines basischen Mittels wie Alkalimetallcarbonat, zum Beispiel Kaliumcarbonat, einem Alkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, einem Alkalimetallhydrid wie Natriumhydrid oder einem Alkalimetallalcoholat, zum Beispiel Natriummethylat oder -ethylat, einem 4-Hydroxyphenylderivat der Formel (4) mit einem halogenierten Alcohol der allgemeinen Formel:



in der A ein Alkylradikal wie in Formel (1) definiert bezeichnet und Hal die gleiche Bedeutung aufweist wie zuvor erläutert. Verbindungen der Formel (4) sind bekannte Produkte, zum Beispiel jene Verbindungen, in denen Cy eine Benzofuryl- oder Benzothienylgruppe und B' eine -SO₂-Gruppe darstellt. Diese Verbindungen werden in der US-PS Nr. 4,117,128 offenbart. Die weiteren Verbindungen der Formel (4) können in einem allgemeinen Verfahren hergestellt werden, indem das in dem zuvor erwähnten US-Patent beschriebene Verfahren an die gewünschte Verbindung angepaßt wird. In den meisten Fällen können diese Verbindungen der Formel (4) durch Fixieren einer 4-O-geschützten Benzensulfonyl- oder Phenylthioether an der erforderlichen Kohlenstoffzyklus oder Heterozyklus unter Verwendung der Friedel-Crafts-Reaktion

erhalten werden und Entschützen des Sauerstoffs in der 4-Stellung der Benzensulfonyl- oder Phenylthiogruppe mittels klassischer Verfahren zur Regenerierung der OH-Gruppe.

Im folgenden sind Beispiele von Verfahren aufgeführt, die üblicherweise für die Herstellung von Derivaten der Formel (4) verwendet werden:

a) Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine Gruppe (D) darstellt

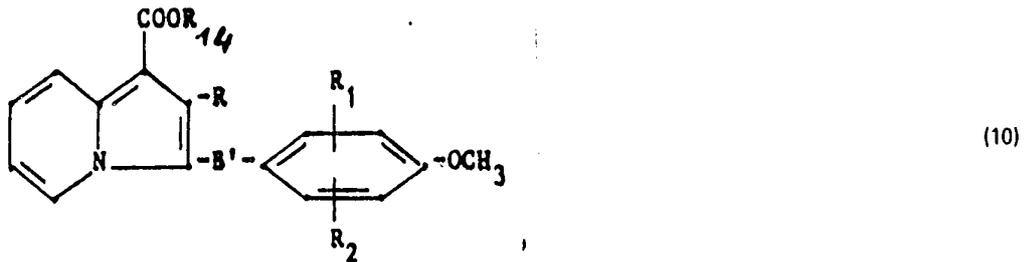
1) Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine 2-R-Indolizin-3-yl-Gruppe darstellt, können durch Umsetzen eines Indolizinderivates der allgemeinen Formel hergestellt werden:



in der R die gleiche Bedeutung wie zuvor erläutert hat und R₁₄ ein niederes Alkylradikal, vorzugsweise Ethyl, darstellt mit einem Halogenid der allgemeinen Formel:

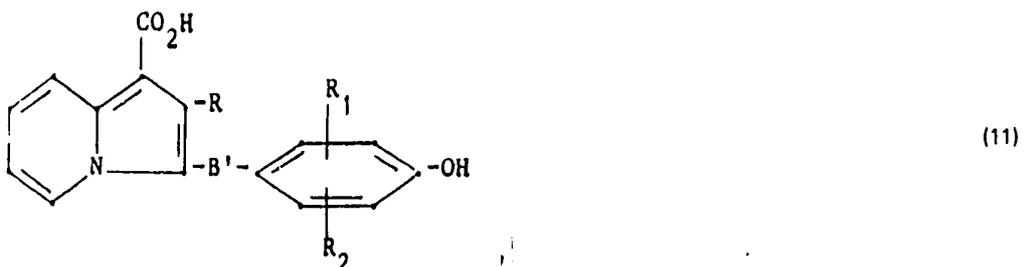


in der B', R₁, R₂ und Hal die gleiche Bedeutung wie zuvor erläutert haben und in Anwesenheit eines Friedel-Crafts-Katalysators wie Aluminiumchlorid eine Verbindung der allgemeinen Formel bereitstellen:



in der B', R, R₁, R₂ und R₁₄ die gleiche Bedeutung wie zuvor erläutert haben.

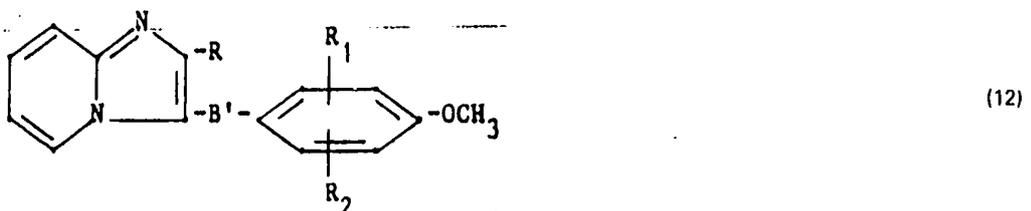
Die Verbindung der Formel (10) wird anschließend unter Verwendung eines Ethanthiol/Aluminiumchloridgemischs entmethyliert, um ein 4-Methoxyphenylderivat der allgemeinen Formel zu ergeben:



in der B', R, R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie zuvor erläutert haben und das, wenn es auf etwa 200°C erwärmt wird, die gewünschte Verbindung der Formel (4) bereitstellt.

Die Verbindungen der Formel (8) sind entweder bekannte Verbindungen, die in J. Chem. Soc. 1962 S. 2627-2629 veröffentlicht wurden, oder Verbindungen, die entsprechend der darin beschriebenen Methode hergestellt werden können.

2) Die Verbindung der Formel (4), in der Cy eine 2-R-Imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-Gruppe darstellt, kann aus einem 2-R-Imidazo[1,2-a]pyridin mit einem Halogenid der Formel (9) und in Anwesenheit eines Friedel-Crafts-Katalysators wie Aluminiumchlorid hergestellt werden, um eine Verbindung der allgemeinen Formel bereitzustellen:



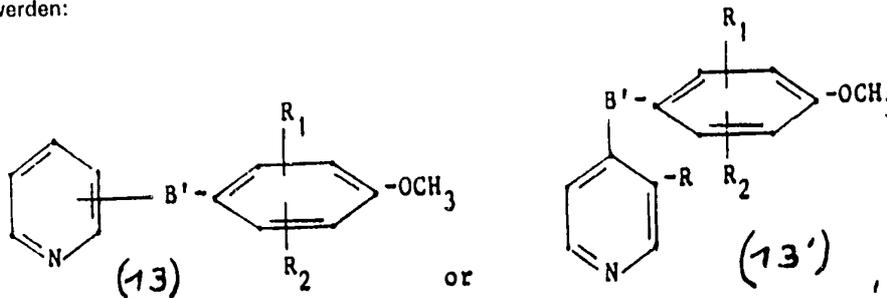
in der B', R, R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie zuvor erläutert haben.

Die Verbindung der Formel (12) wird anschließend unter Verwendung eines geeigneten wirksamen Mittels, zum Beispiel Bromwasserstoffsäure oder eines Ethanthiol/Aluminiumchloridgemischs, entmethyliert, um die gewünschte Verbindung der Formel (4) zu ergeben.

2-Aryl-imidazo[1,2-a]pyridine sind aus J. Med. Chem. 8, S. 305 (1965) bekannt. Die weiteren 2-R-Imidazo[1,2-a]pyridine können entsprechend dem Verfahren, das in der zuvor erwähnten Quelle beschrieben wird, hergestellt werden oder unter Verwendung von klassischen Verfahren.

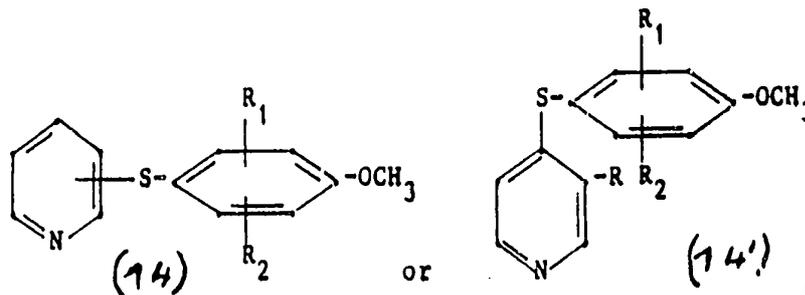
Im anderen Falle können die Verbindungen der Formel (12) aus einem 2-R-3-Halogenimidazo[1,2-a]pyridin erhalten werden und dem Alkalimetallsalz eines 4-Methoxyderivates der Formel (15).

3) Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy ein Pyridyl oder eine 3-R-4-Pyridylgruppe darstellt, können durch Entmethylieren mit einem geeigneten Mittel wie wäßrige Bromwasserstoffsäure, einem 4-Methoxyphenylderivat der allgemeinen Formel erhalten werden:



in der B', R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie zuvor erläutert haben und R die gleiche Bedeutung wie oben hat mit Ausnahme von Wasserstoff, um die gewünschten Verbindungen der Formel (4) bereitzustellen.

Die Verbindungen der Formeln (13) und (13'), in denen B' eine -SO₂-Gruppe darstellt, können durch Oxydieren eines Sulfidderivats der allgemeinen Formel hergestellt werden:



in der R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben und R die gleiche Bedeutung hat wie in den Formeln (13) oder (13').

Die Verbindungen der Formel (14) sind bekannt und in der US-PS Nr. 4,128,522 beschrieben worden. Die weiteren Verbindungen der Formel (14) können entsprechend der in dem zuvor erwähnten US-Patent beschriebenen Methode erhalten werden, während jene Verbindungen der Formel (14') aus einem 3-R-Pyridin hergestellt werden können, in dem R etwas anderes als Wasserstoff ist, durch Oxydation mit Wasserstoffperoxid in Essigsäure, um das entsprechende 3-R-Pyridin-N-oxid bereitzustellen, das, wenn es mit einem Salpeter/Schwefelsäuregemisch zur Reaktion gebracht wird, zur Entstehung des entsprechenden 3-R-4-Nitropyridin-N-oxids führt.

Dieses Nitroderivat wird dann zuerst mit Acetylbromid umgesetzt, anschließend mit Eisenpulver in Essigsäure, um das entsprechende 3-R-4-Bromopyridin zu ergeben, das, wenn es mit einem Thiophenolderivat der allgemeinen Formel behandelt wird:



in der R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben und M ein Alkalimetallatom wie Natrium darstellt, die erforderliche Verbindung der Formel (14') bereitstellt.

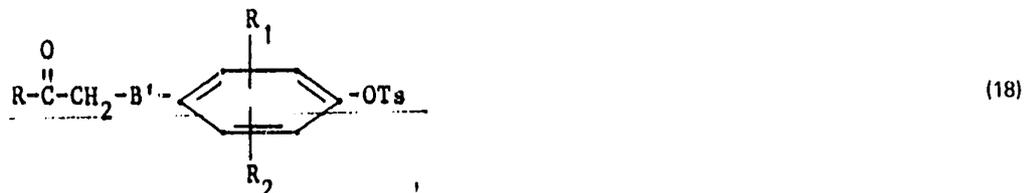
4) Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine 2-R-Chinolin-3-yl-Gruppe darstellt, können durch Umsetzung eines α-Halogenketons der allgemeinen Formel hergestellt werden:



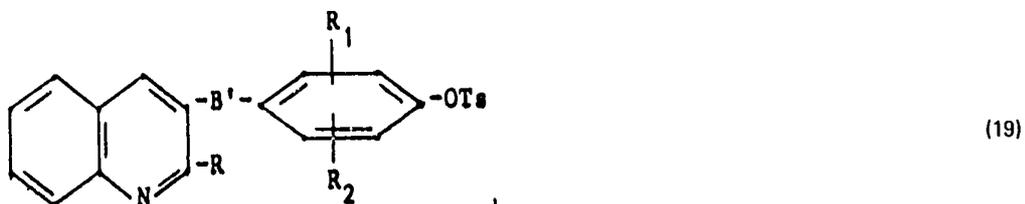
in der R und Hal die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, wobei ein Metallderivat der allgemeinen Formel:



in der M, B', R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben und Ts eine o-Toluensulfonylgruppe darstellt, um ein Keton der allgemeinen Formel bereitzustellen:



in der B', R, R₁, R₂ und Ts die gleiche Bedeutung wie oben haben. Dieses Keton der Formel (18) ergibt, wenn es mit 2-Aminobenzaldehyd (Helv. Chem. Act. Bd. XVIII, S. 1235 [1935]) behandelt wird, das 4-Methocyphenylderivat der allgemeinen Formel:

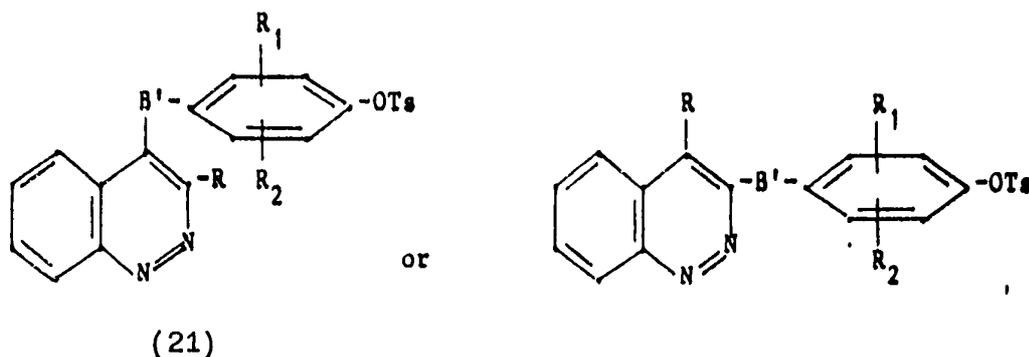


in der B', R, R₁, R₂ und Ts die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, das anschließend in einem basischen Medium, zum Beispiel in einem wäßrigen Alkalimetallhydroxid, hydrolysiert wird, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) bereitzustellen.

5) Die Verbindung der Formel (4), in der Cy eine 3-R-Cinnolin-4-yl- oder 4-R-Cinnolin-3-yl-Gruppe darstellt, können durch Umsetzung eines 3-R-4-Halogenocinnolins (J. Chem. Soc. 1935, S. 609) mit einem Thiophenolderivat der allgemeinen Formel gewonnen werden:



in der M, R₁, R₂ und Ts die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, und B' eine -S-Gruppe darstellt, um das 4-Tosyloxyphenylderivat der allgemeinen Formel bereitzustellen:



in denen R, R₁, R₂ und Ts die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben und B' eine (-S-)Gruppe darstellt.

Das 4-Tosyloxyphenylderivat der Formel (21) oder (21') wird anschließend in einem basischen Medium, zum Beispiel in wäßrigem Alkalimetallhydroxid, hydrolysiert, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) zu ergeben, in der B' eine (-S-)Gruppe darstellt.

Verbindungen der Formel (20), in der -OTs durch -OCH₃ ersetzt wird, können ebenfalls verwendet werden. In diesem Falle wird die entsprechende Verbindung der Formel (21) oder (21') unter Verwendung von Bromwasserstoffsäure entmethyliert.

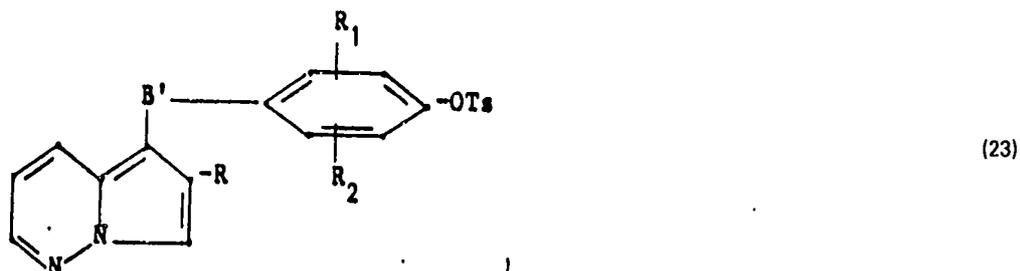
Das Sulfoxidderivat der Formel (21) oder (21') liefert, wenn es mit einem geeigneten wirksamen Mittel wie Wasserstoffperoxid in Essigsäure oder Kaliumpermanganat oxidiert wird, die Verbindung der Formel (21) oder (21'), in der B' eine -SO₂-Gruppe darstellt, wobei die Verbindung nach Hydrierung auf einem Katalysator wie Palladiumholzkohle oder Platinholzkohle die erforderliche Verbindung der Formel (4) ergibt, in der B' eine -SO₂-Gruppe darstellt.

Im anderen Falle können die betreffenden Verbindungen der Formel (4), in der B' eine -SO₂-Gruppe darstellt, aus einem 3-R-4-Halogencinnolin oder einem 4-R-3-Halogencinnolin durch Umsetzung mit einem Benzensulfonylderivat der allgemeinen Formel (20), in der B' eine -SO₂-Gruppe darstellt, erhalten werden, um eine Verbindung der Formel (21) oder (21') zu gewinnen, in der B' eine -SO₂-Gruppe darstellt, die wie zuvor beschrieben enttosyliert wird, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) bereitzustellen.

6) Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine 6-R-Pyrrolo[1,2-b]pyridazin-5-yl-Gruppe darstellt, können durch Umsetzung eines 3-Halogenmethylpyridazins mit einem Metallderivat der Formel (17) hergestellt werden, um ein Pyridazinderivat der allgemeinen Formel bereitzustellen:



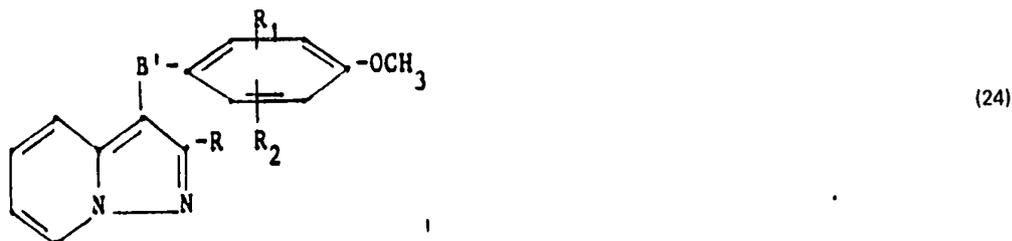
in der B', R₁, R₂ und Ts die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, das anschließend mit einem α-Halogenketon der Formel (16) in Anwesenheit einer nichtnukleophilen Base wie zum Beispiel 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en umgesetzt wird, um das Pyrrolo[1,2-b]pyridazinderivat der allgemeinen Formel zu ergeben:



in der B', R₁, R₂ und Ts die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben.

Das Tosylderivat der Formel (23) wird dann in einem basischen Medium, zum Beispiel Alkalimetallhydroxid, hydrolysiert, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) bereitzustellen. 3-Chlormethylpyridazin ist eine bekannte Verbindung, die in Khim. Geterot. Siki. Soedin. 3, S. 412-414 (1970) veröffentlicht wurde.

7) Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine 2-R-Pyrazolo[1,5-a]pyridin-1-yl-Gruppe darstellt, können in Übereinstimmung mit der in der Europäischen Patentanmeldung Nr. 121, 197 beschriebenen Methode hergestellt werden, indem ein 2-R-Pyrazolo[1,5-a]pyridin mit einem Halogenid der Formel (9) in Anwesenheit eines Friedel-Crafts-Katalysators wie zum Beispiel Aluminiumchlorid behandelt wird, um das 4-Methoxyphenylderivat der allgemeinen Formel bereitzustellen:



in der B', R, R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben.

Das Pyrrolepyridinderivat der Formel (24) wird anschließend, zum Beispiel unter Verwendung von Pyridinhydrochlorid, bei 200 bis 220°C entrnethyliert, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) bereitzustellen.

8) Die Verbindungen der Formel (4), in der C eine Phenylgruppe darstellt, können durch Umsetzung von Benzen mit Halogenid der Formel (9) in Anwesenheit eines Friedel-Crafts-Katalysators wie Aluminiumchlorid hergestellt werden, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) bereitzustellen.

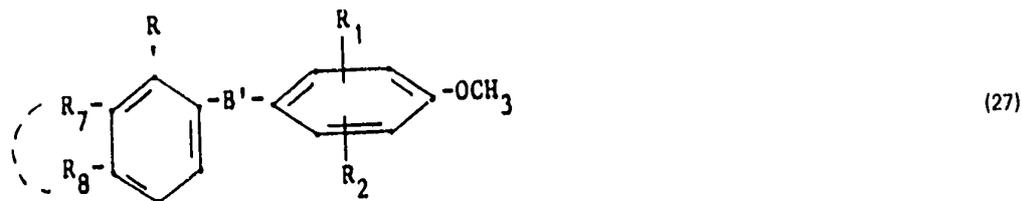
9) Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine 2-R-Phenylgruppe oder eine 1-R-2-Naphthylgruppe darstellt, können durch Behandeln eines Halogenids der allgemeinen Formel (9) hergestellt werden:



in der B', R und Hal die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, und R₇ und R₈ jeweils Wasserstoff darstellen oder mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengenommen werden, um eine Phenylgruppe mit einem Methoxyphenylderivat der allgemeinen Formel zu bilden:



in der R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, in Anwesenheit eines Friedel-Crafts-Katalysators wie Aluminiumchlorid zu bilden, um die Verbindungen der allgemeinen Formel zu erhalten:



in der B', R, R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben und R₇ und R₈ die gleiche Bedeutung aufweisen wie in Formel (25).

Die Verbindungen der Formel (27) werden anschließend unter Verwendung von zum Beispiel wässriger Iodwasserstoffsäure entmethyliert, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) bereitzustellen.

Verbindungen der Formel (25) sind bekannte Produkte, die in C. A. 81, 63285g beschrieben wurde, oder in Übereinstimmung mit den bekannten Verfahren gewonnen werden können.

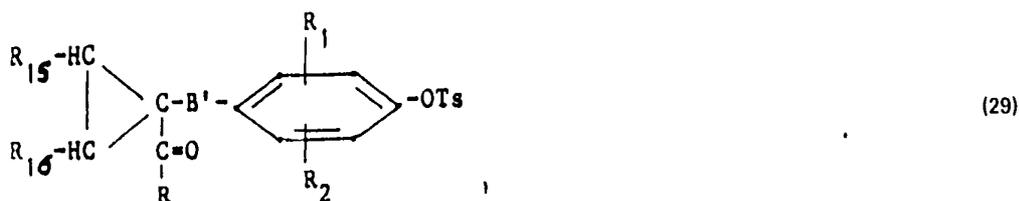
Im anderen Falle können die Verbindungen der Formel (27), in der R₇ und R₈ jeweils Wasserstoff sind und B' eine -SO₂-Gruppe darstellt, durch Behandeln des Alkalimetallderivats von einem 2-R-Benzensulfonat, mit einem Phenylderivat der Formel (26) in Anwesenheit von Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid, in Übereinstimmung mit der in Communications, April 1984, S. 323 beschriebenen Methode hergestellt werden.

In Übereinstimmung mit einem weiteren Verfahren können die Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine 2-Naphthylgruppe darstellt und B' eine -SO₂-Gruppe ist, durch Umsetzung eines 2-Halogenosulfonylnaphthalens mit einem R₁R₂-Phenolderivat erhalten werden. Dieses Sulfonatderivat wird dann in Anwesenheit von Aluminiumchlorid umgelagert, um einen Komplex zu gewinnen, der durch eine Säure wie Chlorwasserstoffsäure behandelt wird, um die erforderliche Formel (4) bereitzustellen.

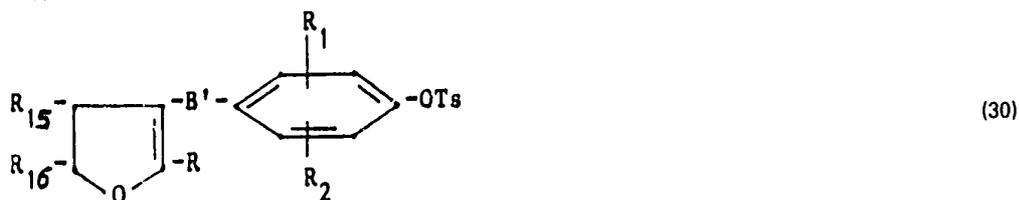
10) Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine wahlweise mono- oder disubstituierte 2-R-4,5-Dihydrofuran-3-yl-Gruppe darstellt, können durch Erwärmen eines Ketonderivats der Formel (18) mit einem 1,2-Dihalogenethan der allgemeinen Formel hergestellt werden:



in der R_{15} und R_{16} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal oder ein Phenylradikal in Anwesenheit eines basischen Mittels wie ein Alkalimetallcarbonat darstellen, um ein Cyclopropanderivat der allgemeinen Formel zu erhalten:

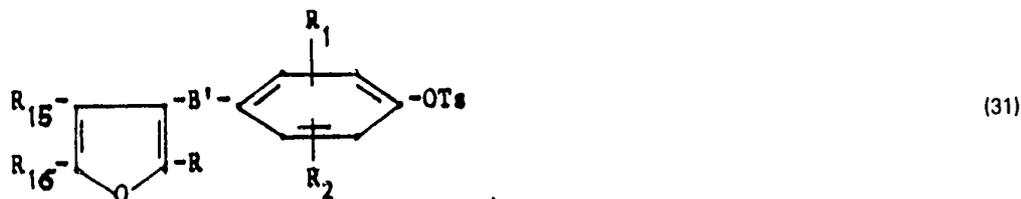


in der B' , R , R_1 , R_2 , R_{15} , R_{16} und Ts die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben. Das Cyclopropanderivat der Formel (29) wird anschließend zwischen 100 und 130°C in Anwesenheit eines Phasenüberführungskatalysators wie zum Beispiel Triphenylphosphin oder Tricaprylmethylammoniumchlorid erwärmt, um ein 4-Tosyloxyphenylderivat der allgemeinen Formel bereitzustellen:



in der B' , R , R_1 , R_2 , R_{15} , R_{16} und Ts die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben und das 4-Tosyloxyphenylderivat anschließend durch die Behandlung mit einem basischen Mittel wie Alkalimetallhydroxid enttosyliert wird, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) bereitzustellen.

11) Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine wahlweise mono- oder disubstituierte 2-R-Furan-3-yl-Gruppe darstellt, können durch Oxydieren, zum Beispiel mit Manganoxid, eines 4,5-Dihydrofuranerivats von Formel (30), erhalten werden, um ein Furanderivat der allgemeinen Formel bereitzustellen:

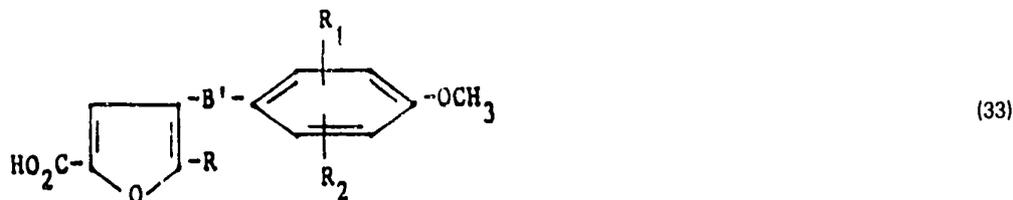


in der B' , R , R_1 , R_2 , R_{15} , R_{16} und Ts die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, wobei das Furanderivat anschließend mit einem basischen Mittel wie Alkalimetallhydroxid behandelt wird, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) bereitzustellen.

12) Die Verbindungen der Formel (4), in der C eine 2-R-Furan-3-yl- oder 2-R-thien-3-yl- oder 2-R-Pyrrol-3-yl-Gruppe darstellt, können durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



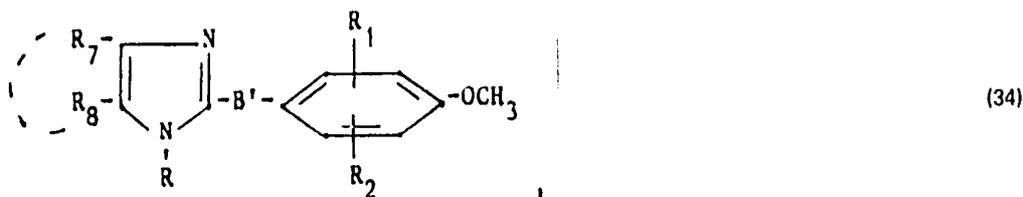
in der R die gleiche Bedeutung wie oben erläutert hat und $Q-O$, $-S$ oder $-N-R_{11}$ darstellt, mit einem Halogenid der Formel (9) in Anwesenheit eines Friedel-Crafts-Katalysators wie Aluminiumchlorid hergestellt werden, um ein 4-Methoxyderivat der allgemeinen Formel zu erhalten:



in der B' , R , R_1 , R_2 und Q die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, das anschließend durch Erwärmen decarboxyliert wird und mit einem geeigneten Mittel wie Pyridinhydrochlorid oder wäßriger Chlorwasserstoffsäure entmethyliert wird, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) bereitzustellen.

Im anderen Falle können die Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine wahlweise substituierte 2-R-Furan-3-yl-Gruppe darstellt, durch Oxydieren, zum Beispiel eines Sulfidderivats der Formel (30) mit Manganoxid, hergestellt werden, um ein wahlweise substituiertes 2-R-3-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)furanerivat zu gewinnen, das anschließend mit einem basischen Medium, zum Beispiel Alkalimetallhydroxid, behandelt wird, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) bereitzustellen.

13) Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy ein 1-R-Imidazol-2-yl- oder 1-R-Benzimidazol-2-yl-Gruppe darstellt, können durch Umsetzung eines 1-R-Imidazols oder 1-R-Benzimidazols mit einem Halogenid der Formel (9) in Anwesenheit eines Friedel-Crafts-Katalysators wie Aluminiumchlorid gewonnen werden, um eine Verbindung der allgemeinen Formel zu erhalten:



in der B', R, R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert aufweisen, R₇ und R₈ jeweils Wasserstoff darstellen oder zusammengenommen werden mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, um eine Phenylgruppe zu bilden, die anschließend unter Verwendung eines Ethanthiol/Aluminiumgemischs oder 2-Mercaptoethanol in Anwesenheit von Natriumhydrid entmethyliert wird, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) bereitzustellen.

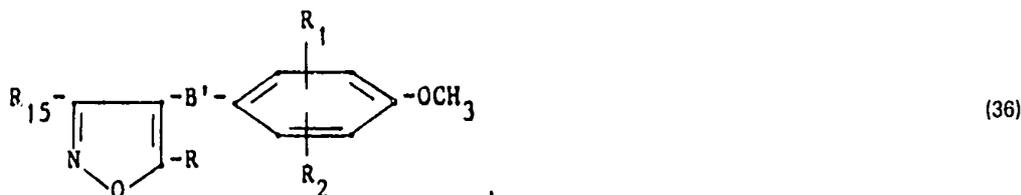
Verbindungen der Formel (34), in der -OCH₃ durch -O Benzyl ersetzt wird, können ebenfalls verwendet werden. In solchen Fällen können die betreffenden Verbindungen unter Verwendung von zum Beispiel Palladiumholzkohle entbenzyliert werden, um die erforderliche Verbindung für Formel (4) zu gewinnen.

Wenn R Wasserstoff darstellt, ist Imidazol oder Benzimidazol in der 1-Stellung mit einer geeigneten N-Schutzgruppe, zum Beispiel einer Benzylgruppe, geschützt, die anschließend, falls gewünscht, unter Verwendung klassischer Verfahren entfernt werden kann.

14) Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy ein wahlweise substituiertes 5-R-Isoxazol-4-yl-Derivat darstellt, können durch Umsetzung eines Isoxazolderivats der allgemeinen Formel hergestellt werden:



in der B', R, R₁₅ und Hal die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben mit einem 4-Methoxyderivat der Formel (26) in Anwesenheit eines Friedel-Crafts-Katalysators wie Aluminiumchlorid hergestellt werden, um die Verbindungen der allgemeinen Formel zu erhalten:



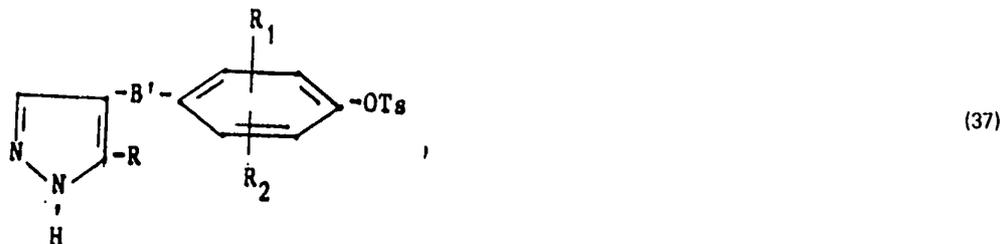
in der B', R, R₁, R₂ und R₁₅ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, die unter Verwendung von Aluminiumchlorid entmethyliert werden, um die erforderlichen Verbindungen der Formel (4) bereitzustellen.

Verbindungen der Formel (35) sind bekannte Produkte, die in Gazz. Chim. Ital. **76**, 30 (1946) beschrieben wurden, während die weiteren Verbindungen der Formel (35) in Übereinstimmung mit der darin beschriebenen Methode oder klassischen Methode erhalten werden können.

Im anderen Falle können die Verbindungen der Formel (36), in der R₁₅ Wasserstoff und B' eine -SO₂-Gruppe darstellt, in Übereinstimmung mit der in J. Hero. Chem. **23**, 1363 (1986) durch Umsetzung eines 1-(4-Methoxybenzonsufonyl)-1-N,N-dimethylaminoethens mit Hydroxylamin gewonnen werden.

Ähnlich können die Verbindungen der Formel (36), in der B' eine -SO₂-Gruppe darstellt, R₁₅ anders als Wasserstoff ist und in denen -OCH₃ durch -O Tosyl ersetzt ist, für die Gewinnung der entsprechenden Verbindungen der Formel (4) verwendet werden. Diese 3-substituierten -5-R-3-(4-O-Tosyl)benzonsulfonylisoxazol-4-yl-Derivate können in Übereinstimmung mit der in Gazz. Chim. Ital. **98**, 656 (1968) hergestellt werden, d. h. durch Umsetzung eines Benzonsulfonylketons mit einem Hydroxamsäurederivat.

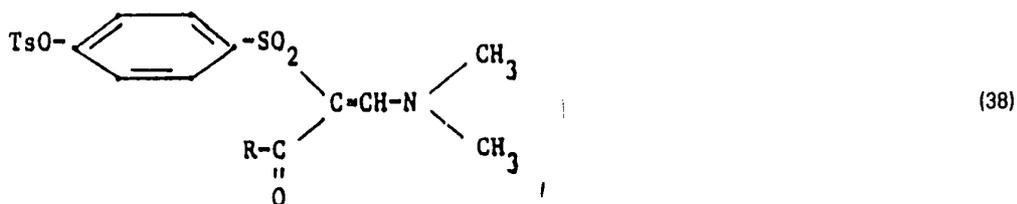
15) Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine 5-R-Pyrazol-4-yl-Gruppe darstellt, können durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der B', R, R₁, R₂ und Ts die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, mit Hydrazin hergestellt werden, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) zu erhalten.

Die Verbindungen der Formel (37) sind Verbindungen, die in Übereinstimmung mit J. Hetero. Chem., **23**, 1363 (1986) hergestellt werden können, d. h. aus einem N,N-Dimethylaminoethenderivat und Hydrazin.

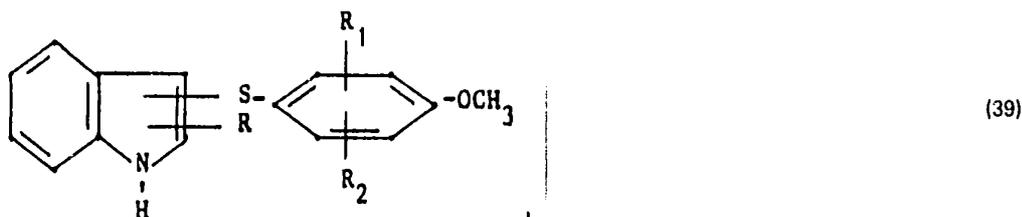
Im anderen Falle können die Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine 5-R-Pyrazol-4-yl-Gruppe darstellt, direkt aus einer Verbindung der allgemeinen Formel:



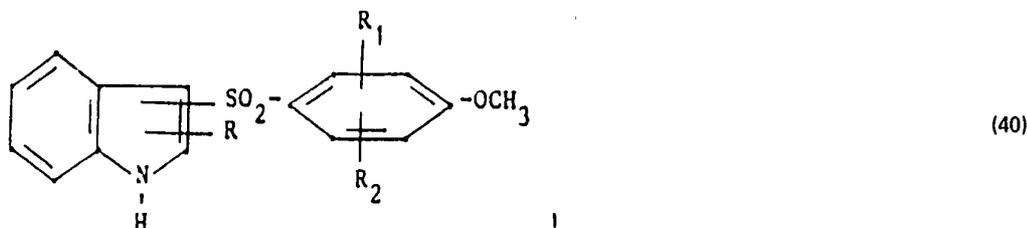
in der R und Ts die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben und einem Überschuß an Hydrazin hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel (38) können in Übereinstimmung mit der in J. Hetero. Chem. 23, 1353 (1986) wie zuvor angeführt hergestellt werden.

16) Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy ein 1-R₁-2-R-Indol-3-yl- oder 1-R₁-3-R-Indol-2-yl-Derivat darstellt, können hergestellt werden:

a) wenn R₁ Wasserstoff darstellt, durch Umsetzen von p-Methoxythiophenol, das durch R₁- und R₂-Gruppen substituiert ist, mit 2-R-Indol oder 3-R-Indol in Anwesenheit von Iod, um ein Indolderivat der allgemeinen Formel bereitzustellen:



in der R, R₁ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, die anschließend mit 3-Chloroperbenzoesäure oxidiert werden können, um die Sulfonylderivate der allgemeinen Formel bereitzustellen:



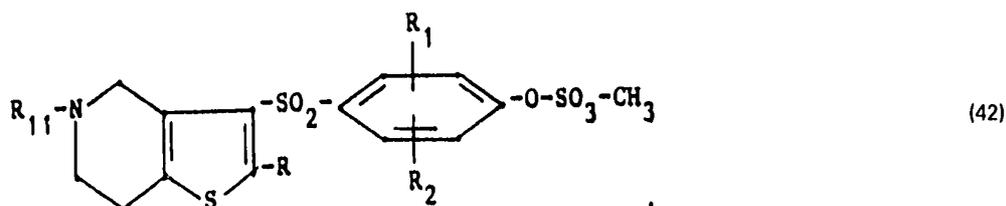
in der R, R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben. Die Verbindungen der Formel (39) und (40) können anschließend unter Verwendung von 2-Mercaptoethanol in Anwesenheit von Natriumhydrid entmethyliert werden, um die erforderlichen Verbindungen der Formel (4) bereitzustellen.

b) wenn R₁ etwas anderes als Wasserstoff ist, durch Behandeln einer Verbindung der Formel (39) oder (40) mit einem Iod der Formel R₁-I, in der R₁ etwas anderes als Wasserstoff ist und Entmethylieren des 1-substituierten Derivats, das mit 2-Mercaptoethanol in Anwesenheit von Natriumhydrid gewonnen wurde, um die erforderlichen Verbindungen der Formel (4) bereitzustellen.

17) Die Verbindungen der Formel (4), in der C₁ eine 2-R-5-R₁-4,5,6,7-Tetrahydrothieno[3,2-c]pyrid-3-yl-Gruppe und B' eine -SO₂-Gruppe darstellt, können durch Umsetzung eines 2-R-5-R₁-4,5,6,7-Tetrahydrothieno[3,2-c]pyridins hergestellt werden, in der R₁ etwas anderes als Wasserstoff ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel:



in der R₁, R₂, M und Bz die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, in Anwesenheit von Methansulfonsäure/Phosphorpentoxid hergestellt werden, um ein Tetrahydrothienopyridin der allgemeinen Formel zu erhalten:

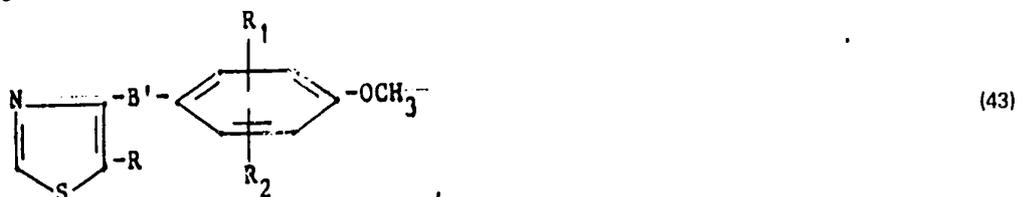


in der R, R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben und R₁ die gleiche Bedeutung wie oben hat mit Ausnahme von Wasserstoff.

Die Verbindungen der Formel (42) werden anschließend in Anwesenheit eines basischen Mittels wie Alkalimetallhydroxid hydrolysiert, um die erforderlichen Verbindungen der Formel (4) bereitzustellen, in der R₁ etwas anderes als Wasserstoff ist. Ausgangs-2-R-5-R₁-4,5,6,7-Tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine sind bekannte Verbindungen, die in Heterocycles, 22, 1235 (1984) beschrieben wurden oder in Übereinstimmung mit der darin beschriebenen Methode hergestellt werden können.

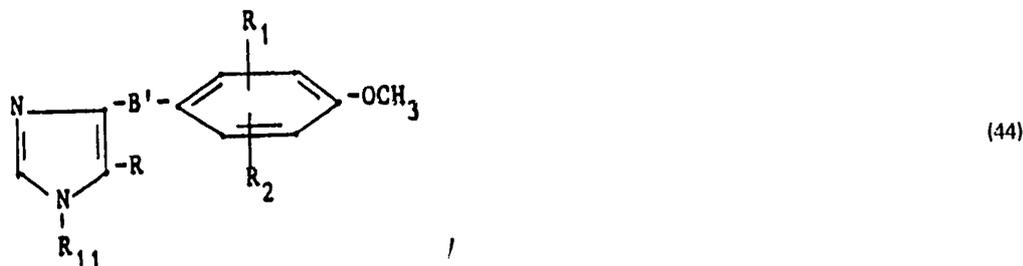
18) Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine 2-R-Thieno[3,2-c]pyrid-3-yl-Gruppe darstellt, können durch Hydrolysieren einer Verbindung der Formel (42), in der R_{11} ein Benzyl- oder Halogenbenzylradikal darstellt und weitere Umsetzung des mit Palladiumholzkohle in Diphenylether gewonnenen 4-Hydroxybenzonsulfonylderivats hergestellt werden, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) bereitzustellen.

19) Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine 5-R-Thiazol-4-yl-Gruppe darstellt, können durch Entmethylieren einer Verbindung der allgemeinen Formel:



in der B' , R , R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, unter Verwendung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure hergestellt werden, um die erforderlichen Verbindungen der Formel (4) bereitzustellen. Die Verbindungen der Formel (43) können in Übereinstimmung mit der in Tetrah. Lett. 1972, S. 2777 beschriebenen Methode gewonnen werden, d. h. aus einem Sulfonylmethylisocyanid und einem Thioglycolsäurederivat.

20) Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine 1- R_{11} -5-R-Imidazol-4-yl-Gruppe darstellt, können durch Entmethylieren mit 2-Mercaptoethanol in Anwesenheit von Natriumhydrid der allgemeinen Formel:



in der B' , R , R_1 , R_2 und R_{11} die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, hergestellt werden, um die erforderlichen Verbindungen der Formel (4) bereitzustellen.

Die Verbindungen der Formel (44) können in Übereinstimmung mit der in Tetrahedron Lett. 23, S. 2373-2374 (1972) beschriebenen Methode hergestellt werden, d. h. aus einem Sulfonylmethylisocyanid und einem Imidazolderivat.

21) Die Verbindungen der Formel (4), in der B' eine $-SO_2$ -Gruppe und Cy eine Gruppe der Formel (D) darstellt, in der R_5 und R_6 mit einem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind zusammengenommen werden, um eine nichtaromatische mono- oder bicyclische carbocyclische Gruppe mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen zu bilden und durch eine R-Gruppe in der α -Stellung in bezug auf die Methylgruppe wahlweise substituiert sind, zum Beispiel kann eine 3-R-Inden-2-yl-, 2-R-Cyclohexen-1-yl- oder 1-R-3,4-Dihydronaphth-2-yl-Gruppe in Übereinstimmung mit der in J. Org. Chem. Bd. 35, Nr. 12, S. 4217-4222 (1970) beschriebenen Methode durch Erwärmen einer Verbindung der allgemeinen Formel hergestellt werden:



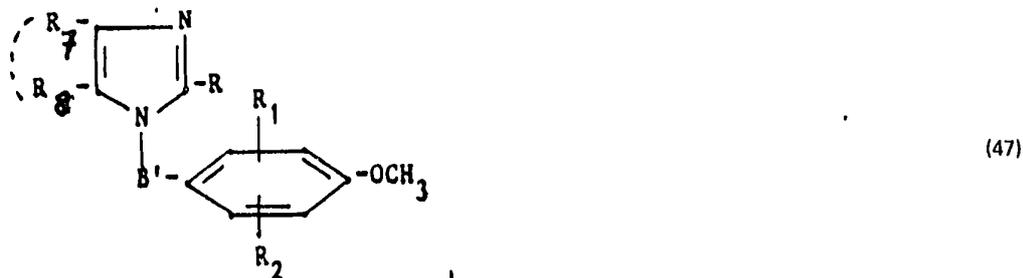
in der R_5 und R_6 mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengenommen werden, um eine Gruppe mit von 5 bis 10 Kohlenstoffatomen zu bilden und durch eine R-Gruppe in der α -Stellung in bezug auf die Methylgruppe wahlweise substituiert sind, mit einem Halogenid von 4-Tosyloxybenzen, das durch R_1 - und R_2 -Gruppen in einem geeigneten Lösungsmittel wie Benzen und in Anwesenheit von wäßrigem Kupfer(II)-chlorid und Triethylamin substituiert ist, um ein 4-Toxyloxyphenylderivat der allgemeinen Formel zu gewinnen:



in der R_1 , R_2 und Ts die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben und R_5 und R_6 die gleiche Bedeutung aufweisen wie in Formel (37), das dann unter Verwendung eines geeigneten Mittels wie einem Alkalimetallhydroxid enttosyliert wird, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) zu erhalten.

b) Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine Gruppe (E) darstellt

Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy ein 2-R-Imidazol-1-yl- oder 2-R-Benzimidazol-1-yl-Gruppe darstellt, können durch Umsetzung eines 2-R-Imidazols oder 2-R-Benzimidazols mit einem Halogenid der Formel (9) in Anwesenheit eines Friedel-Crafts-Katalysators wie Aluminiumchlorid gewonnen werden, um eine Verbindung der allgemeinen Formel bereitzustellen:

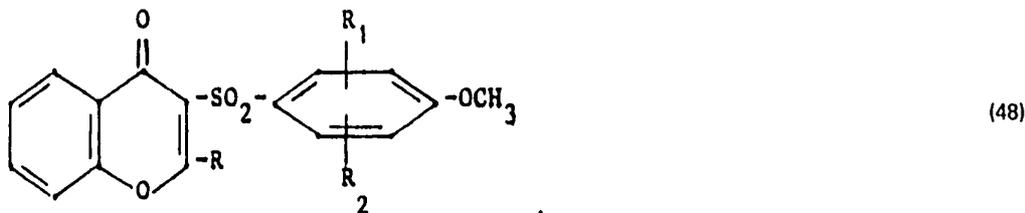


in der B', R, R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben und R₇ und R₈ jeweils Wasserstoff darstellen oder mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, zusammengenommen werden, um eine Phenylgruppe zu bilden.

Die Verbindung der Formel (47) wird anschließend unter Verwendung eines geeigneten Mittels, zum Beispiel einem Ethanthiol/Aluminiumchloridgemischs entmethyliert, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) zu ergeben.

c) Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine Gruppe (F) darstellt

Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy zum Beispiel eine 2-R-Chromon-3-yl-Gruppe und B' eine -SO₂-Gruppe darstellt, können durch Umsetzung eines 2-R-3-Halogenochromons mit einem 4-Methoxyderivat der Formel (9), in der B' eine -SO₂-Gruppe darstellt, in Anwesenheit eines Friedel-Crafts-Katalysators wie Aluminiumchlorid hergestellt werden, um das Chromonderivat der allgemeinen Formel zu erhalten:



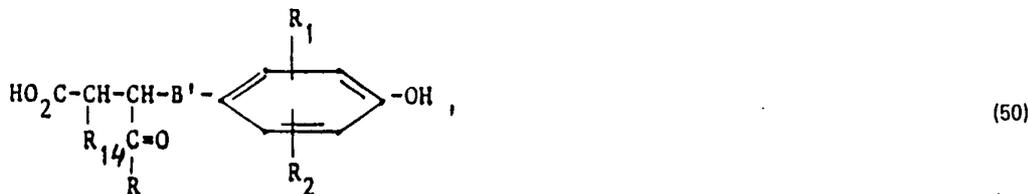
in der R, R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, das wahlweise unter Verwendung von zum Beispiel wässriger Bromwasserstoffsäure oder Pyridinhydrochlorid entmethyliert wird, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) bereitzustellen.

d) Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine Gruppe (G) darstellt

Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy ein wahlweise substituiertes 5-R-2,3-Dihydrofuran-2-on-4-yl darstellt, können durch Umsetzung eines Ketons der Formel (18) in einem basischen Medium, zum Beispiel Kaliumcarbonat, mit einem 2-Halogenoacetat der allgemeinen Formel hergestellt werden:



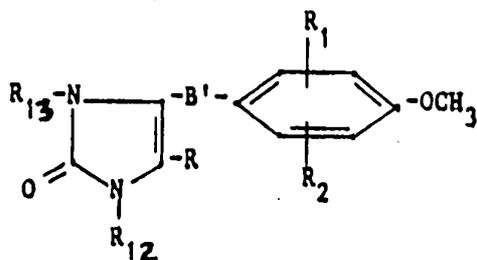
in der Hal, R₁₄ und R₁₅ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, um einen Ketoester zu gewinnen, der zuerst in einem basischen Medium hydrolysiert und anschließend mit einer starken Säure behandelt wird, um das Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel bereitzustellen:



in der B', R, R₁, R₂ und R₁₄ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben. Die Säure der Formel (50) stellte, wenn sie mit Trifluoressigsäure oder Thionylchlorid behandelt wurde, die erforderliche Verbindung der Formel (4) bereit.

e) Verbindungen der Formel (4), in der Cy eine Gruppe (H) darstellt

Die Verbindungen der Formel (4), in der Cy ein wahlweise substituierte 5-R-1,3-Dihydro-2H-imidazol-2-on-4-yl darstellt, können durch Umsetzung eines 5-R-Imidazol-2-ons mit einem Halogenid der Formel (9) gewonnen werden, um eine Verbindung der allgemeinen Formel zu erhalten:

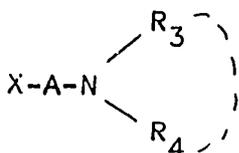


(51)

in der R, R₁, R₂, R₁₂, R₁₃ und B' die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, die anschließend unter Verwendung geeigneter Verfahren wie in Anwesenheit von Iodwasserstoffsäure, Pyridinhydrochlorid oder Bromwasserstoffsäure entmethyliert wird, um die erforderliche Verbindung der Formel (4) bereitzustellen.

Als alternatives Verfahren zur Herstellung der betreffenden Verbindungen der Formel (4) kann die Methode adaptiert werden, die der in J. Am. Chem. Soc. 68, S. 2350 (1946) beschriebenen ähnelt.

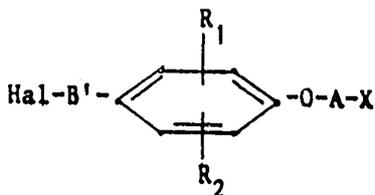
Entsprechend einer alternativen Methode können die Verbindungen der Formel (1), in der B eine -S- oder -SO₂-Gruppe und A eine Alkylengruppe darstellt, vorzugsweise jene, in der A ein Propylengruppe darstellt, ebenfalls durch Umsetzung eines 4-Hydroxyphenylderivats der Formel (4), in Anwesenheit eines basischen Mittels wie eines Alkalimetallcarbonats, zum Beispiel Kaliumcarbonat, eines Alkalimetallhydroxids wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkalimetallhydrids wie Natriumhydrid oder eines Alkalimetallalcoholats, zum Beispiel Natriummethylat oder -ethylat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel gewonnen werden:



(52)

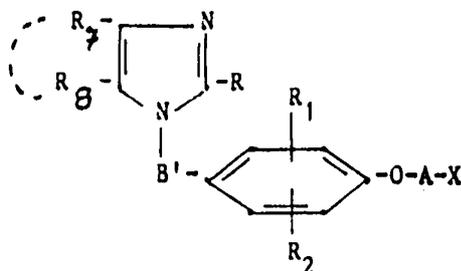
in der X die gleiche Bedeutung wie oben erläutert hat und vorzugsweise Chlor oder ein Benzensulfonyloxy- oder p-Toluensulfonyloxyradikal darstellen, A ein Alkylengruppe darstellt und R₃ und R₄ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, die Reaktion bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Rückflußtemperatur des Mediums und in einem polarem Lösungsmittel wie Methylethylketon oder Dimethylsulfoxid stattfindet, um das gewünschte Aminoalkoxyphenylderivat der Formel (1) in Form einer freien Base zu bilden.

Wenn R₄ Wasserstoff darstellt, wird das Stickstoffatom vorzugsweise durch eine labile Gruppe geschützt, zum Beispiel eine Schutzgruppe, die in einem basischem Medium, zum Beispiel der Tertiobutoxycarbonyl-(BOC)-Gruppe, eliminiert werden kann. Die Verbindungen der Formel (52) sind Produkte, die bekannt sind oder die durch bekannte Methoden hergestellt werden können. Die Verbindungen der Formel (1), in der Cy eine Gruppe (E) darstellt, A eine Alkylengruppe und B eine -S- oder -SO-Gruppe darstellt, können ebenfalls durch Umsetzung eines Imidazols oder 2-R-Benzimidazols mit einem Halogenid der allgemeinen Formel:



(53)

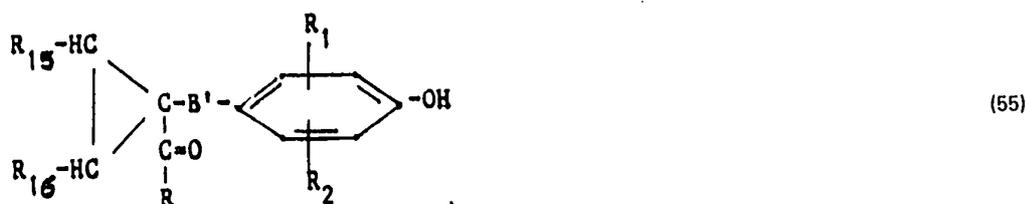
in der B', R₁, R₂, Hal und X die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben und A eine Alkylengruppe darstellt, in Anwesenheit eines sauren Akzeptors wie Triethylamin hergestellt werden, um eine Verbindung der allgemeinen Formel zu erhalten:



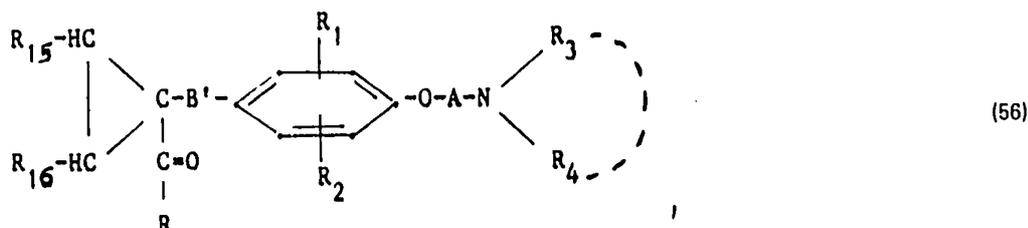
(54)

in der B', R, R₁, R₂ und X die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, R₇ und R₈ jeweils Wasserstoff darstellen oder mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammengenommen werden, um eine Phenylgruppe zu bilden und A eine Alkylengruppe darstellt, wobei die Verbindung anschließend mit einem Amin der Formel (3) umgesetzt wird, um die erforderliche Verbindung der Formel (1) in Form einer freien Base zu gewinnen.

Ähnlich können die Verbindungen der Formel (1), in der Cy eine wahlweise mono- oder disubstituierte 2-R-4,5-Dihydrofuran-3-yl-Gruppe darstellt, A eine Alkylengruppe und B eine -S- oder -SO₂-Gruppe darstellt, durch Hydrolysieren eines Cyclopropanderivats der Formel (29) in Anwesenheit einer wäßrigen Alkalimetallhydroxidlösung hergestellt werden, um ein 4-Methoxyphenylderivat der allgemeinen Formel:



in der B', R, R₁, R₂, R₁₅ und R₁₆ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben, bereitzustellen, das anschließend umgesetzt wird:
 - mit einem Dihalogalkan der Formel (5) und das entstandene Produkt mit einem Amin der Formel (3)
 - mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (52), um ein Aminoalkoxyphenylderivat der allgemeinen Formel bereitzustellen:

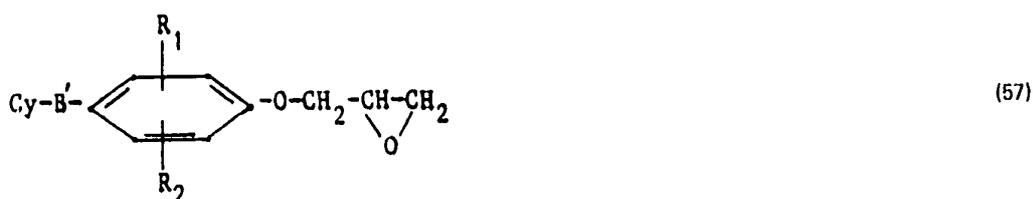


in der B', R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₅ und R₁₆ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben und A eine Alkylkette darstellt. Das Cyclopropanderivat der Formel (56) wird anschließend auf eine Temperatur zwischen 100°C und 130°C in Anwesenheit eines Phasenüberführungskatalysators wie zum Beispiel Triphenylphosphin oder Tricaprylylmethylammoniumchlorid erwärmt, um das erforderliche 2,3-Dihydrofuran-derivat der Formel (1) in Form einer freien Base bereitzustellen.

II. Wenn B durch Behandeln mit einem Oxydationsmittel, einem Sulfid der Formel (1), in der B eine -S-Gruppe darstellt, eine -SO-Gruppe darstellt, ist diese Verbindung der Formel (1), die in Form der freien Base eines Salzes davon vorhanden ist, um die erforderliche Verbindung in Form der freien Base oder eines Salzes davon zu erhalten.

Dort, wo die erforderliche Verbindung in Form eines Salzes zur Verfügung steht, kann die freie Base davon durch Behandlung mit einem basischen Mittel wie einem Alkalimetallcarbonat, zum Beispiel Kaliumcarbonat oder einem Alkalimetallhydrogencarbonat, zum Beispiel Natriumhydrogencarbonat, zurückgewonnen werden. Im allgemeinen findet die Reaktion in Wasser oder einem organischen Lösungsmittel wie Methylenechlorid und in Anwesenheit eines geeigneten Oxydationsmittels wie zum Beispiel Natriummetaperiodat, Kaliumpermanganat oder 3-Chlorperbenzoesäure statt. Je nach dem verwendeten Oxydationsmittel erhält man Gemische von Sulfoxiden oder Sulfonen. Diese Gemische können durch herkömmliche Verfahren, zum Beispiel Chromatographie getrennt, werden.

III. Wenn B eine -S- oder -SO₂-Gruppe und A eine wahlweise substituierte 2-Hydroxypropylenkette darstellt, indem unter Rückfluß ein 4-Hydroxyphenylderivat der Formel (4) umgesetzt wird mit einem Epihalogenhydrin wie Epichlorhydrin oder Epibromhydrin in rechts- oder linksdrehender Form oder in Form eines Gemischs dieser Isomere, zum Beispiel in racemischer Form, und in Anwesenheit eines basischen Mittels wie ein Alkalimetallcarbonat, zum Beispiel Kaliumcarbonat, einem Alkalimetallhydroxid, zum Beispiel Natrium- oder Kaliumhydroxid, einem Alkalimetallhydrid wie Natriumhydrid oder einem Alkalimetallalcoholat, zum Beispiel Natriummethylat von Ethylat, und in einem polaren Lösungsmittel wie Methyläthylketon, um die Oxiranylmethoxyderivate der allgemeinen Formel



zu erhalten, in der Cy, B', R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie oben erläutert haben.

Die Oxiranylmethoxyderivate der Formel (57) werden anschließend unter Rückfluß mit einem Aminüberschuß der Formel (3) behandelt, wobei diese Behandlung in einem polaren Lösungsmittel wie Methyläthylketon oder in einem Aminüberschuß der Formel (3) durchgeführt wird, um die gewünschte Verbindung der Formel (1) in Form der freien Base, in der A eine 2-Hydroxypropylenkette darstellt, die, wenn gewünscht, mit einem niederen Alkylhalogenid in Anwesenheit einer starken Base umgesetzt werden kann, um die Verbindung der Formel (1) in Form der freien Base, in der A eine 2-Hydroxypropylenkette darstellt, in der das Hydroxy durch ein niederes Alkylradikal substituiert ist, bereitzustellen.

In einigen Fällen können parallel zu den Verbindungen der Formel (57) Nebenprodukte, in diesem Falle 4-(3-Halogen-2-hydroxypropoxy)benzonsulfonylderivate, gebildet werden.

Bei der Umsetzung desamins der Formel (3), werden diese Derivate dennoch die Entstehung der gewünschten Verbindung der Formel (1) bewirken, in der A eine 2-Hydroxypropylenkette darstellt.

Die Verbindungen der Formel (1), die auf diese Weise in Form der freien Base gewonnen wurden, können anschließend in pharmazeutisch annehmbare Salze durch die Umsetzung mit einer geeigneten organischen oder anorganischen Säure, zum Beispiel Oxal-, Malein-, Fumar-, Methansulfon-, Benzoe-, Ascorbin-, Pamo-, Bernstein-, Hexamin-, Bismethylensalicyl-, Ethandisulfon-, Essig-, Propion-, Tartar-, Salicyl-, Zitronen-, Glucon-, Milch-, Apfel-, Zimt-, Mandel-, Citrakon-, Aspargin-, Palmitin-, Stearin-, Itacon-, Glycol-, p-Aminobenzoe-, Glutamin-, Benzonsulfon- oder Theophyllin-essigsäure oder mit Lysin oder Histidin umgewandelt werden.

Auf ähnliche Weise können die N-Oxidderivate der Verbindungen der Formel (1) durch Oxydation der entsprechenden Verbindung der Formel (1) mit einem geeigneten Oxydationsmittel, zum Beispiel Wasserstoffperoxid oder 3-Chlorperbenzoesäure, gebildet werden.

Monoalkyl- oder Dialkylaminoalkoxybenzonsulfonylbenzofuran- oder Benzothiophenderivate werden in dem US-Patent Nr. 4,117, 128 wegen ihrer pharmakologischen Wirkungen auf kardiovaskulärem Gebiet angeführt.

Im Verlauf der Ausarbeitung der vorliegenden Erfindung wurden Versuche mit Verbindungen durchgeführt, die in dem zuvor erwähnten US-Patent speziell zitiert werden, genauer gesagt mit 2-Ethyl- oder 2-n-Butyl-3-[4-(2-Diethylaminoethoxy)benzonsulfonyl]benzofuran.

Aus den Ergebnissen dieser Versuche konnte geschlossen werden, daß diese bekannten Verbindungen bei einer intravenösen verabreichten Dosis von 10 mg/kg im Hund nur eine schwache α -antiadrenergische Wirksamkeit und keine oder praktisch keine β -antiadrenergische Wirksamkeit aufweisen. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß durch Austauschen der Mono- oder Dialkylaminoalkoxykette der Benzonsulfonylbenzofurane oder -benzothiophene nach dem Stand der Technik durch eine Aralkylaminoalkoxykette Verbindungen erzielt werden, die eine viel höhere α - und β -antiadrenergische Wirksamkeit aufweisen als bei den entsprechenden bekannten Verbindungen der Fall ist.

Die betreffenden Aralkylaminoalkoxybenzonsulfonylbenzofurane oder -benzothiophene zeigten bei so niedrigen Dosen wie 0,1 bis 1,5 mg/kg eine subtotale Inhibition der α -adrenergischen Wirkung zusammen mit einer bedeutenden β -antiadrenergischen Wirksamkeit.

Derartige wertvolle antiadrenergische Eigenschaften wurden ebenfalls in Verbindungen festgestellt, deren Struktur der der entsprechenden Aralkylaminoalkoxybenzonsulfonylbenzofurane- und -benzothiophene ähnelte, doch in denen die Benzofuran- oder Benzothiophenkomponente durch eine andere carbocyclische oder heterocyclische Gruppe ausgetauscht wurde.

Aus diesem Grunde betrifft eine Klasse der erfindungsgemäßen Verbindungen die der Formel (1) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze oder N-Oxide, in der Cy, R₁, R₂, R₄ und A die gleiche Bedeutung wie in Formel (1) haben, B eine -SO₂-Gruppe darstellt und R₃ ein Radikal -Alk-Ar darstellt. Eine besonders bevorzugte Klasse erfindungsgemäßer Verbindungen sind jene, in denen R₁, R₂, R₄ und A die gleiche Bedeutung haben wie in Formel 1, B eine -SO₂-Gruppe dargestellt, R₃ ein Radikal -Alk-Ar darstellt, Cy eine Gruppe darstellt, die ausgewählt ist aus:

- Indolizin-3-yl
- Benzofuryl oder Benzothienyl, ganz besonders 2-R-Benzofur-3-yl und 2-R-Benzothien-3-yl
- Chinolinyll wie 2-R-Chinolin-3-yl
- Pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, ganz besonders 6-R-Pyrrolo[1,2-b]pyridazin-5-yl
- Pyrazolo[1,5-a]pyridyl, ganz besonders 2-R-Pyrazolo[1,5-a]pyrid-3-yl
- Imidazo[1,2-a]pyridyl, ganz besonders 2-R-Imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl
- 4,5-Dihydrofuranlyl, ganz besonders 2-R-3,4-Dihydrofuran-3-yl
- Phenyl, ganz besonders 2-R-Phenyl
- Naphthyl, ganz besonders 2-R-1-Naphthyl
- Indolyl, ganz besonders 2-R-Indol-3-yl- oder 1-R₁₁-2-R-Indol-3-yl-Gruppe.

Ähnliche Indolizinderivate, die in der 1-Stellung mit einer Alkoxybenzoylkette, die selber mit einer Mono- oder Dialkylaminogruppe substituiert ist, substituiert sind und von denen gesagt wird, daß sie pharmakologische Wirkungen auf kardiovaskulärem Gebiet aufweisen würden, sind bereits bekannt.

In diesem Zusammenhang sollte das Französische Patent Nr. 2,341,578 und Eur. J. Med. Chem. 1977, 12, Nr. 4 S. 345-350 erwähnt werden, die das 2-Ethyl-, 2-n-Propyl- oder 2-n-Butyl-1-[4-(3-di-n-propyl- oder 3-di-n-butylaminopropoxy)benzoyl]indolizin, das wahlweise auf dem Benzoylradikal dimethyliert ist, speziell beschreiben.

Diese bekannten Verbindungen zeigten keine oder geringe, auf jeden Fall zu geringe antiadrenergische Wirkungen, um für therapeutische Zwecke von Wert zu sein. Andere Monoalkyl- oder Dialkylaminoalkoxybenzoylderivate sind ebenfalls bekannt. In der Literatur werden zum Beispiel Monoalkyl- oder Dialkylaminoalkoxybenzoylderivate geschildert von:

- Thiophen (J. Med. Chem. V, 13 [3], S. 359-366 [1970])
- Naphthalen oder Dihydronaphthalen (Chim. Ther. V, 7 [5] S. 269-377)
- Pyridin (Ing. Chim. V, 59 [283] S. 3-13 [1977])
- Thieno [3,2-c]pyridin (Heterocycles, V, 22 [5], S. 1235-1247 [1984])
- Indol (Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther. V, 12 [5] S. 483-487 [1977])
- Furan (Französisches Patent Nr. 2,400,515)
- Chromon (US-Patent Nr. 4,220,645)

Die mit diesen bekannten Verbindungen ausgeführten Versuche zeigten, daß einige von ihnen antiadrenergische Wirkungen aufweisen, die jedoch sehr gering waren, auf alle Fälle zu gering, um für therapeutische Zwecke von irgendeiner Bedeutung zu sein.

Außerdem wurde noch festgestellt, daß Mono- oder Dialkylaminoalkoxybenzonsulfonylderivate denen im US-Patent Nr. 4,117,128 beschriebenen ähneln, doch jene, bei denen die Benzofuran- oder Benzothiophenkomponente durch einen anderen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring ersetzt wurde, weisen wertvollere antiadrenergische Eigenschaften auf, als bekannte Sulfonylderivate des zuvor erwähnten US-Patents oder bekannte Benzoylderivate der zuvor zitierten Quellen.

Es wurden zum Beispiel α - und β -antiadrenergische Eigenschaften bei Hunden registriert, denen auf intravenösem Wege so niedrige Dosen wie 0,1 bis 1,5 mg/kg Mono- oder Dialkylaminoalkoxybenzonsulfonylderivate der Formel (1) in der Cy eine andere Gruppe als Benzofuryl oder Benzothienyl, zum Beispiel eine Chinolinyll- oder Pyrrolo[1,2-b]pyridazinylkomponente darstellt, verabreicht wurden.

Noch eine andere wertvolle Klasse der erfindungsgemäßen Verbindungen sind jene, in denen R₁, R₂, R₄ und A die gleiche Bedeutung wie in Formel (1) aufweisen, B eine -SO₂-Gruppe darstellt und R₃ ein Alkylradikal unter der Bedingung darstellt, daß Cy anders ist als Benzo[b]furyl oder Benzo[b]thienyl.

Eine besonders wertvolle Klasse der erfindungsgemäßen Verbindungen sind jene, in denen R₁, R₂, R₃ und A die gleiche Bedeutung wie in Formel (1) aufweisen, B eine -SO₂-Gruppe darstellt und R₃ ein Alkylradikal und Cy eine Gruppe darstellt, die ausgewählt ist aus:

- Chinolinyl, ganz besonders 2-R-Chinolin-3-yl
- Pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, ganz besonders 6-R-Pyrrolo[1,2-b]pyridazin-5-yl.
- Pyrazolo[1,5-a]pyridyl, ganz besonders 2-R-Pyrazolo[1,5-a]pyrid-3-yl.
- Imidazo[1,2-a]pyridyl, ganz besonders 2-R-Imidazo[1,2-a]pyrid-3-yl.
- 4,5-Dihydrofuranyl, ganz besonders 2-R-4,5-Dihydrofuran-3-yl-Gruppe.
- Indolyl, ganz besonders 2-R-Indol-3-yl und 1-R₁₁-2-R-Indol-3-yl.
- Indolizin-3-yl.

Darüber hinaus hat man festgestellt, daß die Calcium-inhibierende Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen zumindest gleich, wenn nicht noch größer ist als jene, die bei den mit den bekannten Verbindungen durchgeführten Versuchen beobachtet wurde. Im Gegensatz zu den bekannten Verbindungen, ist es für die erfindungsgemäßen Verbindungen möglich gewesen, eine pharmakologische Wirkungsbreite zu demonstrieren, die die Anticalcium- und α - und β -antiadrenergischen Komponenten mit einer ausgewogenen Intensität erkennen lassen, die von therapeutischem Wert sind, zum Beispiel für die Behandlung von Angina.

Von R. Charlier wurde darüber in „Bruxelles Medical“ Nr. 9, September 1969, S. 543-560 genauer berichtet, daß man nämlich davon ausgeht, daß eine Arzneimittelbehandlung gegen Angina möglich sein sollte, besonders hinsichtlich der Bekämpfung kardiovaskulärer Reaktionen des antiadrenergischen Typs. Zu diesem Zwecke wurden Mittel vorgeschlagen, die in der Lage sind, die α -Rezeptoren zu blockieren.

Die klinische Anwendung derartiger Verbindungen zur Behandlung von Angina blieb jedoch erfolglos, sehr wahrscheinlich aufgrund der Tatsache, daß α -Rezeptorantagonisten nur eine geringe teilweise Neutralisation des adrenergischen Systems bewirken, d. h. die Aktivität des β -Rezeptors bleibt unbeeinflusst.

In der Tat betreffen die meisten ungewünschten hämodynamischen Manifestationen, die bei Angina pectoris-Patienten während ihrer schmerzvollen Anfälle auftreten, das Herz und folglich sind β -Rezeptoren beteiligt.

Parallel dazu wurden Behandlungen mit Arzneimitteln vorgeschlagen, die β -adrenergische Rezeptorantagonisten sind. Diese Verbindungen, die von wirklichem klinischen Wert sind, vermindern die Attacken der Angina, indem sie die Arbeit des Herzens durch Verlangsamung der Herzschläge verringern. Es kommt jedoch zu keinem Absinken der peripheren arteriellen Widerstandsfähigkeit – im Gegenteil, sie erhöht sich durch die Freisetzung der α -Tonizität.

Dennoch modifizierten diese Arzneimittelbehandlungen einige hämodynamische Parameter in einer Richtung, d. h. der Wert dieser Arzneimittel wird auf einem grundlegenden Niveau für Angina pectoris-Patienten insbesondere und Herzpatienten im allgemeinen geschmälert.

Wenn man den antiadrenergischen Aspekt von β -Blockern betrachtet, wird deutlich, daß nur die Tachykardie und die Zunahme der Stärke und Geschwindigkeit der Kontraktion des Herzens neutralisiert werden können; auf die arterielle Hypertonie, die eine Stimulation der α -Rezeptoren hervorruft, zeigen die β -Antagonisten keine Wirkung.

Während der kardiovaskulären Störungen, die durch die Stimulation der β -Rezeptoren verursacht werden, für die Angina-Patienten tatsächlich gefährlicher sind, ist es dennoch wahr, daß arterielle Hypertonie ebenfalls eine nicht unbedeutende Rolle spielt.

Daneben beinhaltet das Blockieren der β -Rezeptoren ein Risiko, indem dem an Herzinsuffizienz leidenden Patienten ein Kompensationsmechanismus vorenthalten wird, den er normalerweise einsetzt, um seine Kreislaufinsuffizienz zu begrenzen. Dieser Reflexmechanismus, dessen Hauptkomponente von dem Weg des β -adrenergischen Systems Gebrauch macht, führt speziell zu einer Zunahme in der Stärke und Geschwindigkeit der Herzkontraktion. Folglich erfährt der an Herzinsuffizienz leidende Patient, wenn dieses System blockiert ist, eine Beschleunigung seines funktionellen Zusammenbruchs. Es ist daher logisch, festzustellen, daß die Verwendung eines β -Blockers, dessen Wirkung rein und vollständig ist, immer ein das Herz betreffendes Risiko beinhaltet.

Es scheint daher wünschenswert zu sein, nicht nach vollständigen α - oder β -Eigenschaften in Anbetracht der klinischen Nebenwirkungen, die diese hervorrufen, zu suchen. Es scheint viel logischer zu sein, darauf hinzuwirken, die kardiovaskulären Störungen, die die Hyperstimulation des adrenergischen Systems als Ganzes charakterisieren, eher zu dämpfen als zu eliminieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen dieser Zielstellung, da sie unvollständige α - und β -artige antiadrenergische Eigenschaften aufweisen. Sie können daher nicht als β -Blocker angesehen werden, sondern als Adreno-Dezeleratoren, d. h. sozusagen als Teilantagonisten der α - und β -adrenergischen Reaktionen, die potentiell von den zuvor erwähnten Nachteilen der β -Blocker frei sind.

Daneben wirken die in den erfindungsgemäßen Verbindungen demonstrierten Calcium-hemmenden Komponenten als außergewöhnliches Komplement zum pharmakologischen Spektrum ihrer kardiovaskulären Wirkung.

Es ist praktisch bekannt, daß der Transport der Calciumionen eine der Hauptkomponenten des Wirkungspotentials in den Herzzellen ist, und folglich spielt dieser Transport eine fundamentale Rolle bei der elektrischen Leitung wie auch bei den Störungen, die dabei auftreten können (Arrhythmie). Außerdem ist bekannt, daß die Calciumionen in die Kopplung von Erregung/Kontraktion verwickelt sind, die den Grad der Vasokonstriktion im glatten Muskel steuert und unter den gleichen Umständen eine kritische Rolle bei den Anfällen von Angina pectoris spielt.

Verbindungen, die Calciumantagonisten sind, wirken auf dem Niveau der Zellmembran, indem sie selektiv verhindern, daß Calcium an dem Kontraktionsprozeß innerhalb der Arterienzelle beteiligt ist. Tatsächlich scheint es gegenwärtig zunehmend klarer zu werden, daß die durch die Kombination von Calciuminhibitoren und β -adrenergischen Inhibitoren gelieferten klinischen Ergebnisse besser sind, als wenn jeder Inhibitor einzeln eingesetzt wird (J. A. M. A. 1982, 247 S. 1911-1917).

Weiterhin wird deutlich, daß gegenwärtig kein β -Blocker, der zusätzlich eine signifikante inhibitorische Wirkung hinsichtlich des Calciumtransports ausübt, existiert.

Angesichts dieser Tatsache werden die erfindungsgemäßen Verbindungen, die sowohl eine Anticalciumkomponente als auch eine α - und β -antiadrenergische Komponente aufweisen, von fundamentalem Wert sein, da sie in der Lage sind, umfangreichere therapeutische Anwendungen zu ermöglichen als ein separater β -Blocker oder ein separater Calciuminhibitor.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine α - und β -antiadrenergische Komponente, die durch einen sauerstoffsparenden Effekt verstärkt wird, der in der Lage ist, im Menschen eine therapeutische Wirkung beim Angina pectoris-Syndrom hervorzurufen, das außerdem noch durch traditionelle β -Blocker behandelt werden kann. Der wichtigste Vorteil dieser Verbindungen besteht jedoch in der Tatsache, daß sie als Ergebnis ihrer Anti-Calciumwirkung zur Behandlung von Angina im Ruhestand verwendet werden können, einem Syndrom, das durch das Auftreten eines Spasmus in den Herzkranzarterien induziert wird, der gegenwärtig durch Verbindungen wie Diltiazem, Verapamil oder Nifedipin bekämpft wird. Außerdem wurde nachgewiesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage sind, eine wesentliche Zunahme des Koronardurchflusses zu bewirken. Die Ergebnisse der pharmakologischen Versuche, die zum Zwecke der Bestimmung der kardiovaskulären Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen durchgeführt wurden, sind im folgenden aufgeführt.

I. Calciuminhibierende Eigenschaften

Die den Calciumtransport am Membranniveau hemmenden Eigenschaften, die durch die erfindungsgemäßen Verbindungen gezeigt werden, werden durch das Messen ihrer antagonistischen Wirkung hinsichtlich der kontraktilen Reaktion auf die kaliuminduzierte Depolarisation an isolierten Rattenaortas demonstriert. Es ist ausreichend nachgewiesen, daß die Depolarisation einer glatten Muskelmembran durch Kalium die letztere für extrazelluläres Calcium durchlässig macht und Muskelkontraktion bewirkt.

Folglich kann die Messung der Inhibition der kontraktilen Reaktion auf die Depolarisation durch Kalium oder die Messung einer Entspannung der tonischen Kontraktion auf Kalium-Depolarisation, eine Bewertung der Stärke einer Verbindung als ein Inhibitor der Membranpermeabilität gegenüber Ca^{++} -Ionen darstellen.

Die folgende Methode wurde angewandt:

Die Aorta einer ungefähr 300g wiegenden, männlichen Wistar-Ratte wurde entfernt und in Streifen von ungefähr 40mm Länge und 3mm Breite geschnitten. Diese Stückchen wurden in eine isolierte 25-ml-Organmulde gelegt, die eine modifizierte Krebs-Hydrogencarbonatlösung (112 mM NaCl; 5 mM KCl; 25 mM NaHCO_3 ; 1 mM KH_2PO_4 ; 1,2 mM MgSO_4 ; 2,5 mM CaCl_2 ; 11,5 mM Glucose, destilliertes Wasser bis 1000 ml) enthielt, durch die ein Strom von 5- bis 7%igem Kohlendioxid in Sauerstoff durchgeleitet wurde und auf 37°C gehalten wurde. Das Präparat wurde mit einem Kraft-Mikrosensor verbunden, und die kontraktile Reaktion wurde nach Verstärkung auf einem Schreiber aufgezeichnet.

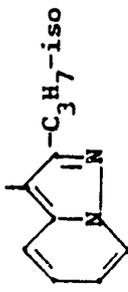
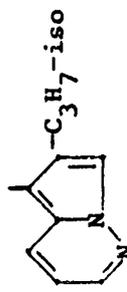
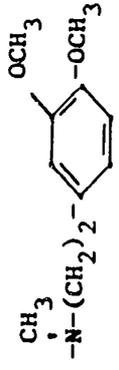
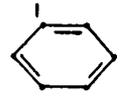
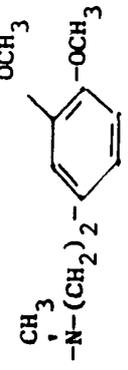
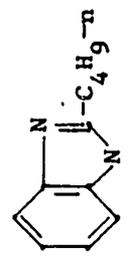
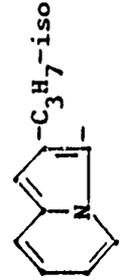
Auf das Präparat wurde eine Zugspannung von 2g angewandt. Diese Zugspannung wurde 60 Minuten in der modifizierten Krebs-Hydrogencarbonatlösung aufrechterhalten, und anschließend wurden Kontraktionen durch den Austausch der Krebs-Hydrogencarbonatlösung durch eine Kalium-Krebslösung (17 mM NaCl, 100 mM KCl; 25 mM NaHCO_3 ; 1 mM KH_2PO_4 ; 1,2 mM MgSO_4 ; 2,5 mM CaCl_2 ; 11,5 mM Glucose; destilliertes Wasser bis 1000 ml) induziert. Als die kontraktile Reaktion des Präparates reproduzierbar wurde, wurde eine bestimmte Menge der erfindungsgemäßen Verbindung in das Bad eingeführt. Sechzig Minuten später wurde ein neuer Spasmus durch die Kalium-Depolarisation induziert.

Die beobachteten Ergebnisse an der in dem Experiment verwendeten Aorta wurden dann als ein prozentualer Anteil der maximalen kontraktilen Wirkung vor Inkubation mit der Versuchssubstanz ausgedrückt.

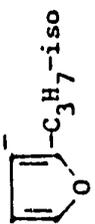
Die folgenden Ergebnisse wurden in Form von Beispielen gewonnen, wobei die Verbindungen der Formel (1) in Form der Basen Hydrochlorid oder Oxalat vorhanden sind.

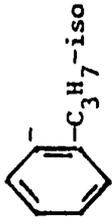
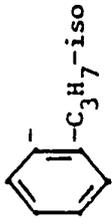
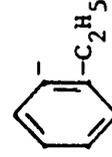
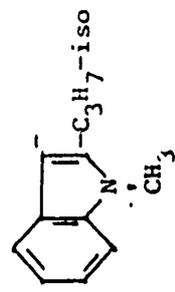
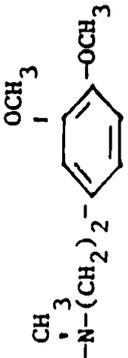


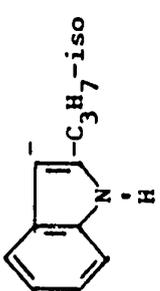
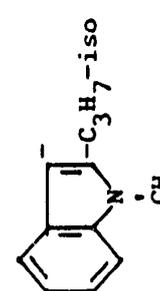
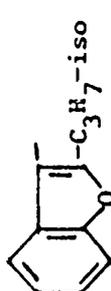
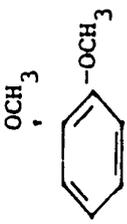
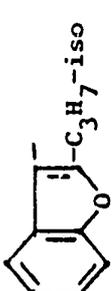
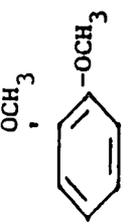
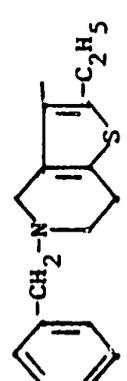
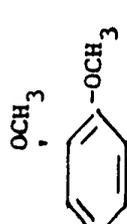
Verbindung	Cy	Am	% Maximale Kontraktionswirkung in %				
			10 ⁶ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁸ M	10 ⁻⁹ M	
Bsp. 20		-N(n-C ₄ H ₉) ₂	22.4	67.3	-	-	
Bsp. 21			3.7	54	89.7	-	
Bsp. 16		-N(n-C ₄ H ₉) ₂	0	18.9	83	-	
Bsp. 17			0	15.1	67.1	84.9	

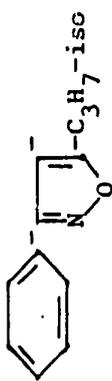
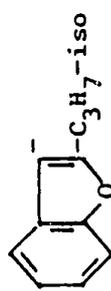
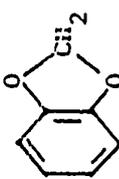
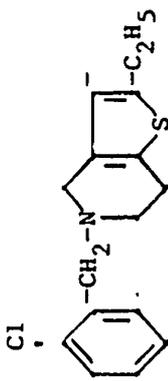
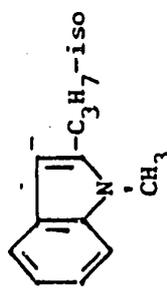
Bsp. 18		-NH-C(CH ₃) ₃	13.2	66.5	84	-	..
Bsp. 22			-	0	18.1	68.1	..
Bsp. 9			21.4	73.7	-	-	..
Bsp. 10		-N(n-C ₄ H ₉) ₂	32.4	85.3	-	-	..
Bsp. 11		-N(n-C ₄ H ₉) ₂	47.5	64.8	-	-	..
Bsp. 1			-	9.5	34.1	68.7	..

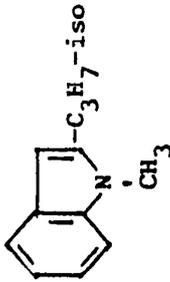
Bsp. 12			2.6	19.7	60.4	81.7
Bsp. 13			9.3	38.3	80.9	-
Bsp. 14			9.7	45.3	68.9	-
Bsp. 15			36.8	59	76	-
Bsp. 19			8.2	66.7	78.3	-
Bsp. 23			-	43.2	86	89.8

Bsp. 24		$-N(n-C_4H_9)_2$	4.0	59.4	90.3
Bsp. 25		$-NH-C(CH_3)_3$	10.3	77.9	94.3

Bsp. 60			3.7	21.7	59.3	93.3
Bsp. 61		$-N-(n-C_4H_9)_2$	-	43.2	-	89.1
Bsp. 49			16.8	62.8	83.3	-
Bsp. 63		$-N-(n-C_4H_9)_2$	4.2	43.4	85.1	-
Bsp. 55			0	5.1	34.5	71.4

Bsp. 52		-N-(n-C ₄ H ₉) ₂	4.9	37.4	66.0	-
Bsp. 56		-N-(n-C ₄ H ₉) ₂	0	15.1	71.0	84.6
Bsp. 34		$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-NH-CH}_2 \end{matrix}$ 	8.7	11.2	61.9	87.0
Bsp. 36		$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{-NH-(CH}_2)_2 \end{matrix}$ 	0	21.3	56.9	-
Bsp. 66	$\begin{matrix} \text{Cl} \\ \\ \text{-CH}_2 \end{matrix}$ 	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N-(CH}_2)_2 \end{matrix}$ 	59.8	68.7	91.4	-

Bsp. 70		-N-(n-C ₄ H ₉) ₂	13.7	66.7	90.6	-
Bsp. 72		-N-(n-C ₄ H ₉) ₂	10.0	38.7	75.8	-
Bsp. 41		-NH-(CH ₂) ₂ - 	13.6	50.6	81.4	-
Bsp. 67		-N-(n-C ₄ H ₉) ₂	66.2	77.5	85.7	-
Bsp. 57			-	11.8	25.0	81.8

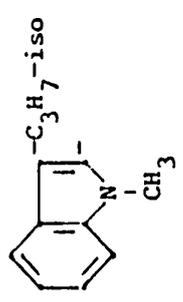
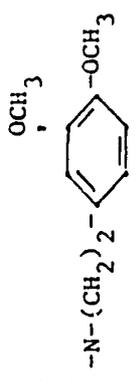
Bsp. 58		-NHC-(CH ₃) ₃	.8.1	51.7	84.5	-
Bsp. 69		-N-(n-C ₄ H ₉) ₂	5.8	16.8	54.6	75.3
Bsp. 68		-NH-C-(CH ₃) ₃	5.4	28.1	76.1	92.5
Bsp. 64		-NH-C-(CH ₃) ₃	2.7	52.2	92.3	-
Bsp. 62		CH ₃ -N-(CH ₂) ₂ - OCH ₃	-	6.0	66.1	84.8
Bsp. 51		CH ₃ -N-(CH ₂) ₂ - OCH ₃	-	11.9	62.9	83.6

-

41.1

-

-



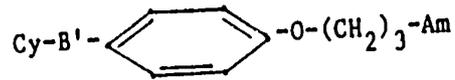
Bsp. 59

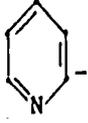
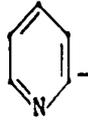
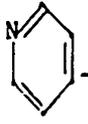
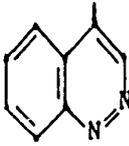


Maximale Kontraktionswirkung in %

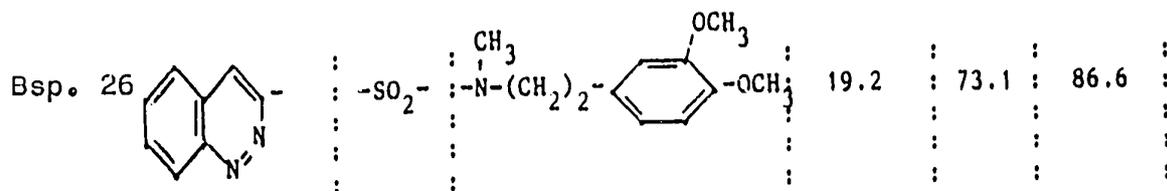
Verbindung	Cy	n	Am	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁹ M
Bsp. 35		2		-	4.7	53.3	83.9
Bsp. 37		2		-	11.1	53.9	-
Bsp. 38		4		3.8	31.5	61.0	80.8
Bsp. 39		4		-	33.6	53.1	-

Handwritten mark

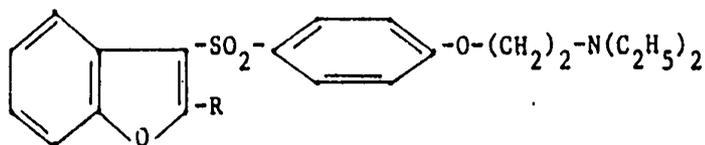


Verb.	Cy	B'	Am	Maximale Kontraktionswirkung in %		
				10^{-5}M	10^{-6}M	10^{-7}M
Bsp. 5		$-\text{SO}_2-$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array} \text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	33.3	81.7	87.5
Bsp. 4		$-\text{SO}_2-$	$-\text{N}(\text{n-C}_4\text{H}_9)_2$	37	84.7	88.9
Bsp. 8		$-\text{SO}_2-$	$-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	70.6	87.1	-
Bsp. 6		$-\text{SO}_2-$	$-\text{N}(\text{n-C}_4\text{H}_9)_2$	20.2	75.5	89.7
Bsp. 7		$-\text{SO}_2-$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array} \text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	14	70.7	88
Bsp. 2		$-\text{S}-$	$-\text{N}(\text{n-C}_4\text{H}_9)_2$	2.6	58	86.2
Bsp. 3		$-\text{S}-$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array} \text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	3.1	59	85
Bsp. 2c		$-\text{S}-$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array} \text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	3.0	64.2	85.4

Bsp. 28		-SO ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array}$	19.2	73.1	86.6
Bsp. 27		-S-	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array}$	6.7	55.0	90.2
Bsp. 21		-SO ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array}$	-	26.9	79.6
	C_3H_7 -iso					
Bsp. 73		-SO ₂ -	-N-(n-C ₄ H ₉) ₂	-	50.7	86.2
Bsp. 43		-SO ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array}$	23.5	66.7	87.5
Bsp. 42		-SO ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array}$	65.8	92.4	87.3
Bsp. 46		-SO ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array}$	15.1	62.5	87.6
	C_3H_7 -iso					
Bsp. 65		-SO ₂ -	-NHC(CH ₃) ₃	-	32.0	83.3
Bsp. 71		-SO ₂ -	-N-(n-C ₄ H ₉) ₂	38.6	79.3	90.4
	C_3H_7 -iso					

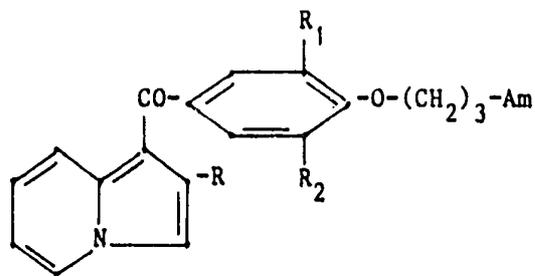


Die folgenden Ergebnisse wurden mit den bekannten Verbindungen auf dem Vergleichswege gewonnen:



Verbindung	R	Maximale Kontraktionswirkung in %		
		$10^{-6}M$	$10^{-7}M$	$10^{-8}M$

A	$n-C_4H_9-$	25	60.3	84.3
B	$-C_2H_5$	52.2	84.9	-



Verbindung	R	R_1	R_2	Am	Maximale Kontraktionswirkung in %	
					$10^{-6}M$	$10^{-7}M$

C	$n-C_4H_9$	H	H	$-N(n-C_4H_9)_2$	25.0	74.4
D	$-C_2H_5$	CH_3	CH_3	$-N(n-C_4H_9)_2$	19.3	64.7
E	$-C_2H_5$	H	H	$-N(n-C_3H_7)_2$	37.9	89.1

II. Antiadrenergische Eigenschaften

Ziel dieses Versuches ist die Bestimmung der Fähigkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen, die Zunahme der Epinephrin induzierten Erhöhung des Blutdrucks (Anti- α -Effekt) und die Isoprenalin induzierte Beschleunigung der Herzschläge (Anti- β -Effekt) bei zuvor mit Pentobarbital anästhesierten und atropinisierten Hunden zu verringern.

Bei jedem Hund wurden zuerst die Epinephrindosis (zwischen 3 und 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$), die eine reproduzierbare Erhöhung des Blutdruckes von ungefähr $133 \times 10^2 \text{ Pa}$ induzierte, sowie die Isoprenalindosis (1 bis 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$), die eine reproduzierbare Zunahme der Herzschläge von ungefähr 70 Schläge/min induzierte, bestimmt. Die auf diese Weise bestimmte Epinephrin- und Isoprenalindosis wurde abwechselnd alle zehn Minuten injiziert, und, nachdem man zwei erfolgreiche Referenzreaktionen erzielt hatte, wurde eine Menge der Versuchsverbindung intravenös verabreicht.

Anti- α -Effekt

Die prozentuale Reduzierung der durch die Versuchsverbindung induzierten Hypertonie im Vergleich zur zuvor erzielten Referenzhypertonie (ungefähr 100 mm Hg) wurde aufgezeichnet.

Anti- β -Effekt

Die prozentuale Reduzierung der durch die Versuchsverbindung induzierten Beschleunigung des Herzschlages im Vergleich zur zuvor gemessenen Referenztachykardie (ungefähr 70 Schläge) wurde aufgezeichnet.

In beiden Fällen wurden die Ergebnisse der Reduzierung des Blutdrucks oder der Herzschläge wie folgt ausgedrückt:

- + für eine Reduzierung von < 50 %
- ++ für eine Reduzierung von ≥ 50 %
- +++ für eine subtotale Reduzierung (fast vollständige Reduzierung).

Die folgenden Ergebnisse wurden aufgezeichnet:

Verbindung	Dosis (mg/kg)	anti- α -Wirkung	anti- β -Wirkung
Bsp. 1	0,13	+++	++
Bsp. 5	11,2	++	++
Bsp. 9	10,1	+++	++
Bsp. 10	4,9	+	++
Bsp. 11	5,89	++	++
Bsp. 12	0,1	+++	+
Bsp. 13	1,3	+++	+
Bsp. 14	0,6	+++	++
Bsp. 15	1,2	+++	++
Bsp. 16	0,12	++	+
Bsp. 17	0,13	+++	++
Bsp. 18	0,52	++	+
Bsp. 19	3	+++	++
Bsp. 20	1,2	+++	+
Bsp. 21	1,3	+++	+
Bsp. 22	0,13	+++	+
Bsp. 23	3	+++	++
Bsp. 60	0,12	+++	+++

Die bekannten Verbindungen zeigten auf dem Vergleichsweg die folgenden antiadrenergischen Wirkungen.

Verbindung	Dosis (mg/kg)	Anti- α -Wirkung	Anti- β -Wirkung
Verbindung A	10	+	0
Verbindung B	10	+++	+
Verbindung C	10	+	0
Verbindung D	10	+	+
Verbindung E	10	+	++
Verbindung F*	10	-	0

* = 2-Ethyl-1-[4-[3-(di-n-butylaminopropoxy)benoyl]indolizin]

Diese Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine viel größere α - und β -antiadrenergische Wirksamkeit aufweisen als jene Verbindungen nach dem Stand der Technik.

Die erfindungsgemäßen therapeutischen Zusammensetzungen können in jeder Form, die für die Verabreichung zur human- oder veterinärmedizinischen Therapie geeignet ist, dargestellt werden. Bezüglich der Verabreichungseinheit ist zu sagen, daß diese die Form von zum Beispiel einer umhüllten oder nicht umhüllten Tablette, einer harten oder weichen Gelatine kapsel, abgepacktem Pulver, einer Suspension oder einem Sirup für die orale Verabreichung, einem Zäpfchen für die rektale Verabreichung oder einer Lösung oder Suspension für die parenterale Verabreichung haben kann.

Die erfindungsgemäßen therapeutischen Zusammensetzungen können je Verabreichungseinheit zum Beispiel von 50 bis 500 mg als Masse des wirksamen Bestandteils für die orale Verabreichung, von 50 bis 200 mg als wirksamen Bestandteil für die rektale Verabreichung und 50 bis 500 mg des wirksamen Bestandteils für parenterale Verabreichung enthalten.

Je nach dem gewählten Verabreichungsweg werden die erfindungsgemäßen therapeutischen veterinären Zusammensetzungen durch Kombinieren von mindestens einer der Verbindungen der Formel (1) hergestellt oder einem nichttoxischen Additionssalz dieser Verbindung mit einem geeigneten Vehikel, wobei das letztere zum Beispiel aus mindestens einer aus den folgenden Stoffen ausgewählten Ingredienz bestehen sollte: Lactose, Stärken, Talkum, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Alginsäure, kolloidales Siliciumdioxid, destilliertes Wasser, Benzylalcohol oder Süßstoffen.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Herstellung von 2-Isopropyl-3-[4-(3-{N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino}propyloxy)benzensulfonyl]indolizinoxalat (SR 33700 A)

a) 1-Ethoxycarbonyl-2-isopropyl-3-(4-methoxybenzonsulfonyl)indolizin

In 114 ml von 1,2-Dichlorethan wurden 13,4 g (0,058 Mol) 1-Carboethoxy-2-isopropylindolizin und 12,7 g (0,061 Mol) 4-Methoxybenzonsulfonylchlorid gelöst. Die Lösung wurde gerührt und auf 0°C abgekühlt, während 23 g (0,174 Mol) Aluminiumchlorid in kleinen Fraktionen zugesetzt wurde.

Die Zugabe wurde nach 30 Minuten beendet, und das Medium ließ man innerhalb von 4 Stunden auf Raumtemperatur zurückkehren. Danach wurde das Gemisch auf Eis gegossen und konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugegeben. Das Medium wurde 30 Minuten gerührt, und die organische Schicht wurde dekantiert und mit 3 Fraktionen Wasser gewaschen. Der Extrakt wurde auf Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum isoliert, um 24,8 g eines schwarzen Öls (theoretisch: 23,28 g) zu ergeben. Dieses Öl wurde auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von zuerst n-Hexan/10%-Ethylacetat und anschließend n-Hexan/20%-Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt.

Auf diese Weise wurden 3,25 g von 1-Ethoxycarbonyl-2-isopropyl-3-(4-methoxybenzonsulfonyl)indolizin in Form eines weißen Feststoffes gewonnen.

Ausbeute: 13,95%

Schmelzpunkt: 103–104°C (Hexan/Methylenchlorid)

b) 1-Carboxy-2-isopropyl-3-(4-hydroxybenzonsulfonyl)indolizin

In 100 ml Methylenchlorid und 25 ml Ethanthiol wurden 6,7 g (0,050 Mol) Aluminiumchlorid aufgeschlämmt. Die Suspension wurde gerührt und auf 0°C gekühlt, während 2,5 g 1-Ethoxycarbonyl-2-isopropyl-3-(4-methoxybenzonsulfonyl)indolizin in Methylenchlorid zugegeben wurden. Die Zugabe erfolgte über etwa 15 min. Das Reaktionsmedium ließ man auf Raumtemperatur zurückkehren und wurde 45 min bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Ausgießen auf Eis wurden unter Rühren 5 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugesetzt, und das Medium wurde mit 2 Fraktionen Ethylether extrahiert. Die etherischen Extrakte wurden mit 3 Fraktionen von 30 ml einer 10%igen wässrigen Natriumcarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde sauer eingestellt, und es wurde ein Präzipitat beobachtet.

Auf diese Weise wurde 1 g rohes 1-Carboxy-2-isopropyl-3-(4-hydroxybenzonsulfonyl)indolizin in Form eines beigefarbenen Feststoffes gewonnen.

Ausbeute: 44,6%.

c) 2-Isopropyl-3-(4-hydroxybenzonsulfonyl)indolizin

Ein Gramm ($2,78 \times 10^{-3}$ Mol) 1-Carboxy-2-isopropyl-3-(4-hydroxybenzonsulfonyl)indolizin wurde erhitzt und 2 min bei 200°C gehalten. Der so erhaltene schwarze Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen, und ein leichtes Präzipitat wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde eingedampft, um 0,8 g eines braunen Öls zu erhalten (theoretisch: 0,877 g). Dieses Öl wurde auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Methylenchlorid/Ethylacetatgemischs von 95/5 als Elutionsmittel gereinigt und 0,6 g eines grünen Öls wurde isoliert.

Auf diese Weise wurde 2-Isopropyl-3-(4-hydroxybenzonsulfonyl)indolizin gewonnen.

Ausbeute: 68,4%

Reinheit: 97,5%

d) 2-Isopropyl-3-[4-(3-{N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino}propyloxy)benzonsulfonyl]indolizinoxalat

0,510 g ($1,57 \times 10^{-3}$ Mol) 2-Isopropyl-3-(4-hydroxybenzonsulfonyl)indolizin, 0,5 Kaliumcarbonat und 5 ml Dimethylsulfoxid wurden 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Gemisch wurden 0,524 g ($1,45 \times 10^{-3}$ Mol) 1-Chloro-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-phenethyl)amino]propanhydrogenoxalat zugesetzt. Das Rühren wurde 16 h bei Raumtemperatur und anschließend 2 h bei 50°C aufrechterhalten. Das Dimethylsulfoxid wurde unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen. Das Medium wurde dann zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Danach wurden die Extrakte zweimal mit Wasser gewaschen und auf Natriumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Filtrat unter Vakuum eingedampft, um 0,845 g eines bernsteinfarbenen Öls zu erhalten. Dieses Öl wurde auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von Ethylacetat als Elutionsmittel mit Methanolanteilen von 5%, 10% und 20% gereinigt, um 0,583 g des gewünschten Produktes in Form einer freien Base bereitzustellen (Ausbeute: 73%; Reinheit: 99,4%). Das Oxalat wurde unter Verwendung von 0,530 g der so erhaltenen Base und einer etherischen Oxalsäurelösung gebildet. Das Oxalat wurde aus Ethylacetat/Methanol/Ethylether rekrystallisiert. Auf diese Weise wurden 0,473 g 2-Isopropyl-3-[4-(3-{N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino}propyloxy)benzonsulfonyl]indolizinoxalat in Form eines weißen Feststoffes gewonnen.

Schmelzpunkt: 135–137°C

Beispiel 2

Herstellung von 4-(4-[Di-n-butylamino]propyloxy)phenylthio)pyridindioxalat (SR 33683 A)

a) 4-(4-Hydroxyphenylthio)pyridin

Ein Gemisch von 0,0367 Mol 4-(4-Methoxyphenylthio)pyridinhydrochlorid in 100 ml von 47%iger Bromwasserstoffsäure wurde bis zum Kochen erwärmt und 6 Stunden dabei gehalten. Die überschüssige Bromwasserstoffsäure wurde anschließend unter Verwendung eines Drehverdampfers wegdestilliert und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die Lösung wurde zweimal mit Ethylether gewaschen und mit wässrigem Natriumhydroxid neutralisiert. Das gebildete Präzipitat wurde herausfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum bei einer Temperatur von 60°C getrocknet.

Auf diese Weise wurde 4-(4-Hydroxyphenylthio)pyridin in einer Ausbeute von 96% gewonnen.

Schmelzpunkt: 240°C (Heptan/Isopropanol 6/4)

b) 4-(4-[3-Di-n-butylamino]propyloxy)phenylthio)pyridindioxalat

Eine Lösung von 0,014 Mol 4-(4-Hydroxyphenylthio)pyridin und 3 g fein zerkleinertes wasserfreies Kaliumcarbonat in 50 ml Dimethylsulfoxid wurden unter 30minütigen Rühren zusammengebracht. Zu diesem Medium wurden 0,016 Mol 1-Chloro-3-(di-

n-butylamino)-propan zugesetzt und das Röhren wurde bei Raumtemperatur 24 Stunden fortgesetzt. Das Reaktionsmedium wurde in Wasser gegossen und mit Ethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, auf Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel eingedampft war, entstand ein Öl, das durch Chromatografie auf einer Silica-Säule (Eluant: Methanol) gereinigt wurde. Die so gewonnene geforderte Verbindung in Form einer freien Base wurde dann durch Zugabe einer etherischen Oxalsäurelösung in ein Oxalat umgewandelt.

Auf diese Weise wurde 4-{4-[3-(Di-n-butylamino)propyloxy]phenylthio}pyridindioxalat in einer Ausbeute von 80% gewonnen. Schmelzpunkt: 153°C (Ethanol)

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 4-{4-[3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)]amino]propyloxy}phenylthio}pyridinoxalat (SR 33682 A) (Beispiel 3) gewonnen.

Schmelzpunkt: 150°C (Ethanol)

Beispiel 4

Herstellung von 2-{4-[3-(Di-n-butylamino)propyloxybenzensulfonyl]pyridin}oxalat (SR 33692 A)

a) 2-(4-Methoxybenzensulfonyl)pyridin

In 200 ml Dichlormethan wurden 0,052 Mol 2-{4-(4-Methoxyphenyl)thio}pyridinhydrochlorid gelöst. Zu dieser Lösung, die zuvor auf 0°C abgekühlt wurde, wurde eine Lösung von 0,156 Mol 3-Chloroperbenzoesäure in 200 ml Dichlormethan unter Röhren tropfenweise zugesetzt. Das Reaktionsmedium wurde weiterhin 15 min unter Röhren bei 0°C gehalten und anschließend wurde die Temperatur auf 25°C erhöht. Das Gemisch wurde dann mit einer wäßrigen Natriumcarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter Verwendung eines Drehverdampfers destilliert. Der so erhaltene Rückstand wurde durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines 1,2-Dichlorethan/Ethylacetatgemischs (95/5) als Eluansmittel gereinigt.

Auf diese Weise wurde 2-(4-Methoxybenzensulfonyl)pyridin in einer Ausbeute von 78% gewonnen.

Schmelzpunkt: 112°C (Isopropanol)

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 4-(4-Methoxybenzensulfonyl)pyridin hergestellt.

Schmelzpunkt: 104°C (Heptan)

b) 2-(4-Hydroxybenzensulfonyl)pyridin

Ein Gemisch von 0,028 Mol 2-(4-Methoxybenzensulfonyl)pyridin in 70 ml 47%iger Bromwasserstoffsäure wurde unter Rückfluß 6 Stunden gekocht. Nach dieser Zeit wurde die überschüssige Bromwasserstoffsäure abdestilliert. Der so erhaltene Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit Ethylether gewaschen, mit aktivierter Holzkohle behandelt und filtriert. Die wäßrige Lösung wurde dann mit einer Natriumhydroxidlösung neutralisiert, und das sich bildende Präzipitat wurde herausfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das gewünschte Produkt wurde unter Vakuum bei 60°C getrocknet und aus einem Heptan/Isopropanolgemisch von 8/2 rekristallisiert.

Auf diese Weise wurde 2-(4-Hydroxybenzensulfonyl)pyridin in einer Ausbeute von 88% gewonnen.

Schmelzpunkt: 148°C

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 4-(4-Hydroxybenzensulfonyl)pyridin hergestellt.

Schmelzpunkt: 215°C (Heptan/Isopropanol 7/3)

c) 2-{4-[3-(Di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl}pyridin}oxalat

Zu einer Lösung von 0,0085 Mol 2-(4-Hydroxybenzensulfonyl)pyridin in 50 ml Dimethylsulfoxid wurden 3 g von fein zerkleinertem wasserfreiem Kaliumcarbonat zugesetzt. Das Gemisch wurde dann 30 min gerührt und 0,015 Mol 1-Chloro-3-(di-n-butylamino)propan wurden zugesetzt. Das Röhren wurde 24 Stunden fortgesetzt, anschließend wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und mit Ethylether extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, auf Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nachdem das Filtrat eingedampft war, wurde das so erhaltene gewünschte Produkt durch Chromatografie auf einer Silica-Säule unter Verwendung von Methanol als Eluansmittel gereinigt. Die so erhaltene reine Base wurde dann durch Zugabe von Oxalsäure in Ethylether in ein Oxalat umgewandelt.

Auf diese Weise wurde 2-{4-[3-(Di-n-butylamino)propyloxybenzensulfonyl]pyridin}oxalat in einer Ausbeute von 50% gewonnen.

Schmelzpunkt: 70°C (Ethylacetat)

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-{4-[3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)]amino]propyloxy}benzensulfonyl}pyridin}oxalat (SR 33691 A) (Beispiel 5)

Schmelzpunkt: 161,9°C (Ethanol)

4-{4-[3-(Di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl}pyridin}dioxalat (SR 33685 A) (Beispiel 6)

Schmelzpunkt: 122°C (Ethylacetat/Ethanol 1/1)

4-{4-[3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)]amino]propyloxy}benzensulfonyl}pyridin}oxalat (SR 33680 A) (Beispiel 7)

Schmelzpunkt: 160°C (Ethanol)

Beispiel 8

Herstellung von 2-{4-[3-(Tertiobutylamino)propyloxy]benzensulfonyl}pyridin}oxalat (SR 33693 A)

Zu einer Lösung von 0,0042 Mol 2-(4-Hydroxybenzensulfonyl)pyridin in 25 ml Dimethylsulfoxid wurden 1,5 g fein zerkleinertes wasserfreies Kaliumcarbonat zugesetzt. Das Gemisch wurde 30 min gerührt, und 0,0075 Mol 1-Chloro-3-(N-BOC-Tertiobutylamino)propan wurden zugegeben. Das Röhren wurde 24 Stunden beibehalten, und das Reaktionsgemisch wurde dann in Wasser gegossen. Nach der Extraktion mit Ethylether wurde die organische Phase mit Wasser gewaschen, auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Der so erhaltene ölige Rückstand wurde bei einer Temperatur von 185°C 20 min gerührt, und das Reaktionsgemisch wurde in Wasser aufgenommen. Das Gemisch wurde mit einer wäßrigen Natriumhydroxidlösung alkalisiert und mit Ethylether extrahiert. Die etherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, auf Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man ein Rohprodukt, das durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von Methanol als Eluansmittel gereinigt wurde. Die so gereinigte Base wurde durch Zugabe einer etherischen Oxalsäurelösung in ein Oxalat umgewandelt.

Auf diese Weise wurde 2-{4-[3-(Tertiobutylamino)propyloxy]benzensulfonyl}pyridin}oxalat in einer Ausbeute von 23% gewonnen.

Schmelzpunkt: 147°C

Beispiel 9

Herstellung von 4-{3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonylbenzenhydrochlorid (SR 33652 A)

a) 4-(4-Hydroxybenzensulfonyl)benzen

Zu einer Lösung von 0,05 Mol (4-Methoxybenzensulfonyl)benzen in 150 ml wasserfreiem Benzen wurden 0,02 Mol Aluminiumchlorid zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde etwa 15 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur aufrechterhalten. Nach diesem Zeitraum wurde das Gemisch auf zerkleinertes Eis gegossen. Die organische Phase wurde gesammelt, auf Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft.

Auf diese Weise wurde (4-Hydroxybenzensulfonyl)benzen in einer Ausbeute von 68% gewonnen.

Schmelzpunkt: 135°C

b) 4-{3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonylbenzenhydrochlorid

Zu einer Lösung von 0,0147 Mol (4-Hydroxybenzensulfonyl)benzen in 25 ml Dimethylsulfoxid wurden 0,0294 Mol Kaliumcarbonat und 0,0147 Mol 1-Chloro-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)-amino]propan zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rühren für 24 Stunden bei Raumtemperatur gehalten, und 60 ml Wasser wurden zugegeben. Nach der Extraktion mit Ethylether wurde die organische Phase getrocknet und zur Trockne eingedampft, um ein öliges Produkt zu gewinnen. Das Hydrochlorid wurde durch die Zugabe von Chlorwasserstoff in Ethylether zu einer etherischen Lösung der zur Verfügung gestellten Base gebildet.

Auf diese Weise wurde 4-{3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonylbenzenhydrochlorid in einer Ausbeute von 30% gewonnen.

Schmelzpunkt: 114°C (Ethanol)

Unter Einsatz des gleichen wie oben beschriebenen Verfahrens wurde 4-{3-(Di-n-butylamino)propyloxy}benzensulfonylbenzenoxalat (SR 31810 A) (Beispiel 10) erhalten.

Ausbeute: 48%

Schmelzpunkt: 78–81°C (Isopropanol)

Beispiel 11

Herstellung von 2-n-Butyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl}benzimidazolhydrogenoxalat (SR 33631 A)

a) 2-n-Butyl-1-(4-bromopropoxybenzensulfonyl)benzimidazol

Eine Lösung von 0,0035 Mol 4-Brompropoxybenzimidazol, 0,0035 Mol 2-n-Butylbenzimidazol und 0,0035 Mol Triethylamin in 15 ml Dioxan wurden 7 bis 8 Stunden bei Raumtemperatur unter Rühren aufrechterhalten. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um einen Rückstand zu erhalten, der durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule (Eluationsmittel: Dichlormethan/Ethylacetat 9/1) gereinigt wurde.

Auf diese Weise wurde 2-n-Butyl-1-(4-bromopropoxybenzensulfonyl)benzimidazol gewonnen und als solches verwendet.

Ausbeute: 50%

b) 2-n-Butyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl}benzimidazolhydrogenoxalat

Zu einer Lösung von 0,0017 Mol 2-n-Butyl-1-(4-bromopropoxybenzensulfonyl)benzimidazol in 15 ml Dimethylsulfoxid wurden 0,0034 Mol n-Butylamin zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend in 50 ml Wasser gegossen. Nach der Extraktion wurde die etherische Phase getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wurde durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule (Eluationsmittel: Dichlormethan/Ethylacetat) gereinigt, um ein Öl zu gewinnen, das das gewünschte Produkt in Form einer freien Base darstellte (Ausbeute: 50%). Das Oxalat der so bereitgestellten Base wurde durch Auflösen der betreffenden Base in Ethylether und Zugabe einer etherischen Oxalsäurelösung gebildet.

Auf diese Weise wurde 2-n-Butyl-1-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl}benzimidazolhydrogenoxalat nach Rekristallisation aus Ethanol gewonnen.

Beispiel 12

Herstellung von 2-Isopropyl-3-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]benzofuranoxalat (SR 33670 A)

Ein Gemisch von 0,0021 Mol 2-Isopropyl-3-(4-hydroxybenzensulfonyl)benzofuran, 0,002 Mol 1-Chloro-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propan und 0,0002 Mol Kaliumcarbonat in 2 ml N,N-Dimethylformamid wurde bei 100°C eine Stunde gerührt. Das Medium wurde dann in Wasser gegossen und in Anwesenheit von Ethylacetat destilliert. Danach wurde das Gemisch auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen, und die Lösung wurde durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von Methanol als Eluationsmittel gereinigt. Das so erhaltene ölige Produkt in Form einer freien Base wurde in Ethylacetat aufgenommen, und ein Äquivalent Oxalsäure in Ethylether wurde zugesetzt. Das so gebildete Präzipitat wurde herausfiltriert und rekristallisiert.

Auf diese Weise wurde 2-Isopropyl-3-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-

phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]benzofuranoxalat in einer Ausbeute von 90% gewonnen.

Schmelzpunkt: 151–158°C (Methanol/Ethylacetat)

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Verbindungen:

2-n-Propyl-3-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]benzofuranoxalat (SR 33689 A) (Beispiel 13)

Schmelzpunkt: 143–144°C (Methanol/Ethylacetat)

2-n-Propyl-3-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]benzothiophenhemioxalat (SR 33688) (Beispiel 14)

Schmelzpunkt: 148–149°C (Methanol/Ethylacetat)

Beispiel 15

Herstellung von 2-n-Butyl-3-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensusfonyl]benzofuranhydrochlorid (SR 33646 A)

a) 2-n-Butyl-3-[4-{3-bromopropoxy}benzensusfonyl]benzofuran

Zu einer Lösung von 0,02 Mol 2-n-Butyl-3-[4-hydroxybenzensusfonyl]benzofuran in 150 ml Dimethylsulfoxid wurden 0,06 Mol fein zerkleinertes wasserfreies Kaliumcarbonat zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde gerührt. Danach wurden 0,1 Mol 1,3-Dibrompropan zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde auf 50°C erhitzt und 6 Stunden dabei gehalten. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde das Gemisch filtriert und unter Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wurde dann in Dichlorethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, dann mit verdünnter Natriumhydroxidlösung und zum Schluß wieder mit Wasser. Die organische Phase wurde bis zur Trockne unter Vakuum eingedampft, um ein Restöl zu gewinnen, das durch Chromografie auf einer Siliciumdioxidsäule (Eluationsmittel: Hexan/Ethylacetat 9/1) gereinigt wurde.

Auf diese Weise wurde 2-n-Butyl-3-[4-{3-bromopropoxy}benzensusfonyl]benzofuran in einer Ausbeute von 43% gewonnen.

b) 2-n-Butyl-3-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensusfonyl]benzofuranhydrochlorid
Ein Gemisch von 0,0086 Mol 2-n-Butyl-3-[4-{3-bromopropoxy}benzensusfonyl]benzofuran, 4 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 0,015 Mol N-Methyl-3,4-dimethoxy- β -phenethylamin in 50 ml Dimethylsulfoxid wurde 24 Stunden unter Rühren aufrechterhalten. Das Reaktionsmedium wurde in Wasser gegossen und mit Ethylether extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bis zur Trockne unter Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wurde durch Chromografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Dichlorethan/Methanolgemischs von 9/1 gereinigt. Das Hydrochlorid der so bereitgestellten Base wurde durch Zugabe einer etherischen Chlorwasserstofflösung gebildet.

Auf diese Weise wurde 2-n-Butyl-3-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensusfonyl]benzofuranhydrochlorid in einer Ausbeute von 38% gewonnen.
Schmelzpunkt: 60°C (Diisopropylether)

Beispiel 16

Herstellung von 2-Isopropyl-3-[4-{3-(di-n-butylamino)propyloxy}benzensusfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridinoxalat (SR 33684 A)

a) 2-Isopropyl-3-[4-methoxybenzensusfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin

Eine Lösung von 0,03 Mol 2-Isopropylpyrazolo[1,5-a]pyridin und 0,03 Mol 4-Methoxybenzensusfonylchlorid in 60 ml Dichlorethan wurde auf -24°C abgekühlt. Nachdem 0,068 Mol Aluminiumchlorid in einer Fraktion zugegeben wurde, ließ man das Reaktionsmedium 3 Stunden stehen, um auf Raumtemperatur zurückzukehren. Das Gemisch wurde dann in Eiswasser gegossen und in Anwesenheit von Ethylacetat destilliert. Nach dem Trocknen auf Natriumsulfat wurde das Medium filtriert und eingeeengt. Der so erhaltene Feststoff wurde dann aus einem Ethylacetat/Hexangemisch rekristallisiert, um ein Produkt in Form eines weißen kristallinen Feststoffes zur Verfügung zu stellen.

Auf diese Weise wurden 0,018 Mol 2-Isopropyl-3-[4-methoxybenzensusfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin gewonnen.

Ausbeute: 60%

Schmelzpunkt: 138-139°C

b) 2-Isopropyl-3-[4-hydroxybenzensusfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin

Ein Gemisch von 0,012 Mol 2-Isopropyl-3-[4-methoxybenzensusfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin und 0,054 Mol Pyridinhydrochlorid wurde erhitzt und 1 Stunde bei 220°C gehalten. Dann wurde Wasser zugegeben, und das Gemisch wurde in Anwesenheit von Ethylacetat destilliert. Das Medium wurde auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der so erhaltene Feststoff wurde anschließend aus Isopropylether rekristallisiert, um ein weißes kristallines Produkt zur Verfügung zu stellen.

Auf diese Weise wurden 0,012 Mol 2-Isopropyl-3-[4-hydroxybenzensusfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin gewonnen.

Ausbeute: 99%

Schmelzpunkt: 146,2°C

2-Isopropyl-3-[4-{3-(di-n-butylamino)propyloxy}benzensusfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridinoxalat

Ein Gemisch von 0,003 Mol 2-Isopropyl-3-[4-hydroxybenzensusfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin, 0,003 Mol 1-Chloro-3-(di-n-butylamino)propan und 0,004 Mol Kaliumcarbonat in 6 ml N,N-Dimethylformamid wurde 40 min bei 100°C gerührt. Das Reaktionsmedium wurde dann in Wasser gegossen und in Anwesenheit von Ethylacetat destilliert. Nach dem Trocknen auf Natriumsulfat wurde das Gemisch filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde anschließend auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Ethylacetat/Hexangemischs von 3/7 als Eluationsmittel gereinigt. Die so in ölicher Form erhaltene Base wurde dann mit einer etherischen Lösung von einem Äquivalent Oxalsäure behandelt, und das sich bildende Präzipitat wurde herausfiltriert und aus einem Ethylether/Isopropanogemisch rekristallisiert.

Auf diese Weise wurden 0,0028 Mol 2-Isopropyl-3-[4-{3-(di-n-butylamino)propyloxy}benzensusfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridinoxalat gewonnen.

Ausbeute: 92%

Schmelzpunkt: 72°C

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 2-Isopropyl-3-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensusfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridinoxalat (SR 33679 A) (Beispiel 17) gewonnen.
Schmelzpunkt: 144-147°C (Isopropanol)

Beispiel 18

Herstellung von 2-Isopropyl-3-[4-{3-(tertobutylamino)propyloxy}benzensusfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridinoxalat (SR 33686 A)

a) 2-Isopropyl-3-[4-{3-bromopropoxy}benzensusfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin

Ein Gemisch von 0,003 Mol 2-Isopropyl-3-[4-hydroxybenzensusfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin, 0,064 Mol 1,3-Dibrompropan und 0,004 Mol Kaliumcarbonat in 6 ml N,N-Dimethylformamid wurde eine Stunde bei 100°C gerührt. Das Medium wurde anschließend in Wasser gegossen und in Anwesenheit von Ethylacetat destilliert. Nach dem Trocknen auf Natriumsulfat wurde das Gemisch filtriert und eingeeengt, um einen Rückstand zu gewinnen, der auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Ethylacetat/Hexangemischs von 1/1 gereinigt wurde.

Auf diese Weise wurden 0,0021 Mol 2-Isopropyl-3-[4-{3-bromopropoxy}benzensusfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin in Form eines zähflüssigen Öls gewonnen.

Ausbeute: 69%

b) 2-Isopropyl-3-[4-[3-(tertobutylamino)propyloxy]benzensulfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridinoxalat

In einem Kolben wurde eine Lösung von 0,002 Mol 2-Isopropyl-3-[4-(3-bromopropyloxy)benzensulfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridin und 0,008 Mol Tertiobutylamin in 4 ml N,N-Dimethylsulfoxid 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde anschließend in Wasser gegossen und dann in Anwesenheit von Ethylacetat destilliert. Nach dem Trocknen auf Natriumsulfat wurde das Medium filtriert und eingeeengt, um eine Base in öliger Form zu gewinnen. Eine Lösung dieser Base in einem Ethylether/Ethylacetatgemisch wurde dann mit einem Äquivalent Oxalsäure behandelt, und das so erhaltene weiße Präzipitat wurde aus einem Ethylether/Isopropanolgemisch rekristallisiert.

Auf diese Weise wurden 0,002 Mol 2-Isopropyl-3-[4-[3-(tertio-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]pyrazolo[1,5-a]pyridinoxalat gewonnen.

Ausbeute: 99%

Schmelzpunkt: 208°C

Beispiel 19**Herstellung von 2-Isopropyl-3-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy]benzensulfonyl]-4,5-dihydrofuranoxalat (SR 33681 A)****a) 1-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)-3-methylbutan-2-on**

Ein Gemisch von 0,1 Mol Natrium-4-tosyloxysulfonat und 0,1 Mol Bromomethylisopropylketon in 400 ml N,N-Dimethylformamid wurde 90 min bei 85°C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch auf Eis gegossen und auf Frittenglas filtriert. Der so erhaltene teigige Rückstand wurde nacheinander zweimal mit Wasser gewaschen, einmal mit 200 ml Ethanol und abschließend mit Ethylether. Nach 2 Stunden Trocknen unter Vakuum wurde das gewünschte Produkt nach Rekristallisation aus Ethylacetat zur Verfügung gestellt.

Auf diese Weise wurden 0,074 Mol 1-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)-3-methylbutan-2-on in Form eines weißen Feststoffes gewonnen.

Ausbeute: 74%

Schmelzpunkt: 160°C

b) 1-Isobutylryl-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)cyclopropan

Ein Gemisch von 0,05 Mol 1-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)-3-methylbutan-2-on (0,05 Mol) von 1,2-Dibromethan und 0,12 Mol Natriumcarbonat in 100 ml N,N-Dimethylformamid wurde 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure sauer eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen auf Natriumsulfat wurde das Medium filtriert und eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde anschließend durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Ethylacetat/Hexangemischs von 3/7 als Eluatiionsmittel gereinigt.

Auf diese Weise wurden 0,026 Mol 1-Isobutylryl-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)cyclopropan in einer Ausbeute von 53% gewonnen.

Schmelzpunkt: 106–107°C

c) 1-Isobutyryl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)cyclopropan

In 85 ml auf 80°C erhitztes Ethanol wurden 0,026 Mol 1-Isobutyryl-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)cyclopropan aufgelöst. Eine Lösung von 0,05 Mol Natriumhydroxid in 30 ml Wasser wurde dann zugegeben, und das Medium wurde 10 min bei 80°C gehalten. Das Ethanol wurde unter reduziertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde in verdünnter Chlorwasserstoffsäure aufgenommen und in Anwesenheit von Ethylacetat destilliert. Nach dem Trocknen auf Natriumsulfat wurde das Medium filtriert und eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde dann durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Ethylacetat/Hexangemischs von 1/1 gereinigt.

Auf diese Weise wurden 0,016 Mol 1-Isobutyryl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)cyclopropan in Form eines weißen Feststoffes gewonnen.

Ausbeute: 60%

Schmelzpunkt: 111–112°C (Ethylacetat)

d) 1-Isobutyryl-1-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy]benzensulfonyl]cyclopropan

Ein Gemisch von 0,005 Mol 1-Isobutyryl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)cyclopropan, 0,0048 Mol von 1-Chloro-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propan und 0,005 Mol Natriumcarbonat in 5 ml N,N-Dimethylformamid wurde erhitzt und 15 min bei 140°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Wasser gegossen und in Anwesenheit von Ethylacetat destilliert. Nach dem Trocknen auf Natriumsulfat, wurde das Medium filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde anschließend durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Ethylacetat/Hexangemischs von 1/1 gereinigt.

Auf diese Weise wurden 0,0033 Mol von 1-Isobutyryl-1-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy]benzensulfonyl]cyclopropan in öliger Form gewonnen.

Ausbeute: 66%

e) 2-Isopropyl-3-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy]benzensulfonyl]-4,5-dihydrofuranoxalat

Ein Gemisch von 0,002 Mol 1-Isobutyryl-1-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy]benzensulfonyl]cyclopropan und 0,003 Mol Tricaprylmethylammoniumchlorid wurde erhitzt und 30 min bei 115°C gehalten. Das Reaktionsmedium wurde dann durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Ethylacetat/Hexangemischs von 1/1 gereinigt, um eine Base in öliger Form zu gewinnen. Eine etherische Lösung der so zur Verfügung gestellten Base wurde dann mit einem Äquivalent Oxalsäure in Ethylether behandelt.

Auf diese Weise wurden 0,0013 Mol 2-Isopropyl-3-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy]benzensulfonyl]-4,5-dihydrofuranoxalat in Form eines weißen Feststoffes gewonnen.

Ausbeute: 65%

Schmelzpunkt: 147,2°C (Methanol)

Beispiel 20**Herstellung von 2-Isopropyl-3-(4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl)chinolinoxalat (SR 33695 A)****a) 2-Isopropyl-3-(4-tosyloxybenzensulfonyl)chinolin**

In einem verschlossenen Rohr wurde ein Gemisch von 0,02 Mol 2-Aminobenzaldehyd und 0,02 Mol 1-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)-3-methyl-butan-2-on erwärmt und 2 Stunden bei 185°C gehalten. Das Gemisch wurde anschließend in trockenem Ethylether aufgenommen und filtriert.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: etwa 90°C

b) 2-Isopropyl-3-(4-hydroxybenzensulfonyl)chinolin

Zu einer Lösung von 0,017 Mol 2-Isopropyl-3-(4-tosyloxybenzensulfonyl)chinolin in 250 ml Ethanol wurde eine Lösung von 0,068 Mol Natriumhydroxid in 5 ml Wasser zugesetzt. Das Gemisch wurde 2 Stunden unter Rückfluß gekocht, und anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Essigsäure neutralisiert. Das sich bildende Präzipitat wurde dann herausfiltriert, getrocknet und aus einem Dichlorethan/Heptangemisch von 1/1 rekristallisiert.

Auf diese Weise wurde 2-Isopropyl-3-(4-hydroxybenzensulfonyl)chinolin in einer Ausbeute von 58% gewonnen.

Schmelzpunkt: 185°C

c) 2-Isopropyl-4-(4-[3-n-butylamino]propyloxy)benzensulfonyl)chinolinoxalat

Zu einer Lösung von 0,005 Mol 2-Isopropyl-3-(4-hydroxybenzensulfonyl)chinolin in 25 ml Dimethylsulfoxid wurde 0,015 Mol wasserfreies Kaliumcarbonat zugesetzt. Das Gemisch wurde 30 min gerührt und 0,0075 Mol 1-Chloro-3-(di-n-butylamino)propan wurden zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren 24 Stunden aufrechterhalten. Nach diesem Zeitraum wurde das Gemisch in Wasser gegossen und mit Ethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bis zur Trockne eingedampft. Die auf diese Weise zur Verfügung gestellte ölige Base wurde durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule (Eluationsmittel: Isopropanol) gereinigt und durch Zugabe von Oxalsäure in Ethylether in ein Oxalat umgewandelt.

Auf diese Weise wurde 2-Isopropyl-3-(4-[3-di-n-butylamino]propyloxy)benzensulfonyl)chinolinoxalat in einer Ausbeute von 55% gewonnen.

Schmelzpunkt: 130°C (Ethanol)

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 2-Isopropyl-3-(4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy]-benzensulfonyl)chinolinoxalat (SR 33694 A) (Beispiel 21) hergestellt.

Schmelzpunkt: 162°C (Ethanol)

Beispiel 22**Herstellung von 5-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]-6-isopropylpyrrolo[1,2-b]pyridinoxalat (SR 33687 A)****a) 3-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)methylpyridazin**

Zu einer Lösung von 0,13 Mol 3-Chlormethylpyridazinhydrochlorid in 400 ml Dimethylsulfoxid wurden 0,13 Mol Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Das Gemisch wurde 30 min gerührt und 0,195 Mol Natrium-4-tosyloxybenzensulfonat wurden eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur aufrechterhalten und anschließend 2 Stunden bei 50°C. Das Gemisch wurde in 3 l Wasser gegossen, und das sich durch bildende Präzipitat wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum gewaschen.

Auf diese Weise wurde 3-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)methylpyridazin in einer Ausbeute von 82% gewonnen.

Schmelzpunkt: 161°C (Ethanol)

b) 5-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)-6-isopropylpyrrolo[1,2-b]pyridazin

Ein Gemisch von 0,011 Mol 3-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)methylpyridazin und 0,011 Mol 1,8-Diazabicyclo [5,4,0]undec-7-en in 40 ml Hexamethylphosphoramid wurde erhitzt und 30 min bei 74°C gehalten. Danach wurden 4 g Bromomethylisopropylketon zugesetzt, während die gleiche Temperatur 6 Stunden beibehalten wurde. Das Gemisch wurde in 200 ml Wasser gegossen und mit Dichlorethan extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, auf Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt, um einen öligen Rückstand zur Verfügung zu stellen, der durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule gereinigt wurde (Eluationsmittel: Dichlorethan).

Auf diese Weise wurde 5-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)-6-isopropylpyrrolo[1,2-b]pyridazin in kristalliner Form gewonnen.

Ausbeute: 7%

Schmelzpunkt: 149°C (Isopropanol)

c) 5-(4-Hydroxybenzensulfonyl)-6-isopropylpyrrolo[1,2-b]pyridazin

Eine Lösung von 0,0034 Mol 5-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)-6-isopropylpyrrolo[1,2-b]pyridazin in 75 ml Ethanol wurde bis zum Kochen erhitzt, und eine Lösung von 0,0034 Mol Natriumhydroxid in 3 ml Wasser wurde zugesetzt. Das Kochen wurde 6 Stunden fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Essigsäure neutralisiert. Das so gebildete Präzipitat wurde in Dichlorethan aufgenommen, und die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, auf Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde zum Schluß verdampft.

Auf diese Weise wurde 5-(4-Hydroxybenzensulfonyl)-6-isopropylpyrrolo[1,2-b]pyridazin in einer Ausbeute von 75% isoliert.

c) 5-[4-(3-[N-Methyl-N(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]-6-isopropylpyrrolo[1,2-b]-pyridinoxalat

Ein Gemisch von 0,0022 Mol 5-(4-Hydroxybenzensulfonyl)-6-isopropylpyrrolo[1,2-b]pyridazin und 1,5 g wasserfreies Kaliumcarbonat in 25 ml Dimethylsulfoxid wurde 30 min gerührt. Danach wurden 0,0027 Mol 1-Chloro-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propanoxalat zugesetzt, und das Rühren wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsmedium wurde anschließend erhitzt und 5 Stunden bei 50°C gehalten, in Wasser gegossen und mit Ethylether extrahiert. Die etherische Phase wurde mit Wasser gewaschen, auf Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels erhielt man einen öligen Rückstand, der durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von Methanol als Eluationsmittel gereinigt wurde. Das Oxalat wurde durch Zugabe von Oxalsäure in Ethylether zu einer etherischen Lösung der so zur Verfügung gestellten Base gebildet.

Auf diese Weise wurde 5-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]-6-isopropyrrolo[1,2-b]pyridinoxalat wurde in einer Ausbeute von 57% gewonnen.
Schmelzpunkt: 88°C (Ethylacetat/Isopropanol)

Beispiel 23

Herstellung von 2-Isopropyl-3-[4-(3-N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]furanoxalat (SR 33697 A)

a) 2-Isopropyl-3-(4-tosyloxybenzensulfonyl)-4,5-dihydrofuran

Ein Gemisch von 0,008 Mol 1-Isobutyl-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)cyclopropan und 0,022 Mol Tricaprylmethylammoniumchlorid wurde erhitzt und 30 min bei 130°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Ethylacetat/Hexangemischs von 25/75 als Eluatiionsmittel chromatografiert. Auf diese Weise wurden 0,0145 Mol 2-Isopropyl-3-(4-tosyloxybenzensulfonyl)-4,5-dihydrofuran in Form eines weißen Feststoffes gewonnen.

Ausbeute: 66%

Schmelzpunkt: 103°C (Ethylacetat/Hexan)

b) 2-Isopropyl-3-(4-tosyloxybenzensulfonyl)furan

Ein Gemisch von 0,035 Mol 2-Isopropyl-3-(4-tosyloxybenzensulfonyl)-4,5-dihydrofuran, 1 Mol Mangandioxid, Pulver 3 Å Molekularsieb (zuvor 5 h bei 140°C unter 0,01 mm Hg) in 400 ml trockenem Ethylether wurde 66 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde anschließend filtriert und der Feststoff wurde mit Dichlormethan gespült. Nach dem Einengen wurde das Medium auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Ethylacetat/Hexangemischs von 2/8 chromatografiert.

Auf diese Weise wurden 0,009 Mol 2-Isopropyl-3-(4-tosyloxybenzensulfonyl)furan in einer Ausbeute von 25% gewonnen.

Schmelzpunkt: 94°C (Ethylacetat/Hexan)

c) 2-Isopropyl-3-(4-hydroxybenzensulfonyl)furan

Zu einer Lösung von 0,08 Mol 2-Isopropyl-3-(4-tosyloxybenzensulfonyl)furan in 1,8 ml Ethanol wurden 18 ml 1N-Natriumhydroxid zugegeben. Die milchartige Lösung wurde unter Rühren am Rückfluß gekocht, um die Auflösung (2 Minuten) zu vervollständigen, und das Reaktionsmedium wurde gekühlt und mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure neutralisiert. Danach wurde das Gemisch in Anwesenheit von Ethylacetat destilliert. Die organische Phase wurde auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde dann auf einer Siliciumdioxidsäule gereinigt und unter Verwendung eines Ethylacetat/Hexangemischs von 4/6 eluiert.

Auf diese Weise wurden 0,0073 Mol 2-Isopropyl-3-(4-hydroxybenzensulfonyl)furan in einer Ausbeute von 91% gewonnen.

Schmelzpunkt: 131°C (Ethylacetat/Hexan)

d) 2-Isopropyl-3-[4-(3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)aminopropyloxy]benzensulfonyl]furanoxalat

Ein Gemisch von 0,003 Mol 2-Isopropyl-3-(4-hydroxybenzensulfonyl)furan, 0,003 Mol 1-Chloro-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propan und $3,23 \times 10^{-3}$ Mol zerkleinertem Kaliumcarbonat in 3 ml N,N-Dimethylformamid wurde auf 100°C erhitzt und 30 Minuten dabei gehalten. Anschließend wurde das Gemisch in Wasser gegossen und in Anwesenheit von Ethylacetat destilliert. Nach dem Trocknen auf Natriumsulfat wurde das Medium filtriert und eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde dann durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von Methanol als Eluatiionsmittel gereinigt. Anschließend wurde die so zur Verfügung gestellte Base durch Zugabe von Oxalsäure in Ethylether in Oxalat umgewandelt.

Auf diese Weise wurden 0,00288 Mol 2-Isopropyl-3-[4-(3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]furanoxalat gewonnen.

Ausbeute: 96%

Schmelzpunkt: 102°C (Chloroform/Ethylacetat)

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 2-Isopropyl-3-[4-(3-di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]furanoxalat (SR 33701 A) (Beispiel 24) in einer Ausbeute von 92% erhalten.

Schmelzpunkt: 98°C (Ethanol/Ethylether)

Beispiel 25

Herstellung von 2-Isopropyl-3-[4-(3-(tert-butylamino)propyloxy)benzensulfonyl]furanoxalat (SR 33702 A)

a) 2-Isopropyl-3-[4-(3-bromopropyl)benzensulfonyl]furan

Ein Gemisch von 0,003 Mol 2-Isopropyl-3-(4-hydroxybenzensulfonyl)furan, 0,06 Mol 1,3-Dibrompropan und 0,005 Mol zerkleinertem Kaliumcarbonat in 8 ml N,N-Dimethylformamid wurde auf 100°C erhitzt und 1 Stunde dabei gehalten. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen und in Anwesenheit von Ethylacetat destilliert. Nach dem Trocknen auf Natriumsulfat wurde das Medium filtriert und eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde anschließend durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Ethylacetat/Hexangemischs von 2/8 gereinigt.

Auf diese Weise wurden 0,00282 Mol 2-Isopropyl-3-[4-(3-bromopropyl)benzensulfonyl]furan in öligiger Form gewonnen.

Ausbeute: 94%

b) 2-Isopropyl-3-[4-(3-(tert-butylamino)propyloxy)benzensulfonyl]furanoxalat

Ein Gemisch von 0,00282 Mol 2-Isopropyl-3-[4-(3-bromopropyl)benzensulfonyl]furan und 0,013 Mol tert-Butylamin in 7 ml Dimethylsulfoxid wurde bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Danach wurde das Gemisch in Wasser gegossen, in Anwesenheit von Ethylacetat destilliert, auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Methanol/Ethylacetatgemischs von 2/8 als Eluatiionsmittel gereinigt. Die so zur Verfügung gestellte ölige Base wurde anschließend mit einer etherischen Oxalsäurelösung behandelt, und das Präzipitat wurde aus Ethanol rekristallisiert.

Auf diese Weise wurden 0,0023 Mol 2-Isopropyl-3-[4-(3-(tert-butylamino)propyloxy)benzensulfonyl]furanoxalat in einer Ausbeute von 82% gewonnen.

Schmelzpunkt: 143,6°C

Beispiel 26**Herstellung von 4-[4-(3-N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino)propyloxy]phenylthio]cinnolinnoxalat (SR 33699 A)****a) 4-(4-Methoxyphenylthio)cinnolin**

Zu einer Lösung aus Natriummethylat, die aus 0,7 g (0,03 at. g.) Natrium in 25 ml Methanol hergestellt wurde, wurden 4,2 g (0,03 Mol) 4-Methoxyphenylthiol zugegeben. Das überschüssige Methanol wurde unter Verwendung eines Drehverdampfers entfernt, und das so erhaltene Natriumsalz wurde unter hohem Vakuum getrocknet und anschließend in 100 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Danach wurden 4,38 g (0,03 Mol) 4-Chlorocinnolin zugesetzt. Das Medium wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann in Wasser gegossen. Nach der Filtration wurde das Produkt auf dem Filter mit Wasser gewaschen und dann unter Vakuum bei einer Temperatur von 60°C getrocknet.

Auf diese Weise wurden 6,4 g 4-(4-Methoxyphenylthio)cinnolin in einer Ausbeute von 80% gewonnen.

Schmelzpunkt: 163°C (7/3 Isopropanol/Heptan)

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens, jedoch aus 3-Bromocinnolin wurden 3-(4-Methoxyphenylthio)cinnolin gewonnen.

Ausbeute: 74,6%

Schmelzpunkt: 108°C (Isopropanol)

b) 4-(4-Hydroxyphenylthio)cinnolin

Zu einer Lösung von 3,6 g (0,0134 Mol) 4-(4-Methoxyphenylthio)cinnolin, wurden 30 ml 47%ige Bromwasserstoffsäure zugegeben. Das Gemisch wurde gerührt und auf 125°C erhitzt und 4 Stunden dabei gehalten. Die überschüssige Bromwasserstoffsäure wurde anschließend mit einem Drehverdampfer entfernt, und der so erhaltene Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen. Die Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und filtriert. Das so isolierte Produkt wurde auf dem Filter mit Wasser gewaschen und unter Vakuum bei einer Temperatur von 60°C getrocknet.

Auf diese Weise wurden 2,9 g 4-(4-Hydroxyphenylthio)cinnolin nach Rekristallisation aus einem Isopropanol/Heptangemisch von 7/3 gewonnen.

Ausbeute: 85%

Schmelzpunkt: 238°C

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens, jedoch aus 3-(4-Methoxyphenylthio)cinnolin wurde 3-(4-Hydroxyphenylthio)cinnolin in einer Ausbeute von 90% gewonnen.

c) 4-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)phenylthio]cinnolinnoxalat

Ein Gemisch von 2,5 g (0,01 Mol) 4-(4-Hydroxyphenylthio)cinnolin und 7 g zerkleinertem wasserfreiem Kaliumcarbonat in 50 ml Dimethylsulfoxid wurde 30 min gerührt. Anschließend wurden 4,4 g (0,012 Mol) 1-Chloro-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propanoxalat zugegeben, während das Rühren 24 Stunden bei Raumtemperatur aufrechterhalten wurde. Das Medium wurde in Wasser gegossen und mit Ethylether extrahiert. Die etherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der Ethylether wurde mit einem Drehverdampfer entfernt, um 5,3 g eines Öls zu gewinnen, das durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von Methanol als Elutionsmittel gereinigt wurde. Die so zur Verfügung gestellte Base (4,7 g) wurde dann in ein Oxalat in Ethylethermedium umgewandelt, und das Salz wurde dann in ein Oxalat in Ethylethermedium umgewandelt und das Salz wurde aus Ethanol rekristallisiert.

Auf diese Weise wurden 4,1 g 4-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)phenylthio]cinnolinnoxalat gewonnen.

Ausbeute: 70,8%

Schmelzpunkt: 138 und 160°C

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens, jedoch aus 3-(4-Hydroxyphenylthio)cinnolin wurde 3-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)phenylthio]cinnolinnoxalat (Beispiel 27) (SR 33704 A) hergestellt.

Ausbeute: 67,6%

Schmelzpunkt: 166°C

Beispiel 28**Herstellung von 3-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]cinnolinnoxalat (SR 33703 A)****a) 3-(4-Hydroxybenzensulfonyl)cinnolin**

Ein Gemisch von 2,1 g (0,01 Mol) 3-Bromocinnolin, 6,6 g (0,02 Mol) Natrium-4-tosyloxybenzensulfonat und 50 ml Dimethylsulfoxid wurde gerührt, erhitzt und für 24 Stunden bei 120°C gehalten. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen und mit Dichlorethan extrahiert. Die Dichlorethanlösung wurde mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel mit einem Drehverdampfer eingedampft, um 2,5 g eines öligen Rückstandes zur Verfügung zu stellen. Das gewünschte Produkt wurde dann durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von Dichlorethan/Methanol von 98/2 isoliert.

Auf diese Weise wurden 0,45 g 3-(4-Hydroxybenzensulfonyl)cinnolin gewonnen.

Ausbeute: 10,2%

b) 3-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]cinnolinnoxalat

Ein Gemisch von 0,2 g (0,0007 Mol) 3-(4-Hydroxybenzensulfonyl)cinnolin und 0,4 g Kaliumcarbonat in 10 ml Dimethylsulfoxid wurde 30 min gerührt. Anschließend wurden 0,3 g (0,0008 Mol) 1-Chloro-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propanoxalat zugegeben, und das Rühren wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur aufrechterhalten. Das Medium wurde in Wasser gegossen und mit Ethylether extrahiert. Die etherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der Ethylether wurde unter Verwendung eines Drehverdampfers entfernt, und der Rückstand wurde durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von Methanol als Lösungsmittel gereinigt, um 0,100 (30%) einer Base zur Verfügung zu stellen. Diese Base wurde dann in ein Oxalat in Ethylether durch Zugabe einer etherischen Oxalsäurelösung umgewandelt, und das so gebildete Salz wurde aus Ethanol rekristallisiert.

Auf diese Weise wurden 0,100 g 3-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]cinnolinnoxalat gewonnen.

Schmelzpunkt: 158°C

Beispiel 29**Herstellung von 2-Isopropyl-1-[4-{3-[N-methyl-N-oxid-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}indolizinhydrogenoxalat**

Eine Lösung von 2,75 g (0,005 Mol) 2-Isopropyl-1-[4-{3-[N-methyl]indolizin in 40 ml Dichlormethan wurde auf -10°C abgekühlt. Unter Rühren wurde 1 g (0,005 Mol) 3-Chlorperbenzoesäure in 40 ml Dichlormethan zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, das man dann stehen ließ, um wieder Raumtemperatur anzunehmen. Das Gemisch wurde mit einer Natriumcarbonatlösung gewaschen und anschließend mit Wasser. Nach dem Trocknen auf Natriumsulfat und Filtrieren wurde das Lösungsmittel unter Verwendung eines Drehverdampfers eingedampft. Der so erhaltene Rückstand (3,1 g) wurde dann durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von Methanol als Lösungsmittel gereinigt, um das gewünschte N-Oxidderivat in Form einer freien Base zu erhalten. Das Oxalat wurde anschließend durch Zugabe einer etherischen Oxalsäurelösung zu einer Lösung der so bereitgestellten Base in Tetrahydrofuran/Ethylether gebildet.

Auf diese Weise wurde 2-Isopropyl-1-[4-{3-[N-methyl-N-oxid-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzonsulfonyl]indolizinhydrogenoxalat gewonnen.

Das NMR-Spektrum erwies als richtig.

Beispiel 30**Herstellung von 1-Benzyl-2-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzonsulfonyl]imidazol (SR 33776)****a) N-Benzylimidazol**

Zu einer Lösung von 24 g (1 Mol) Natriumhydrid in 500 ml N,N-Dimethylformamid wurde eine Lösung von 68 g (1 Mol) Imidazol in 150 ml N,N-Dimethylformamid tropfenweise zugegeben. Das Medium wurde 2 Stunden gerührt, und dann wurden 126,6 g (1 Mol) Benzylchlorid zugesetzt.

Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde mit Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt, um ein Öl zur Verfügung zu stellen, das im kalten Zustand kristallisierte. Auf diese Weise wurde N-Benzylimidazol in einer Ausbeute von 70% gewonnen.

b) 1-Benzyl-2-(4-methoxybenzonsulfonyl)imidazol

Zu einer Lösung von 44 g (0,28 Mol) 1-Benzylimidazol in 200 ml Acetonitril wurden 57,5 g (0,28 Mol) 4-Methoxybenzonsulfonylchlorid, die in 50 ml Acetonitril gelöst waren, tropfenweise zugegeben. Nach einer Stunde wurden 41,5 ml (0,31 Mol) Triethylamin zugesetzt, und das Medium wurde über einen Zeitraum von 12 Stunden gerührt. Das Präzipitat wurde isoliert, und die Lösung wurde durch Hochdruckflüssigkeitschromatografie unter Verwendung von Dichlormethan als Eluationsmittel gereinigt.

Auf diese Weise wurde 1-Benzyl-2-(4-methoxybenzonsulfonyl)imidazol in einer Ausbeute von 5% gewonnen.

c) 1-Benzyl-2-(4-hydroxybenzonsulfonyl)imidazol

Ein Gemisch von $2,6 (8 \times 10^{-3} \text{ Mol})$ 1-Benzyl-2-(4-methoxybenzonsulfonyl)imidazol in 10 ml Iodwasserstoffsäure wurde erhitzt und 5 Stunden auf 170°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und mit Ethylether extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt, und der erhaltene Rückstand wurde durch Hochdruckflüssigkeitschromatografie unter Verwendung von Dichlormethan als Eluationsmittel gereinigt.

Auf diese Weise wurde 1-Benzyl-2-(4-Hydroxybenzonsulfonyl)imidazol in einer Ausbeute von 20% gewonnen.

d) 1-Benzyl-2-[4-{[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzonsulfonyl]imidazol

Ein Gemisch von $0,5 \text{ g } (1,6 \times 10^{-3} \text{ Mol})$ 1-Benzyl-2-(4-hydroxybenzonsulfonyl)imidazol, $0,86 \text{ g } (2,4 \times 10^{-3} \text{ Mol})$ 1-Chloro-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propanoxalat und $1,1 \text{ g } (7,9 \times 10^{-3} \text{ Mol})$ Kaliumcarbonat in 6 ml Dimethylsulfoxid wurden 3 Tage bei 35°C gehalten. Das Reaktionsmedium wurde dann in Eiswasser gegossen, und das so erhaltene Öl wurde durch Hochdruckflüssigkeitschromatografie unter Verwendung von Ethylacetat als Eluationsmittel gereinigt.

Ausbeute: 78%

Beispiel 31**Herstellung von 1-Isopropyl-2-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzonsulfonyl]benzimidazoloxalat****a) 1-Isopropyl-2-(4-benzyloxybenzonsulfonyl)benzimidazol**

Zu einer Lösung von $7,08 \times 10^{-4} \text{ Mol}$ 4-Benzyloxybenzonsulfonylchlorid in 10 ml Acetonitril, das auf 0°C gekühlt war, wurden $7,08 \times 10^{-4} \text{ Mol}$ 1-Isopropylbenzimidazol zugegeben, das in N,N-Dimethylformamid aus Benzimidazol und Isopropylbromid in Anwesenheit von Natriumhydrid hergestellt wurde.

Anschließend wurde ein Äquivalent Triethylamin zugesetzt. Das Medium wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Acetonitril wurde dann eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wurde dann mit Wasser aufgenommen und mehrere Male mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte wurden gesammelt, getrocknet und eingedampft. Der so zur Verfügung gestellte Rückstand wurde durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Dichlormethan/Ethylacetatgemischs von 99/1 als Eluationsmittel gereinigt.

Auf diese Weise wurde 1-Isopropyl-2-(4-benzyloxybenzonsulfonyl)benzimidazol in einer Ausbeute von 52% gewonnen.

Schmelzpunkt: $94-96^{\circ}\text{C}$

b) 1-Isopropyl-2-(4-hydroxybenzonsulfonyl)benzimidazol

Zu 20 ml Ethanol wurden $2,95 \times 10^{-4} \text{ Mol}$ 1-Isopropyl-2-(4-benzyloxybenzonsulfonyl)benzimidazol und 0,015 g 10%iger Palladiumholzkohle zugegeben. Das so erhaltene Gemisch wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre aufrechterhalten. Wenn die erforderliche Wasserstoffmenge nach etwa 2 Stunden absorbiert war, wurde der Katalysator herausfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Die alkoholischen Extrakte wurden gesammelt und unter Vakuum verdampft.

Auf diese Weise wurde 1-Isopropyl-2-(4-hydroxybenzonsulfonyl)benzimidazol in Form eines weißen kristallinen Produktes gewonnen.

Ausbeute: 64%

Schmelzpunkt: 198°C

c) **1-Isopropyl-2-[4-(3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)-amino]propyloxy)benzensulfonyl]benzimidazoloxalat**
Zu einem Gemisch von $1,42 \times 10^{-4}$ Mol 1-Isopropyl-2-(4-hydroxybenzensulfonyl)benzimidazol und 5 Äquivalenten Kaliumcarbonat in 5 ml Dimethylsulfoxid wurden 1,5 Äquivalente 1-Chloro-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propanoxalat zugegeben.

Das Medium wurde etwa 15 Stunden bei 35°C gerührt, und der Rückstand wurde auf Eis gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde anschließend getrocknet und verdampft, und die so zur Verfügung gestellte Base wurde durch Chromatografie auf einer Silicium-dioxidsäule unter Verwendung eines Ethylacetat/Methanolgemischs von 95/5 gereinigt. Das Oxalat wurde dann unter Verwendung einer etherischen Oxalsäurelösung gebildet.

Auf diese Weise wurde 1-Isopropyl-2-[2-(3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]benzimidazoloxalat gewonnen.

Beispiel 32

Herstellung 2-[4-(3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)-amino]propyloxy)benzensulfonyl]pyrimidinoxalat

a) **2-(4-Methoxybenzensulfonyl)pyrimidin**

Zu $8,7 \times 10^{-2}$ Mol 50%iges Natriumhydrid in 20 ml N,N-Dimethylformamid wurden 12,3g ($8,7 \times 10^{-2}$ Mol) 4-Methoxyphenylthiol zugegeben. Nachdem die Gasentwicklung nach etwa 2 Stunden beendet war, wurden 10g ($8,7 \times 10^{-2}$ Mol) 2-Chloropyrimidin in 100 ml N,N-Dimethylformamid zugesetzt.

Das Medium wurde dann 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das leichte Präzipitat wurde herausfiltriert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen, und das Gemisch wurde gerührt. Das sich auskristallisierende Produkt wurde dann herausfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Auf diese Weise wurde 2-(4-Methoxybenzensulfonyl)pyrimidin in einer Ausbeute von 89% gewonnen.

b) **2-(4-Hydroxybenzensulfonyl)pyrimidin**

Ein Gemisch von $4,6 \times 10^{-3}$ Mol 2-(4-Methoxybenzensulfonyl)pyrimidin und 10 ml 47%ige Bromwasserstoffsäure wurde erhitzt und 1 Stunde bei 90°C gehalten. Das Reaktionsmedium wurde auf einen pH-Wert von 7 mit Ammoniumlösung neutralisiert, und der teigige Rückstand wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde dann getrocknet und eingedampft, und der so zur Verfügung gestellte Rückstand wurde durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von Dichlormethan als Eluationsmittel gereinigt.

Auf diese Weise wurde 2-(4-Hydroxybenzensulfonyl)pyrimidin gewonnen.

c) **2-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]pyrimidinoxalat**

Ein Gemisch von $1,6 \times 10^{-3}$ Mol 2-(4-Hydroxybenzensulfonyl)pyrimidin, $2,4 \times 10^{-3}$ Mol 1-Chloro-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propanoxalat und 1,1g Kaliumcarbonat wurde bei 35°C mehrere Stunden aufrechterhalten, und der Rückstand wurde auf Eis gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde dann getrocknet und eingedampft, und die so zur Verfügung gestellte Base wurde durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule gereinigt. Das Oxalat wurde dann unter Verwendung einer etherischen Oxalsäurelösung gebildet.

Auf diese Weise wurde 2-[4-(3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]pyrimidinoxalat gewonnen.

Beispiel 33

Herstellung von 2-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)-amino]propyloxy)benzensulfonyl]indenoxalat (SR 33705A)

a) **3-Chloro-2-(4-tosyloxybenzensulfonyl)indan**

Ein Gemisch von 0,05 Mol Inden, 0,05 Mol Sulfonylchlorid, 0,0005 Mol Kupfer(II)-chlorid und 0,0005 Mol Triethylaminhydrochlorid in 3 ml Acetonitril wurde unter Stickstoffatmosphäre erhitzt und 2 Stunden bei 115°C gehalten. Das Medium wurde dann in Methanol gegossen, und das sich bildende Präzipitat wurde filtriert und aus einem Ethylacetat/Chloroformgemisch rekristallisiert.

Auf diese Weise wurden 0,042 Mol 3-Chloro-2-(4-tosyloxybenzensulfonyl)indan in einer Ausbeute von 84% gewonnen.
Schmelzpunkt: 176°C

b) **2-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)indan**

Ein Gemisch von 0,025 Mol 3-Chloro-2-(4-tosyloxybenzensulfonyl)indan und 0,04 Mol Triethylamin in 125 ml Chloroform wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Medium wurde in Wasser gegossen und in Anwesenheit von Chloroform destilliert. Die organische Phase wurde auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der so erhaltene grüne Feststoff wurde zuerst aus Tetrahydrofuran und anschließend aus Ethylacetat rekristallisiert.

Auf diese Weise wurden 0,024 Mol 2-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)indan in Form eines weißen Feststoffes gewonnen.
Ausbeute: 82%

Schmelzpunkt: 174°C

c) **2-(4-Hydroxybenzensulfonyl)indan**

Eine Suspension von 0,01 Mol 2-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)indan in 100 ml 2-N-Natriumhydroxid und 160 ml Ethanol wurde auf 80°C erhitzt. Nach der vollständigen Auflösung wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure sauer eingestellt und in Anwesenheit von Dichlormethan destilliert. Der Rückstand wurde in Anwesenheit von tierischer Holzkohle und Natriumsulfat gerührt und anschließend filtriert und eingeeengt.

Auf diese Weise wurden 0,005 Mol 2-(4-Hydroxybenzensulfonyl)indan in einer Ausbeute von 52% gewonnen.

Schmelzpunkt: 209–210°C (Ethylacetat/Hexan)

d) **2-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)-benzensulfonyl]indenoxalat**

Ein Gemisch von 0,005 Mol 2-(4-Hydroxybenzensulfonyl)indan und 3,5g zerkleinertem Kaliumcarbonat in 10 ml Dimethylsulfoxid wurde 30 min gerührt. Danach wurden 0,006 Mol 1-Chloro-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propanoxalat zugegeben, während das Rühren 24 Stunden bei Raumtemperatur beibehalten wurde. Das Medium wurde in Wasser gegossen und mit Ethylether extrahiert. Die etherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der Ethylether wurde mit einem Drehverlampfer entfernt, und der so erhaltene Rückstand wurde durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule gereinigt. Die so zur Verfügung gestellte Base wurde dann durch Zugabe von Oxalsäure in Ethylether umgewandelt.

Auf diese Weise wurde 2-[4-{3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]indenoxalat gewonnen.

Schmelzpunkt: 176°C (Ethanol/Isopropanol)

Beispiel 34

Herstellung von 2-Isopropyl-3-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]benzofuranhydrogenoxalat (SR 33752 A)

a) **2-Isopropyl-3-[4-(3-bromopropoxy)benzensulfonyl]benzofuran**

Diese Verbindung wurde unter Verwendung des in Beispiel 15a beschriebenen Verfahrens gewonnen.

Schmelzpunkt: 111–112°C

Unter Einsatz des gleichen Verfahrens wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Verbindungen

2-Isopropyl-3-[4-(2-bromoethoxy)benzensulfonyl]benzofuran

Schmelzpunkt: 109–110°C

2-Isopropyl-3-[4-(4-bromobutyloxy)benzensulfonyl]benzofuran, ölig

b) **2-Isopropyl-3-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]benzofuranhydrogenoxalat**

Ein Gemisch von 0,0103 2-Isopropyl-3-[4-(3-bromopropoxy)benzensulfonyl]benzofuran und 0,0206 Mol N-Methyl-3,4-dimethoxy- β -phenethylamin in 75 ml Toluol wurde 4 Tage in Anwesenheit von 0,03 Mol wasserfreiem und fein zerkleinertem Kaliumcarbonat unter Rückfluß gekocht. Nach der Umsetzung ließ man das Medium abkühlen, die Mineralsalze wurden herausfiltriert und das Filtrat wurde bis zur Trockne eingedampft. Anschließend wurden die nichtumgesetzten Amine durch Elutionschromatografie auf neutralem Aluminiumoxid unter Verwendung von Chloroform als Elutionsmittel abgetrennt. Das gewünschte Produkt wurde dann durch Elutionschromatografie auf Siliciumdioxid mit Aceton als Elutionsmittel gereinigt. Das auf diese Weise isolierte Öl (Ausbeute: etwa 96%) wurde dann unter Verwendung einer etherischen Oxalsäurelösung in ein saures Oxalat umgewandelt.

Auf diese Weise wurde 2-Isopropyl-3-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]benzofuranhydrogenoxalat in einer Ausbeute von 40 bis 60% gewonnen.

Schmelzpunkt: 167°C (Ethanol)

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Verbindungen

2-Isopropyl-3-[4-{2-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)amino]ethoxy}benzensulfonyl]benzofuranhemioxalat (SR 33752 A) (Beispiel 35)

Schmelzpunkt: 197°C (Methanol)

2-Isopropyl-3-[4-{3-[N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]benzofuranhydrogenoxalat (SR 33753 A) (Beispiel 36)

Schmelzpunkt: 196°C (Methanol)

2-Isopropyl-3-[4-{2-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]ethoxy}benzensulfonyl]benzofuranhemioxalat (SR 33754 A) (Beispiel 37)

Schmelzpunkt: 180°C (Methanol)

2-Isopropyl-3-[4-{4-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)amino]butyloxy}benzensulfonyl]benzofuranhemioxalat (SR 33755 A) (Beispiel 38)

Schmelzpunkt: 154°C (Ethanol)

2-Isopropyl-3-[4-{4-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]butyloxy}benzensulfonyl]benzofuranhydrogenoxalat (SR 33756 A) (Beispiel 39)

2-Isopropyl-3-[4-{3-N-methyl-N-[(2-pyridyl)- β -ethyl]amino]propyloxy}benzensulfonyl]benzofuran (SR 33783) (Beispiel 40)
Gelbes Öl

2-Isopropyl-3-[4-{3-[N-(3-(1,3-benzodioxolyl))- β -ethyl]aminopropoxy}benzensulfonyl]benzofuranhydrogenoxalat (SR 33790 A) (Beispiel 41)

Schmelzpunkt: 194°C (Methanol)

Beispiel 42

Herstellung von 1-Isopropyl-2-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]imidazoldihydrochlorid (SR 33800 A)

a) **1-Isopropyl-2-(4-methoxybenzensulfonyl)imidazol**

In 20 ml Acetonitril wurden 0,1 Mol 1-Isopropylimidazol eingeleitet. Anschließend wurden 0,1 Mol 4-Methoxybenzensulfonylchlorid in 20 ml Acetonitril tropfenweise zugesetzt. Die Zugabe erfolgte über einen Zeitraum von einer Stunde, und die Temperatur wurde bis auf 35°C erhöht. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurden 0,11 Mol Triethylamin zum Reaktionsmedium zugesetzt, und das Rühren wurde für weitere 20 Stunden fortgesetzt. Das sich bildende Präzipitat wurde abgenutscht, das Filtrat wurde bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst. Nach dem Waschen mit neutralem Wasser wurde der Extrakt getrocknet und isoliert, um 18,3 g eines bräunlichen Salzes zu ergeben, das auf einer Siliciumdioxidsäule gereinigt wurde. Die Elution mit Ethylacetat ergab 4,5 g eines bräunlichen Öles, das sich verfestigte.

Auf diese Weise wurde 1-Isopropyl-2-(4-methoxybenzensulfonyl)imidazol in einer Ausbeute von 16% gewonnen.

Reinheit: 99,9% (Hochdruckflüssigkeitschromatografie)

Schmelzpunkt: 84–86°C (Ethylacetat/n-Hexan 1/2)

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 1-Benzyl-2-(4-methoxybenzensulfonyl)imidazol in Form eines weißbeigen Feststoffes gewonnen.

Schmelzpunkt: 74,5°C (Ethylacetat/n-Hexan 1/2)

b) 1-Isopropyl-2-(4-hydroxybenzensulfonyl)imidazol

In 30 ml wasserfreies N,N-Dimethylformamid wurden unter Stickstoffatmosphäre 2,4 g (48×10^{-3} Mol) 2-Mercaptoethanol in 5 ml N,N-Dimethylformamid zugegeben. Das Röhren wurde eine Stunde bei Raumtemperatur beibehalten, und anschließend wurden 3,85 g ($11,7 \times 10^{-3}$ Mol) 1-Isopropyl-2-(4-methoxybenzensulfonyl)imidazol in 20 ml N,N-Dimethylformamid zugesetzt. Das Medium wurde dann auf 140°C erhitzt und eine Stunde dabei gehalten, gekühlt und in 200 ml Eiswasser entleert. Das sich bildende bräunliche Präzipitat wurde durch Filtration entfernt, und das Filtrat wurde durch Zugabe von konzentrierter Chlorwasserstoffsäure sauer eingestellt. Das Medium wurde dann mit Natriumhydrogencarbonat bis zur Neutralität behandelt, und das Filtrat wurde bis zur Trockne eingedampft. Der bräunliche restliche Feststoff wurde in ein Dichlormethangemisch von 4/1 aufgenommen und abgenutscht, um die unlöslichen Substanzen zu entfernen. Das auf diese Weise konzentrierte Filtrat ergab 4,75 g eines braunen Öls.

Auf diese Weise wurden 2,3 g 1-Isopropyl-2-(4-hydroxybenzensulfonyl)imidazol in Form eines hellbeige-farbenen Feststoffes nach der Reinigung auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von Ethylacetat als Eluatiionsmittel gewonnen.

Ausbeute: 74,2%

Reinheit: 98,3% (Hochdruckflüssigkeitschromatografie)

Schmelzpunkt: 152–153°C (Ethylacetat/n-Hexan 1/1)

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 1-Benzyl-2-(4-hydroxybenzensulfonyl)imidazol in Form eines weißen Feststoffes gewonnen.

Ausbeute: 56,4%

Schmelzpunkt: 161–162°C (Ethylacetat/Methanol/n-Hexan)

c) 1-Isopropyl-2-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]imidazoldihydrochlorid

2,3 g ($8,6 \times 10^{-3}$ Mol) 1-Isopropyl-2-(4-hydroxybenzensulfonyl)imidazol, 3,45 g ($9,5 \times 10^{-3}$ Mol) 1-Chloro-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propanhydrogenoxalat und 3 g ($21,5 \times 10^{-3}$ Mol) Kaliumcarbonat wurden in 23 ml Dimethylsulfoxid etwa 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Medium wurde dann erhitzt und 5 Stunden bei 60°C gehalten, in 100 ml Wasser gegossen und mit 3 Fraktionen von jeweils 50 ml Ethylacetat extrahiert.

Die Extrakte wurden gesammelt und mit 3 Fraktionen von jeweils 30 ml Wasser gewaschen, um 3,45 g eines bräunlichen Öls zu erhalten. Dieses Öl wurde anschließend auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Ethylacetat/Methanolgemisches von 75/25 als Lösungsmittel gereinigt, um 2,4 g eines Öls zur Verfügung zu stellen. Das Dihydrochlorid wurde dann in Methanol durch Zugabe von gasförmiger Chlorwasserstoffsäure gebildet.

Das Methanol wurde verdampft, und der Rückstand wurde in trockenem Ethylether aufgenommen und herausfiltriert.

Auf diese Weise wurden 2,05 g 1-Isopropyl-2-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]imidazoldihydrochlorid in Form eines weißen Feststoffes gewonnen.

Ausbeute: 41,4%

Reinheit: 98,4%

Schmelzpunkt: 90°C

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 1-Benzyl-2-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]imidazolhydrogenoxalat in Form eines weißen Feststoffes (SR 33776 A) (Beispiel 43) gewonnen.

Ausbeute: 49,21%

Schmelzpunkt: 130,5°C (Ethylacetat/Methanol)

Beispiel 44**Herstellung von 4-[4-{3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]-1,5-diphenylimidazolhydrogenoxalat****a) 4-(4-Methoxybenzensulfonyl)-1,5-diphenylimidazol**

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 2,1 g (0,01 Mol) (4-Methoxybenzen)sulfonylmethylisocyanid und 2,1 g (0,01 Mol) N-Phenylbenzimidoylchlorid in 25 ml Dimethoxyethan unter Röhren tropfenweise zu einer Suspension von 0,4 g (0,01 Mol) von 60%igem Natriumhydrid in 25 ml Dimethylsulfoxid zugesetzt. Nach der Einleitung wurde das Röhren 0,75 Stunden fortgesetzt, und das Medium wurde langsam in Eiswasser gegossen. Auf diese Weise wurde ein amorphes Produkt gewonnen, das sich in ein Öl umwandelte. Dieses Öl wurde dann auf einer neutralen Aluminiumoxidsäule gereinigt.

Auf diese Weise wurden 0,774 g 4-(4-Methoxybenzensulfonyl)-1,5-diphenylimidazol in einer Ausbeute von 20% gewonnen.

Schmelzpunkt: 157°C

b) 4-(4-Hydroxybenzensulfonyl)-1,5-diphenylimidazol

Zu einer Lösung von 0,287 g ($3,7 \times 10^{-3}$ Mol) 2-Mercaptoethanol in 5 ml N,N-Dimethylformamid wurde unter Röhren und in kleinen Fraktionen 0,354 g 60%iges Natriumhydrid zugegeben. Das Röhren wurde 0,25 Stunden bei Raumtemperatur aufrechterhalten, und anschließend wurden 0,774 g 4-(4-Methoxybenzensulfonyl)-1,5-diphenylimidazol in 5 ml N,N-Dimethylformamid zugesetzt. Das Reaktionsgefäß wurde in einem Ölbad erwärmt und eine Stunde bei 140°C gehalten, dann ließ man das Medium abkühlen, goß es auf 30 ml Eiswasser und stellte es auf einen pH-Wert von 5 mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure ein. Das sich bildende Präzipitat wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und auf Phosphorpentoxid unter 5 mm Hg getrocknet. Der erhaltene Feststoff wurde dann mit Ethylacetat gewaschen.

Auf diese Weise wurden 0,617 g 4-(4-Hydroxybenzensulfonyl)-1,5-diphenylimidazol in einer Ausbeute von 91% gewonnen.

Schmelzpunkt: 300°C

c) 4-[4-{3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]-1,5-diphenylimidazolhydrogenoxalat

Zu 0,60 g ($1,6 \times 10^{-3}$ Mol) 4-(4-Hydroxybenzensulfonyl)-1,5-diphenylimidazol in 17 ml N,N-Dimethylformamid wurden 0,730 g ($5,28 \times 10^{-3}$ Mol) zerkleinertes wasserfreies Kaliumcarbonat zugegeben. Das Medium wurde 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 0,578 g ($1,6 \times 10^{-3}$ Mol) 1-Chlor-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propanhydrogenoxalat zugesetzt, und das Reaktionsgefäß wurde in einem Ölbad erwärmt und 0,75 Stunden bei 105°C gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch auf Eiswasser gegossen und das sich bildende Präzipitat wurde abgenutscht. Dieser Feststoff, der sich in ein Öl umwandelte, wurde auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von Methanol als Eluatiionsmittel chromatografiert. Auf diese Weise wurde ein amorphes Produkt (Schmelzpunkt: < 50°C) gewonnen,

das in einem Ethylether/Ethylacetatgemisch unter Verwendung einer etherischen Oxalsäurelösung in ein Oxalat umgewandelt wurde.

Auf diese Weise wurde 4-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl-1,5-diphenylimidazolhydrogenoxalat gewonnen.

Schmelzpunkt: 162°C (Isopropanol/Ethanol/Methanol)

Beispiel 45

Herstellung von 4-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl-5-phenylthiazolhydrogenoxalat (SR 33 71 A)

a) **4-(4-Methoxybenzensulfonyl)-5-phenylthiazol**

Zu 6,3g (0,03 Mol) (4-Methoxybenzen)sulfonylmethylisocyanid und 3,2g (0,015 Mol) S-(Thiobenzoyl)thioglycolsäure in 210 ml tert-Butanol wurden bei 19°C und über einen Zeitraum von 5 min 2,6g (0,046 Mol) zerkleinertes Kaliumhydroxid zugegeben. Das Rühren wurde dann weitere 5,5 Stunden bei Raumtemperatur beibehalten. Danach wurde das tert-Butanol unter Vakuum verdampft, und eine gesättigte Natriumchloridlösung wurde zu dem Rückstand zugesetzt. Das Medium wurde mit einem Dichlormethandiethylethergemisch extrahiert, gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde anschließend durch Chromatografie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von Dichlorethan als Eluationsmittel gereinigt.

Auf diese Weise wurden 2,2g 4-(Methoxybenzensulfonyl)-5-phenylthiazol in Form eines gelben Feststoffs gewonnen.

Ausbeute: 44%

Schmelzpunkt: 130°C (Methanol)

b) **4-(4-Hydroxybenzensulfonyl)-5-phenylthiazol**

Ein Gemisch von 1,1g ($3,3 \times 10^{-3}$ Mol) 4-(4-Methoxybenzensulfonyl)-5-phenylthiazol in einem Gemisch von 33ml Eisessig und 33ml 47%iger Bromwasserstoffsäure wurde 35 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Medium wurde unter Vakuum bis zur Trockne eingedampft, und zum Rückstand wurden Wasser und anschließend Natriumhydrogencarbonat zugesetzt. Das sich bildende graue Präzipitat wurde abgenutscht und in Dichlorethan aufgenommen. Das Phenolderivat wurde mit einer wäßrigen Lösung von 0,01 Mol Natriumhydroxid extrahiert und durch Azidifizierung unter Verwendung von Essigsäure regeneriert.

Auf diese Weise wurden 0,7g 4-(4-Hydroxybenzensulfonyl)-5-phenylthiazol in einer Ausbeute von 66% gewonnen.

Schmelzpunkt: 195°C

c) **4-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]-5-phenylthiazolhydrogenoxalat**

Zu einer Lösung von 0,75g ($2,4 \times 10^{-3}$ Mol) 4-(4-Hydroxybenzensulfonyl)-5-phenylthiazol in 25ml N,N-Dimethylformamid wurden 1,1g ($7,9 \times 10^{-3}$ Mol) zerkleinertes wasserfreies Kaliumcarbonat zugegeben. Das Medium wurde 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und 0,867g ($2,4 \times 10^{-3}$ Mol) 1-Chloro-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propanhydrogenoxalat wurden zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde erhitzt und 0,75 Stunden bei 105°C gehalten, gekühlt und in Eiswasser gegossen. Nach der Extraktion mit Ethylether, wurde die organische Schicht mit Wasser gewaschen und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen bis zur Trockne unter Vakuum wurde der ölige Rückstand auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von Ethanol als Eluationsmittel chromatografiert. Die Fraktionen wurden gesammelt und bis zur Trockne eingedampft, um ein öliges Produkt zu ergeben, das in ein trocknes Ethylether Ethylacetatgemisch aufgenommen wurde. Das Hydrogenoxalat wurde dann durch Zugabe von Oxalsäure in Ethylether gebildet. Auf diese Weise wurden 0,8g 4-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]-5-phenylthiazolhydrogenoxalat nach Rekristallisation aus Methanol gewonnen.

Schmelzpunkt: 161,8°C

Beispiel 46

Herstellung von 4-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]-5-isopropylpyrazolhydrogenoxalat (SR 33801 A)

a) **1-Isobutyryl-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)-2-N,N-dimethylaminoethan**

Eine Lösung von 9,9g (0,025 Mol) 1-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)-3-methyl-2-butanon (Schmelzpunkt: 156–157°C) und 7,5g (0,0625 Mol) N,N-Dimethylformamid in 50ml Toluol wurden 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach der Umsetzung wurde das Medium bis zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wurde zusammen mit 50ml Cyclohexan 1,5 Stunden gerührt. Das Medium wurde abgenutscht, mit Cyclohexan gewaschen, und das so erhaltene Produkt wurde aus 23ml Methanol rekristallisiert.

Auf diese Weise wurde 1-Isobutyryl-1-(4-tosylbenzensulfonyl)-2-N,N-dimethylaminoethan in Form von Kristallen gewonnen.

Ausbeute: 65,5%

Reinheit: 92,01% (Hochdruckflüssigkeitschromatografie)

Schmelzpunkt: 115–116°C

b) **4-(4-Hydroxybenzensulfonyl)-5-isopropylpyrazol**

Eine Lösung von 4,5g (0,01 Mol) 1-Isobutyryl-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)-2-N,N-dimethylaminoethan und 16ml (0,2 Mol) Hydrazinhydrat in 25ml Methanol und 7ml Wasser wurden eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach der Umsetzung wurde das Medium bis zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wurde durch Elutionschromatografie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von Ethylacetat als Eluationsmittel gewonnen. Das so erhaltene Öl wurde anschließend aus 100ml Wasser kristallisiert und ebenfalls aus Wasser rekristallisiert.

Auf diese Weise wurden 0,9g 4-(4-Hydroxybenzensulfonyl)-5-isopropylpyrazol in einer Ausbeute von 33,7% gewonnen.

Reinheit: 98% (Hochdruckflüssigkeitschromatografie)

Schmelzpunkt: 177–179°C

c) **4-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]-5-isopropylpyrazolhydrogenoxalat**

Ein Gemisch von 0,01 Mol 4-(4-Hydroxybenzensulfonyl)-5-isopropylpyrazol, 0,01 Mol 1-Chloro-3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)aminopropan in 40ml Dimethylsulfoxid und 0,028 Mol wasserfreiem und fein zerkleinertem Kaliumcarbonat wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Umsetzen wurde das Medium in ein Gemisch von 100ml Wasser und 100g Eis entleert. Nach der Extraktion mit

3 Fraktionen von jeweils 100 ml Isopropylether wurde die organische Schicht mit 50 ml Wasser gewaschen. Der ölige Rückstand wurde anschließend durch Elutionschromatografie auf Siliciumdioxid mit Diethylamin und unter Verwendung von Aceton als Elutionsmittel neutralisiert. Das Hydrogenoxalat wurde dann in Isopropylether unter Verwendung einer etherischen Oxalsäurelösung gebildet.

Auf diese Weise wurde 4-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensusfonyl]-5-isopropylpyrazolhydrogenoxalat gewonnen

Beispiel 47

Herstellung von 4-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensusfonyl]-5-isopropylisoxalat

a) **1-Isobutyryl-1-(4-methoxybenzensusfonyl)-2-N,N-dimethylaminoethan**

Diese Verbindung wurde aus 1-(4-Methoxybenzensusfonyl)-3-methyl-2-butanon (Schmelzpunkt: 48–49,5°C) unter Einsatz des gleichen wie in Beispiel 35 beschriebenen Verfahrens gewonnen.

Ausbeute: 80,9%

Schmelzpunkt: 1) 63–66°C

2) 66–71°C

b) **5-Isopropyl-4-(4-methoxybenzensusfonyl)isoxazol**

Ein Gemisch von 12,45 g (0,04 Mol) 1-(4-Methoxybenzensusfonyl)-2-N,N-dimethylaminoethan, 3,32 g (0,04 Mol) wasserfreiem Natriumacetat und 2,8 g (0,04 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid in 160 ml Methanol und 80 ml Wasser wurden 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Umsetzen wurde das Medium in 200 ml Wasser gegossen, und das Gemisch wurde 0,5 Stunden bei 10°C gerührt. Das auf diese Weise erhaltene Produkt wurde abgenutscht mit Wasser gewaschen und bei Raumtemperatur unter Vakuum getrocknet.

Auf diese Weise wurden 7,1 g 5-Isopropyl-4-(4-methoxybenzensusfonyl)isoxazol in einer Ausbeute von 63% gewonnen.

Schmelzpunkt: 62–63,5°C

c) **5-Isopropyl-4-(4-hydroxybenzensusfonyl)isoxazol**

Ein Gemisch von 16,7 g (0,06 Mol) 5-Isopropyl-4-(4-methoxybenzensusfonyl)isoxazol und 32 g (0,24 Mol) Aluminiumchlorid in 400 ml Dichlorethan wurde 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Umsetzen wurde das Medium zum Abkühlen stehen gelassen und anschließend in 510 g Eis und 500 ml Wasser gegossen. Das Gemisch wurde 0,5 Stunde gerührt, dekantiert, bis zur Neutralität gewaschen und unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 400 ml Ethanol aufgelöst, mit 6 g aktivierter Holzkohle entfärbt, filtriert und eingedampft. Das so bereitgestellte Produkt wurde durch Elutionschromatografie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von Isopropylether als Elutionsmittel gereinigt.

Auf diese Weise wurden 8,6 g 5-Isopropyl-4-(4-hydroxybenzensusfonyl)isoxazol nach der Rekrystallisation aus 55 ml Toluol gewonnen.

Ausbeute: 53,6%

Schmelzpunkt: 129–131°C

d) **4-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensusfonyl]-5-isopropylisoxazol**

Diese Verbindung wurde unter Einsatz des gleichen wie in Beispiel 46 beschriebenen Verfahrens gewonnen.

Beispiel 48

Herstellung von 4-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensusfonyl]-5-isopropyl-3-phenylisoxazol

a) **5-Isopropyl-3-phenyl-(4-tosyloxybenzensusfonyl)isoxazol**

Zu einer Lösung von 23 g (0,01 at. gr) Natrium in 15 ml Methanol wurden in kleinen Fraktionen 3,95 g (0,01 Mol) 1-(4-Tosyloxybenzensusfonyl)-3-methyl-2-butanon zugegeben, während die Temperatur bei 10°C aufrechterhalten wurde. Bei der gleichen Temperatur wurden 1,55 g (0,01 Mol) Benzhydroxamsäurechlorid in 15 ml Methanol über 20 min tropfenweise zugesetzt. Das Gemisch wurde noch eine Stunde bei 10°C gerührt, und dann steigerte man die Temperatur über einen Zeitraum von 4 Stunden unter Rühren auf 20°C. Das Medium wurde anschließend bis zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt wurde aus ungefähr 180 ml Ethanol rekrystallisiert und dann durch Elutionschromatografie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von Chloroform als Elutionsmittel gereinigt. Auf diese Weise wurden 2,65 g 5-Isopropyl-3-phenyl-4-(4-tosyloxybenzensusfonyl)isoxazol in einer Ausbeute von 53,2% gewonnen.

Reinheit: 38,4% (Hochdruckflüssigkeitschromatografie)

Schmelzpunkt: 147,5–149°C

b) **4-(4-Hydroxybenzensusfonyl)-5-isopropyl-3-phenylisoxazol**

Ein Gemisch von 2,5 g (0,005 Mol) 5-Isopropyl-3-phenyl-4-(4-tosyloxybenzensusfonyl)isoxazol und 0,8 g (0,02 Mol) Natriumhydroxid in 20 ml Isopropanol und 10 ml Wasser wurden 2,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Umsetzen wurde das Gemisch zum Abkühlen stehen gelassen, mit 50 ml Wasser verdünnt und mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure sauer eingestellt. Das so erhaltene Produkt wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen, um 1,4 g der gewünschten Verbindung zu gewinnen, die durch Elutionschromatografie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von Chloroform als Elutionsmittel gereinigt wurde.

Auf diese Weise wurden 1,12 g 4-(4-hydroxybenzensusfonyl)-5-isopropyl-3-phenylisoxazol in einer Ausbeute von 65,9% gewonnen.

Schmelzpunkt: 173–174,5°C

c) **4-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensusfonyl]-5-isopropyl-3-phenylisoxazol**

Diese Verbindung wurde in Übereinstimmung mit dem in Beispiel 46 beschriebenen Verfahren gewonnen. Schmelzpunkt des Hydrogenoxalats: 158,3°C (Methanol)

Beispiel 49**Herstellung von 2-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]naphthalenhydrogenoxalat (SR 33732 A)****a) 2-Benzensulfonylnaphthalen**

Eine Lösung von 510 ml 25%iger wäßriger Kaliumcarbonatlösung wurde zu einem Gemisch von 60 g (0,264 Mol) 2-Naphthalensulfonylchlorid und 0,264 Mol Phenol in 600 ml Aceton zugegeben. Es bildete sich ein Präzipitat. Das Medium wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Nach dem Waschen mit einer 1%igen Natriumhydroxidlösung und dann mit Wasser wurde das Medium getrocknet und aus Methanol rekristallisiert. Auf diese Weise wurde 2-Benzensulfonatnaphthalen in einer Ausbeute von 84% gewonnen.

Schmelzpunkt: 98°C

b) 2-(4-Hydroxybenzensulfonyl)naphthalen

Zu 70 ml Nitrobenzen und 2 Äquivalenten Aluminiumchlorid wurden 20 g 2-Benzensulfonatnaphthalen zugegeben. Das Gemisch wurde erhitzt und 2,5 Stunden bei 120–140 °C gehalten, wobei es sich schwarz verfärbte. Das Medium wurde anschließend unter Verwendung eines Chlorwasserstoffsäure/Eisgemischs zersetzt. Nach dem Dekantieren wurde die getrocknete organische Schicht auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Dichlormethan/Heptangemischs von 5/5 gereinigt. Das Nitrobenzen wurde entfernt und das Produkt wurde mit einem Dichlormethan/Heptangemisch von 7/3 eluiert. Die so erhaltene ölige Verbindung wurde mit Ethylether trituriert, kristallisiert und filtriert.

Auf diese Weise wurde 2-(4-Hydroxybenzensulfonyl)naphthalen gewonnen.

Schmelzpunkt: 170°C

c) 2-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]naphthalenhydrogenoxalat

Ein Gemisch von 1,4 g 2-(4-Hydroxybenzensulfonyl)naphthalen, 5 Äquivalenten Kaliumcarbonat und 1,5 Äquivalenten 1-Chloro-3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propanhydrogenoxalat in 5 ml Dimethylsulfoxid wurde auf einem Wasserbad erwärmt und 15 Stunden bei 30–35°C gehalten. Anschließend wurden 10 ml Wasser zugesetzt, und das Medium wurde mit Dichlormethan extrahiert und dekantiert. Die organische Schicht wurde getrocknet und auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von zuerst Dichlormethan und dann eines Dichlormethan/Methanolgemischs von 98/2 als Eluationsmittel gereinigt.

Auf diese Weise wurde 2-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]naphthalenhydrogenoxalat in einer Ausbeute von 75% gewonnen.

Schmelzpunkt: 164°C (Ethanol)

Beispiel 50**Herstellung von 1-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]cyclohexenhydrogenoxalat (SR 33767 A)****a) 2-Iodo-1-(4-tosyloxybenzensulfonyl)cyclohexen**

Diese Verbindung wurde in Übereinstimmung mit dem in Beispiel 22 a) beschriebenen Verfahren, jedoch durch Austauschen von Sulfonylchlorid durch Sulfonyliod und durch Erwärmen auf 40°C sowie 4 Stunden dabei Halten gewonnen.

Ausbeute: 40%

Schmelzpunkt: 109°C

b) 1-(4-Tosyloxybenzensulfonyl)cyclohexen

Diese Verbindung wurde in Übereinstimmung mit dem in Beispiel 22 b) beschriebenen Verfahren gewonnen.

Ausbeute: 80%

Schmelzpunkt: 110°C

c) 1-(4-Hydroxybenzensulfonyl)cyclohexen

Diese Verbindung wurde in Übereinstimmung mit dem in Beispiel 22 c) beschriebenen Verfahren gewonnen.

Schmelzpunkt: 120°C

d) 1-[4-(3-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]cyclohexenhydrogenoxalat

Ausbeute: 65%

Schmelzpunkt: 174°C

Beispiel 51**Herstellung von 2-Isopropyl-3-[4-(3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy)benzensulfonyl]indolhemioxalat (SR 33738 A)****a) 2-Isopropyl-3-(4-methoxybenzensulfonyl)indol**

Eine Lösung von 1,4 g (5×10^{-3} Mol) 2-Isopropyl-3-(4-methoxyphenylthio)indol (hergestellt aus 2-Isopropylindol und 4-Methoxythiophenol in Anwesenheit von Iod) in 25 ml Dichlormethan wurde gerührt und auf etwa -5°C abgekühlt. Anschließend wurden 2,6 g (15×10^{-3} Mol) 3-Chlorperbenzoesäure in 25 ml Dichlormethan tropfenweise zugesetzt. Die Temperatur ließ man dann auf Raumtemperatur zurückkehren und das Rühren wurde 2 Stunden aufrechterhalten. Das Reaktionsprodukt wurde mit einer verdünnten Natriumhydroxidlösung und anschließend zweimal mit Wasser gewaschen. Das Medium wurde auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde verdampft.

Auf diese Weise wurden 1,3 g 2-Isopropyl-3-(4-methoxybenzensulfonyl)indol nach Rekristallisation aus Toluol gewonnen.

Schmelzpunkt: 178°C

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 3-Isopropyl-2-(4-methoxybenzensulfonyl)indol hergestellt.

Ausbeute: 90%

Schmelzpunkt: 124°C

b) 2-Isopropyl-3-(4-hydroxybenzensulfonyl)indol

Zu einer Lösung von 3,3 g (0,01 Mol) 2-Isopropyl-3-(4-methoxybenzensulfonyl)indol in 20 ml N,N-Dimethylformamid wurde eine Lösung von 0,024 Mol einer 50%igen Suspension aus Natriumhydrid und 0,012 Mol 2-Mercaptoethanol in 10 ml N,N-Dimethylformamid zugegeben. Das Medium wurde auf 135°C erhitzt, 4 Stunden dabei gehalten und gekühlt. Danach wurde

eine Lösung von 0,016 Mol Natriumhydrid und 0,008 Mol 2-Mercaptoethanol wieder zugesetzt, und das Gemisch wurde wiederum auf 135°C erhitzt und 3 Stunden dabei gehalten. Das Reaktionsmedium wurde in 50 ml Wasser aufgenommen, sauer eingestellt, mit Ethylether extrahiert und durch Chromatografie auf Siliciumdioxid gereinigt.

Auf diese Weise wurden 3,6 g 2-Isopropyl-3-(4-hydroxybenzylsulfonyl)indol in öligiger Form gewonnen, und das Produkt wurde aus einem Ethanol/Wassergemisch kristallisiert.

Ausbeute: 82 %

Schmelzpunkt: 152°C

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 3-Isopropyl-2-(4-hydroxybenzylsulfonyl)indol hergestellt.

Ausbeute: 46,9 %

Schmelzpunkt: etwa 72°C

c) **2-Isopropyl-3-[4-(3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy)benzylsulfonyl]indolhemioxalat**

Diese Verbindung wurde in Übereinstimmung mit Beispiel 15 gewonnen.

Ausbeute: 50 %

Schmelzpunkt: etwa 115°C (Isopropanol/Ethylether)

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Verbindungen

1-Isopropyl-3-[4-(3-(di-n-butylamino)propyloxy)benzylsulfonyl]indolhydrogenoxalat (SR 33743 A) (Beispiel 52)

Ausbeute/ 79,4 %

Schmelzpunkt: etwa 85°C (Ethylacetat/Isopropanol 8/2)

2-Isopropyl-3-[4-(3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy)phenylthio]indolemioxalat (SR 33737 A) (Beispiel 53)

[aus 2-Isopropyl-3-(4-hydroxyphenylthio)indol]

Schmelzpunkt: 134°C (Isopropanol/Ethylether)

3-Isopropyl-2-[4-(3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy)benzylsulfonyl]indolhydrogenoxalat (SR 33807 A) (Beispiel 54)

Ausbeute: 42,2 %

Schmelzpunkt: etwa 105°C

Beispiel 55

Herstellung von 1-Methyl-2-isopropyl-3-[4-(3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy)benzylsulfonyl]indol (SR 33741)

a) **1-Methyl-2-isopropyl-3-(4-methoxybenzylsulfonyl)indol**

Eine Lösung von 6,6 g (0,02 Mol) 2-Isopropyl-3-(4-methoxybenzylsulfonyl)indol in 30 ml Hexamethylphosphotriamid wurde auf etwa 0°C gekühlt und 1 g (0,022 Mol) einer 55%igen Natriumhydridsuspension wurde in kleinen Fraktionen zugegeben. Nachdem die Wasserstoffentwicklung beendet war, wurde Methyljod eingeleitet. Das Rühren wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur aufrechterhalten, und das Medium wurde in Wasser gegossen und mit Ethylether extrahiert. Die etherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der Ethylether wurde dann verdampft. Auf diese Weise wurden 5,4 g 1-Methyl-2-isopropyl-3-(4-methoxybenzylsulfonyl)indol nach der Rekristallisation aus Isopropanol/Hexan von 1/1 gewonnen.

Ausbeute: 78,7 %

Schmelzpunkt: 125°C

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 1-Methyl-3-isopropyl-2-(4-methoxybenzylsulfonyl)indol hergestellt.

Ausbeute: 85 %

Schmelzpunkt: 125°C (Hexan/Isopropyl 9/1)

b) **1-Methyl-2-isopropyl-3-(4-hydroxybenzylsulfonyl)indol**

Diese Verbindung wurde in Übereinstimmung mit Beispiel 51 b) gewonnen.

Ausbeute: 87 %

Schmelzpunkt: 202°C

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 1-Methyl-3-isopropyl-2-(4-hydroxybenzylsulfonyl)indol hergestellt.

Ausbeute: 45,9 %

Schmelzpunkt: 185°C (Dichlorethan/Ethylacetat 9/1)

c) **1-Methyl-2-isopropyl-3-[4-(3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-β-phenethyl)amino]propyloxy)benzylsulfonyl]indol**

Diese Verbindung wurde in Übereinstimmung mit Beispiel 51 c) gewonnen.

Ausbeute: 75 %

Schmelzpunkt: 96°C (Isopropanol/Diisopropylether 4/6)

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Verbindungen

1-Methyl-2-isopropyl-3-[4-(3-(di-n-butylamino)propyloxy)benzylsulfonyl]indolhydrogenoxalat (SR 33744 A) (Beispiel 56)

Ausbeute: 80 %

Schmelzpunkt: etwa 90°C (Isopropanol)

1-Methyl-2-isopropyl-3-[4-(3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)amino]propyloxy)benzylsulfonyl]indolhydrogenoxalat (SR 33768 A) (Beispiel 57)

Ausbeute: 62 %

Schmelzpunkt: etwa 105°C (Isopropanol)

Beispiel 58**Herstellung von 1-Methyl-2-isopropyl-3-[4-{3-(tert-butylamino)propyloxy}benzensulfonyl]indol (SR 33770)**

Zu einer Lösung von 2,8 g (0,0085 Mol) von 1-Methyl-2-isopropyl-3-(4-hydroxybenzensulfonyl)indol in 100 ml N,N-Dimethylformamid wurden 14 g wasserfreies und zerkleinertes Kaliumcarbonat zugegeben. Anschließend wurden 6,8 g (0,037 Mol) 1,3-Dibrompropan zugesetzt, und das Medium wurde erhitzt und 0,5 Stunden bei 100°C gehalten. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen, mit Ethylether extrahiert und die etherische Fraktion wurde mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, um 2,7 g 1-Methyl-3-[4-(3-bromopropoxy)benzensulfonyl]-2-isopropylindol (Ausbeute: 69%) zu gewinnen. Dieses rohe Brompropoxyderivat wurde in 60 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 2,2 g (0,03 Mol) tert-Butylamin wurden zugegeben. Das Medium wurde anschließend 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, in Wasser gegossen und mit Ethylether extrahiert. Die etherische Lösung wurde dann mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt (2,3 g) würde dann durch Chromatographie auf einer Siliciumdioxidsäule (Lösungsmittel: Methanol) gereinigt.

Auf diese Weise wurden 1,4 g 1-Methyl-2-isopropyl-3-[4-{3-(tert-butylamino)propyloxy}benzensulfonyl]indol nach der Rekrystallisation aus einem Heptan/Isopropanolgemisch von 1/1 gewonnen.

Ausbeute: 42,3%

Schmelzpunkt: 145°C

Unter Einsatz des gleichen wie des zuvor beschriebenen Verfahren wurde 1-Methyl-3-isopropyl-2-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]indolhydrogenoxalat (SR 33805 A) (Beispiel 59) hergestellt.

Ausbeute: 60,8%

Schmelzpunkt: etwa 94°C (Ethylacetat/Isopropanol/Diisopropylether)

Beispiel 60**Herstellung von 2-Isopropyl-1-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]benzenhydrogenoxalat (SR 33718 A)****a) Natrium-2-isopropyl-benzensulfat**

Zu einer Lösung von 36,5 g (0,268 Mol) 2-Isopropylphenol, 40 g (0,268 Mol) N,N-Dimethylthiocarbamoylchlorid und 3,1 g (0,013 Mol) Triethylbenzylammoniumchlorid in 270 ml Toluol wurde bei 15°C eine Lösung von 27 g (0,67 Mol) Natriumhydroxid in 130 Wasser zugegeben. Das Rühren wurde bei dieser Temperatur 2 Stunden aufrechterhalten. Die organische Fraktion wurde dann mit Wasser gewaschen und das Toluol wurde verdampft. Der so erhaltene ölige Rückstand wurde durch Destillation unter Vakuum (138–140°C; 0,5 mm Hg) gereinigt, um 34 g 2-Isopropyl-0-phenyldimethylthiocarbamat zu gewinnen. Dieses Produkt wurde dann einer Umlagerungsreaktion unterzogen, indem es auf 300°C erhitzt und 3 Stunden dabei gehalten wurde. Das so gewonnene rohe 2-Isopropyl-S-phenylthiocarbamat wurde dann in 600 ml Ameisensäure aufgenommen. Zu der auf diese Weise gewonnenen Lösung wurde dann bei einer Temperatur von 15°C 225 ml 30%iges Wasserstoffperoxid zugesetzt. Das Rühren wurde ungefähr 12 Stunden beibehalten. Die Ameisensäure wurde dann unter reduziertem Druck destilliert, der ölige Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und bis zu einem pH-Wert von 9 wurde Natriumhydroxid zugegeben. Das Wasser wurde entfernt und der Rückstand wurde aus 200 ml kochendem Wasser rekrystallisiert. Die Kristallisation wurde durch die Zugabe von Natriumchlorid vervollständigt, und das so erhaltene Präzipitat wurde bei 60°C unter Vakuum getrocknet.

Auf diese Weise wurden 24,6 g Natrium-2-Isopropylbenzensulfat gewonnen.

Ausbeute: 70,7%

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde Natrium-2-ethylbenzensulfat (Ausbeute: 100%) aus 2-Ethyl-0-phenyldimethylthiocarbamat (Siedepunkt: 130–132°C; 1 mm Hg)

b) 2-Isopropyl-1-(4-methoxybenzensulfonyl)benzen

Ein Gemisch von 110 ml Methansulfonsäure und 10 g Phosphoranhydrid wurde auf 80°C erhitzt, um die Auflösung des Anhydrids zu vervollständigen. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur, wurden 9,5 g (0,0425 Mol) Natrium-2-isopropylbenzensulfat und 4,6 g (0,0425 Mol) Anisole zugegeben. Das Medium wurde erhitzt und 2 Stunden bei 80°C gehalten, auf Raumtemperatur abgekühlt und auf Eis gegossen. Nach der Extraktion mit Ethylether wurde die etherische Fraktion mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der Ether wurde entfernt, um 9,8 g Rohprodukt zu gewinnen, das durch Chromatographie auf einer Siliciumdioxidsäule (Lösungsmittel: Dichlorethan) gereinigt.

Auf diese Weise wurden 5,2 g 2-Isopropyl-1-(4-methoxybenzensulfonyl)benzen nach Rekrystallisation aus einem Heptan/Isopropanolgemisch von 95/5 gewonnen.

Ausbeute: 42,2%

Schmelzpunkt: 100°C

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 2-Ethyl-1-(4-methoxybenzensulfonyl)benzen gewonnen.

Ausbeute: 66,6%

Schmelzpunkt: 111°C

c) 2-Isopropyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)benzen

Ein Gemisch von 4,2 g (0,0145 Mol) 2-Isopropyl-1-(4-methoxybenzensulfonyl)benzen und 42 g Pyridinhydrochlorid wurde erhitzt und 0,5 Stunden bei 220°C gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das Medium in Wasser aufgenommen und mit Dichlorethan extrahiert. Die Dichlorethanlösung wurde dann mit Wasser gewaschen und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter Vakuum entfernt, um ein Produkt zu erhalten, das aus einem Ethylacetat/Heptangemisch von 2/8 rekrystallisiert wurde.

Auf diese Weise wurden 3,2 g 2-Isopropyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)benzen in einer Ausbeute von 80% gewonnen.

Schmelzpunkt: 160°C

Unter Einsatz des gleichen Verfahrens wurde 2-Ethyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)benzen in einer Ausbeute von 83% hergestellt.

Schmelzpunkt: 158°C (Heptan/Isopropanol 95/5)

d) 2-Isopropyl-1-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensulfonyl]benzenhydrogenoxalat

Diese Verbindung wurde in Übereinstimmung mit dem in Beispiel 5 b beschriebenen Verfahren gewonnen.

Ausbeute: 79%

Schmelzpunkt: 120°C

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurden die im folgenden aufgeführten Verbindungen hergestellt:

2-Isopropyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]benzenhydrogenoxalat (SR 33722 A) (Beispiel 61)

Ausbeute: 88,8%

Schmelzpunkt: 88°C (Ethylacetat)

2-Ethyl-1-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy]benzensulfonyl]benzenhydrogenoxalat (SR 33735 A) (Beispiel 62)

Ausbeute: 77,8%

Schmelzpunkt: 175°C (Isopropanol)

2-Ethyl-1-[4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]benzenhydrogenoxalat (SR 33740 A) (Beispiel 63)

Ausbeute: 72,4%

Schmelzpunkt: etwa 80°C (Isopropanol/Ethylether)

Beispiel 64

Herstellung von 2-Isopropyl-1-[4-[3-(tert-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]benzenhydrogenoxalat (SR 33728 A)

a) **2-Isopropyl-1-[4-[3-bromopropoxy]benzensulfonyl]benzen**

Unter Rühren wurden 11,6g wasserfreies und zerkleinertes Kaliumcarbonat zu 2g (0,0072 Mol) 2-Isopropyl-1-(4-hydroxybenzensulfonyl)benzen in 100ml N,N-Dimethylformamid zugegeben. Anschließend wurden 5,8g (0,0288 Mol) 1,3-Dibrompropan zugesetzt, und das Ganze wurde erhitzt und 0,5 Stunden bei 100°C gehalten. Das Medium wurde gekühlt, in Wasser gegossen und mit Ethylether extrahiert. Die etherische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der Ether wurde dann entfernt, und der Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Dichlorethan/Hexangemischs von 6/4 gereinigt.

Auf diese Weise wurden 2,4g 2-Isopropyl-1-[4-[3-bromopropoxy]benzensulfonyl]benzen in öliker Form gewonnen.

Ausbeute: 84%

n_D^{25} : 1,558

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 2-Ethyl-1-[4-[3-bromopropoxy]benzensulfonyl]benzen in einer quantitativen Ausbeute gewonnen.

b) **2-Isopropyl-1-[4-[3-(tert-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]benzenhydrogenoxalat**

Ein Gemisch von 2,5g (0,00629 Mol) 2-Isopropyl-1-[4-[3-bromopropoxy]benzensulfonyl]benzen, 2,26g (0,031 Mol)

tert-Butylamin und 25ml Dimethylsulfoxid wurden bei Raumtemperatur 48 Stunden gerührt. Das Medium wurde dann in Wasser gegossen und mit Ethylether extrahiert.

Die etherische Fraktion wurde mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der Ether wurde entfernt, um 2,4g einer Base zu gewinnen, deren Hydrogenoxalat in Ethermedium gebildet wurde.

Auf diese Weise wurden 1,8g 2-Isopropyl-1-[4-[3-(tert-butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]benzenhydrogenoxalat nach Rekristallisation aus einem Ethylacetat/Isopropanolgemisch von 7/3 gewonnen

Ausbeute: 60%

Schmelzpunkt: 116°C

Unter Einsatz des gleichen Verfahrens wurde 2-Ethyl-1-[4-[3-(tert-

butylamino)propyloxy]benzensulfonyl]benzenhydrogenoxalat (SR 33763 A) (Beispiel 65) hergestellt.

Ausbeute: 43,1%

Schmelzpunkt: 203,7°C (Isopropanol)

Beispiel 66

Herstellung von 5-(2-Chlorbenzyl)-2-ethyl-3-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy]benzensulfonyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinoxalat (SR 33785 A)

a) **5-(2-Chlorbenzyl)-2-ethyl-3-(4-hydroxybenzensulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin**

Ein Gemisch von 13,5g (0,046 Mol) 5-(2-Chlorbenzyl)-2-ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin und 29,4g (0,047 Mol)

Natriumbenzyloxybenzonsulfonat wurde erhitzt und 16 Stunden auf 60°C zusammen mit einer Lösung von 20g Phosphorpentoxid in 200ml wasserfreier Methansulfonsäure gehalten. Das Medium wurde gekühlt und Wasser zugegeben.

Anschließend wurde das Gemisch durch Zugabe von Natriumhydroxid bis zu einem pH-Wert von 7 neutralisiert.

Nach Extraktion mit Dichlormethan wurde die Dichlorethanfraktion mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Dichlorethan wurde abgetrieben, und der ölige Rückstand (25g) wurde in 300ml Ethanol aufgelöst.

Anschließend wurden 20ml 30%iges Natriumhydroxid zugegeben, und das Medium wurde erhitzt und 4 Stunden bei 80°C

gehalten. Das Ethanol wurde entfernt und der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen. Das Medium wurde mit aktivierter Holzkohle behandelt, filtriert und mit Essigsäure neutralisiert. Nach der Filtration wurde das Produkt auf dem Filter mit Wasser

gewaschen und bei 60°C unter Vakuum getrocknet, um 12,5mg eines Produktes zu erhalten, das auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung eines Dichlorethan/Ethylacetatgemischs von 8/2 als Eluansmittel gereinigt.

Auf diese Weise wurden 9,1g 5-(2-Chlorbenzyl)-2-ethyl-3-(4-hydroxybenzensulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin gewonnen.

Ausbeute: 45,3%

Schmelzpunkt: 176°C (Hexan/Isopropanol 7/3)

b) **5-(2-Chlorbenzyl)-2-ethyl-3-[4-[3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy]benzensulfonyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinoxalat**

Ein Gemisch von 0,0031 Mol 5-(2-Chlorbenzyl)-2-ethyl-3-(4-hydroxybenzensulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin und 2g wasserfreiem und zerkleinertem Kaliumcarbonat wurde 0,5 Stunden in 20ml N,N-Dimethylformamid gerührt. Anschließend wurden 0,0031 Mol 1-Chloro-3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propan zugegeben.

Das Medium wurde erhitzt und 0,5 Stunden bei 100°C gehalten, gekühlt, in Wasser gegossen und mit Ethylether extrahiert. Die etherische Fraktion wurde mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Der Ether wurde dann entfernt, und das so erhaltene Öl wurde durch Chromatographie auf einer Siliciumdioxidsäule unter Verwendung von Ethanol

als Lösungsmittel gereinigt, um 1,3g einer Base (61,9%) bereitzustellen. Das Oxalat wurde dann in trockenem Ethylether gebildet und aus einer Ethylacetat/Isopropanol/Diisopropylethergemisch rekristallisiert.

Auf diese Weise wurde 5-(2-Chlorbenzyl)-2-ethyl-3-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensusfonyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin gewonnen.

Schmelzpunkt: 110°C

Unter Einsatz des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens wurde 5-(2-Chlorbenzyl)-2-ethyl-3-[4-{3-(di-n-butylamino)propyloxy}benzensusfonyl]-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridindioxalat (SR 33787 A) (Beispiel 67) gewonnen.

Schmelzpunkt: 105°C (Isopropanol/Diisopropylether)

Beispiel 68

Herstellung von 2-Isopropyl-3-[4-{3-tert-butylamino}propyloxy]benzensusfonyl]indolizinhydrochlorid (SR 33712 A)

Diese Verbindung wurde in Übereinstimmung mit dem Verfahren von Beispiel 1 gewonnen.

Ausbeute: 54,3%

Schmelzpunkt: 198–200°C (Ethylacetat/Methanol)

Unter Einsatz des gleichen Verfahrens wurde 2-Ethyl-3-[4-{3-(di-n-butyl-

amino)propyloxy]benzensusfonyl]indolizinhydrogenoxalat (SR 33711 A) (Beispiel 69) gewonnen.

Ausbeute: 75,5%

Schmelzpunkt: 71–73°C (Ethylacetat)

Beispiel 70

Herstellung von 4-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensusfonyl}-5-phenylthiazolhydrogenoxalat (SR 33786 A)

Die Verbindung wurde in Übereinstimmung mit dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren gewonnen.

Ausbeute: 73%

Schmelzpunkt: 110,4°C (Ethylacetat)

Beispiel 71

Herstellung von 4-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensusfonyl}-5-isopropylpyrazolhydrogenoxalat (SR 33789 A)

Diese Verbindung wurde in Übereinstimmung mit dem in Beispiel 46 beschriebenen Verfahren gewonnen.

Schmelzpunkt: etwa 53°C (Methanol)

Beispiel 72

Herstellung von 4-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensusfonyl}-5-isopropyl-3-phenylisoxazol (SR 33758)

Diese Verbindung wurde in Übereinstimmung mit dem in Beispiel 48 beschriebenen Verfahren gewonnen.

Schmelzpunkt: 53,5°C (Toluol)

Beispiel 73

Herstellung von 2-{4-[3-(di-n-butylamino)propyloxy]benzensusfonyl}naphthalenhydrogenoxalat (SR 3372 A)

Diese Verbindung wurde in Übereinstimmung mit dem in Beispiel 49 beschriebenen Verfahren gewonnen.

Ausbeute: 75%

Schmelzpunkt: 90°C (Heptan)

Beispiele 74 bis 78

Unter Verwendung des gleichen wie zuvor beschriebenen Verfahrens, jedoch ausgehend von einem geeigneten Produkt, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Nr. 74:

2-Isopropyl-3-[4-{3-[N-(3,4-dichlorbenzyl)amino]propyloxy}benzensusfonyl]benzofuranhydrogenoxalat.

Schmelzpunkt: 198–199°C (Methanol)

Nr. 75:

2-Isopropyl-3-[4-{3,4-Dichlor- β -phenylethyl)amino]propyloxy}benzensusfonyl]benzofuranhydrogenoxalat

Schmelzpunkt: 203–204°C (Methanol)

Nr. 76:

2-Isopropyl-3-[4-{3-[N-(3-(1,3-benzodioxolanyl))- β -ethyl]amino]propyloxy}benzensusfonyl]benzenhydrogenoxalat

Schmelzpunkt: 164°C (absolutes Ethanol)

Nr. 77:

2-Isopropyl-3-[4-{3-[N-methyl-N-(3,5-dimethoxybenzyl)amino]propyloxy}benzensusfonyl]benzenhydrogenoxalat

Schmelzpunkt: 168°C (absolutes Ethanol)

Nr. 78:

2-Isopropyl-3-[4-{3-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxy- β -phenethyl)amino]propyloxy}benzensusfonyl]-1-methyl-4,5-dihydropyrrrolhydrogenoxalat

Schmelzpunkt: 100–102°C (Ethylacetat/Methanol)

Beispiel 79

Entsprechend den bekannten pharmazeutischen Methoden wurde eine Kapsel hergestellt, die die folgenden Bestandteile enthält:

Bestandteil	mg
Erfindungsgemäße Verbindung	100,0
Stärken	99,5
Kolloidales Siliciumdioxid	0,5
	<u>200,0</u>