

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 283 813 A5



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz
der DDR vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den erentsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 241/28
C 07 D 405/12
A 61 K 31/50
A 61 K 31/34

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

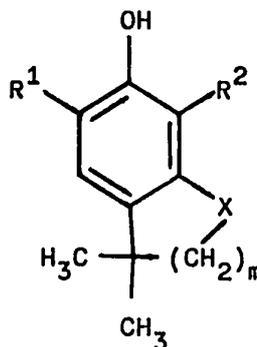
(21)	DD C 07 D / 328 871 3	(22)	24.05.89	(44)	24.10.90
(31)	8812342.7	(32)	25.05.88	(33)	US

(71)	siehe (73)
(72)	Schwartz, John A., US
(73)	ICI Americas Inc. Concord Pike & New Murphy Road, Delaware 19897, US
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung bicyclischer Verbindungen

(55) bicyclische Verbindungen; Herstellung; Pharmazeutika, eukalemisch, diuretisch

(57) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung bicyclischer Verbindungen der Formel (III), in der die Substituenten R¹, R², X und m die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Die gem-dimethylsubstituierten bicyclischen phenolischen Pyrazine der Formel III besitzen eukalemische diuretische Eigenschaften. Sie sind brauchbar zur Behandlung von Krankheiten und Zuständen, bei denen eine eukalemische diuretische Wirkung erforderlich ist, z. B. bei der Behandlung von Ödemen, Bluthochdruck und/oder verwandten Zuständen. Die Herstellung der Verbindungen der Formel III erfolgt nach an sich bekannten Verfahren. Formel (III)



(III)

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer bicyclischen Verbindung der Formel III (siehe Formelblatt) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes derselben,

worin

eine der Gruppen R^1 und R^2 ein Rest Z ist, worin Z Chlor, Brom, Iod, Trifluormethyl, Methylsulfonyl oder Sulfamoyl der Formel $-SO_2NR^{10}R^{11}$ ist, worin R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_5 -Alkyl sind;

die andere der Gruppen R^1 und R^2 eine Gruppe der Formel IV gemäß nachfolgendem Formelbild ist, worin A Chlor oder Brom ist, R^4 Wasserstoff oder C_1 - C_5 -Alkyl ist, n 1 oder 2 ist, p 0 oder 1 ist und R Wasserstoff oder Methyl ist;

X Methylen, Sauerstoff oder Schwefel ist und

m 1, 2 oder 3 ist

und gegebenenfalls einer pharmazeutischen Zubereitung,

gekennzeichnet durch

(A) reduktive Alkylierung eines entsprechenden Amins der Formel XI mit einer Carbonylverbindung der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z ist und die andere eine Gruppe der Formel $RCO-$ ist;

(B) Alkylierung eines entsprechenden Amins der Formel XI mit einem Benzylhalogenid der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z ist und die andere eine Gruppe der Formel $RCHCl-$ ist;

(C) Umsetzung eines entsprechenden Amins der Formel XI und eines Aldehyds der Formel RCHO mit einer Verbindung der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z und die andere Wasserstoff ist;

(D) für eine Verbindung der Formel III, worin Z Chlor, Brom oder Iod ist, Halogenierung einer entsprechenden Verbindung der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 Wasserstoff und die andere eine Gruppe der Formel IV ist;

(E) O-Desalkylierung eines entsprechenden Arylethers der Formel XVIII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z ist und die andere eine Gruppe der Formel IV ist und R^9 niederes Alkyl ist, mit einem geeigneten O-Desalkylierungsmittel;

(F) für eine Verbindung der Formel III, worin $p = 1$, Acylierung eines entsprechenden Amins der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z ist und die andere eine Gruppe der Formel $H_2N-(CH_2)_2-NH-CHR-$ ist, mit einem Ester der Formel IX, worin L eine niedere Alkylgruppe ist;

(G) für eine Verbindung der Formel III, worin $p = 1$ und R Methyl ist, Behandlung eines entsprechenden intermediären Imins der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z ist und die andere eine Gruppe der Formel XVII ist, mit einem geeigneten Organometallreagenz; oder

(H) für eine Verbindung der Formel III, worin $p = 0$ ist, Acylierung eines Amins der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z ist und die andere eine Gruppe

der Formel $H_2N-(CH_2)_2-N(R^4)-(CH_2)_2-NH-CHR-$ ist, mit einem Pyrazincarbonylimidazol der Formel VI;

worin die chemischen Formeln III, IV, V, VI, IX, XI, XII, XVII und XVIII im folgenden angegeben sind, Pyz die in Formel V angegebene Bedeutung hat;

m, n, p, A, L, X, Z, R, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} und R^{11} , außer wenn spezieller definiert, die oben definierte Bedeutung haben;

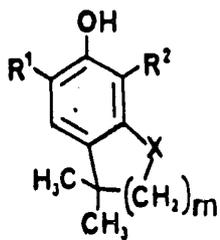
und wonach, wenn ein pharmazeutisch verträgliches Salz benötigt wird, eine Verbindung der Formel III mit einer Säure umgesetzt wird, die ein physiologisch verträgliches Anion liefert und gegebenenfalls durch Mischen, einer eukalemisch diuretisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel III oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon mit pharmazeutisch verträglichen Verdünnungsmitteln oder Trägern.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel III hergestellt wird, worin R^4 , R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl sind.

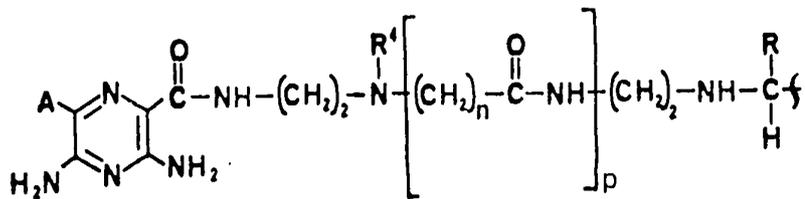
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel III hergestellt wird, worin R^4 Methyl ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel III hergestellt wird, worin Z Brom ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel III hergestellt wird, worin A Chlor ist.
6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel III hergestellt wird, worin R⁴ Methyl ist, Z Brom ist und A Chlor ist.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 3,5-Diamino-N-(2-((2-(6-brom-5-hydroxy-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ylmethylamino)ethyl)methylamino)ethyl)-6-chlor-pyrazin-2-carbamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 3,5-Diamino-N-(2-((2-(9-brom-8-hydroxy-5,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-7-ylmethylamino)ethyl)methylamino)ethyl)-6-chlor-pyrazin-2-carbamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon hergestellt wird.

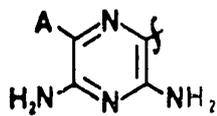
FORMULAE



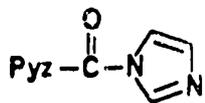
III



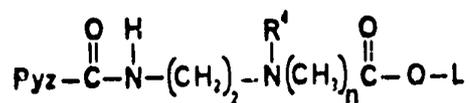
IV



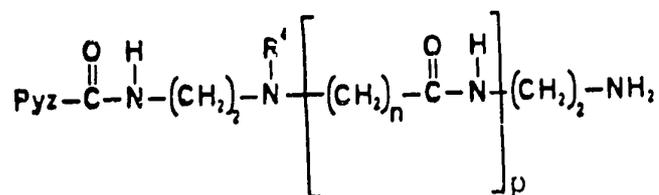
V



VI



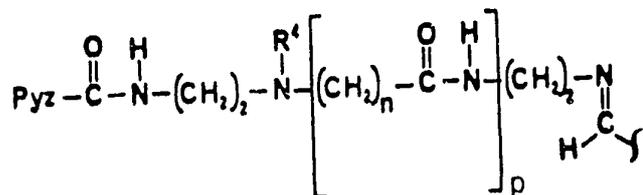
IX



XI



XII



XVII

Verfahren zur Herstellung bicyclischer Verbindungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung bicyclischer Verbindungen, die als eukalemische Diuretika brauchbar sind.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Zur Behandlung von Bluthochdruck gibt es eine Vielzahl von Mitteln. Eine spezielle Klasse solcher Mittel sind Diuretika. Diuretika werden für eine Vielzahl von Zwecken verwendet, z. B. zur Ableitung von Flüssigkeit aus dem Körper und Verminderung des Natriumgehalts im Körper, z. B. zur Behandlung von Bluthochdruck und Ödemen.

Ein Problem bei einigen Diuretika ist die Verminderung des Kaliumspiegels im Serum und Komplikationen, die durch Verminderung der Kaliummenge unter ein Niveau entstehen, welches für die Aufrechterhaltung physiologischer Funktionen erforderlich ist. So werden einige Diuretika in Verbindung mit Mitteln verwendet, die das Kalium erhalten, z. B. 3,5-Diamino-N-carbamimidoyl-6-chlor-pyrazin-2-carbamid-monohydrochlorid-dihydrat (Formel II; alle Formeln mit römischen Zahlen siehe im Anschluß an die Beispiele); beschrieben im USA-Patent Nr. 3,577,418, welches z. B. in Verbindung mit Thiazid-Diuretika verwendet wird.

Es besteht also der Bedarf nach einem einzelnen Mittel, welches ein wirksames Diuretikum ist, jedoch kaliumerhaltende (isokalemische, auch eukalemische) Eigenschaften hat, so daß es Probleme der Hypokalemie (Kaliumverlust) und Hyperkalemie (Kaliumansammlung) vermeidet, ohne daß Kombinationspräparate erforderlich sind.

Im USA-Patent 4,085,211 ist eine Reihe von Pyrazincarbamiden als eukalemische Mittel mit diuretischen und natriuretischen Eigenschaften beschrieben.

Ziel der Erfindung

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden bicyclische Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften zur Verfügung gestellt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung von Verbindungen, die als eukalemische Diuretika eingesetzt werden können, bereitzustellen.

Wir haben jetzt gefunden (und das ist die Grundlage unserer Erfindung), daß überraschenderweise bestimmte gem-dimethyl-substituierte bicyclische phenolische Pyrazine der Formel III eukalemische diuretische Eigenschaften besitzen und zur Behandlung von Krankheiten und Zuständen brauchbar sind, bei denen eine eukalemische diuretische Wirkung erforderlich ist,

z. B. zur Behandlung von Ödemen, Bluthochdruck und/oder verwandten Zuständen.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel III hergestellt, worin

eine der Gruppen R^1 und R^2 ein Rest Z ist, worin Z Chlor, Brom, Iod, Trifluormethyl, Methylsulfonyl oder Sulfamoyl der Formel $-SO_2NR^{10}R^{11}$ ist, worin R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_5 -Alkyl sind;

die andere der Gruppen R^1 und R^2 eine Gruppe der Formel IV ist, worin A Chlor oder Brom ist, R^4 Wasserstoff oder C_1-C_5 -Alkyl ist, n 1 oder 2 ist, p 0 oder 1 ist und R Wasserstoff oder Methyl ist;

X Methylen, Sauerstoff oder Schwefel ist und

m 1, 2 oder 3 ist;

sowie die pharmazeutisch verträglichen Salze davon.

Wenn R^4 , R^{10} oder R^{11} C_1-C_5 -Alkyl ist, ist ein spezieller Wert z. B. Methyl, Ethyl oder Propyl.

Bevorzugte Werte für bestimmte oben beschriebene Gruppen sind

z. B.

für R^4 : Methyl;

für Z: Brom und

für A: Chlor.

Zu den bevorzugten Verbindungen gehören:

a) 3,5-Diamino-N-(2-((2-(6-brom-5-hydroxy-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ylmethylamino)ethyl)methylamino)ethyl)-

6-chlor-pyrazin-2-carbamid und

b) 3,5-Diamino-N-[2-[[2-(9-brom-8-hydroxy-5,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-7-ylmethylamino)ethyl]methylamino]ethyl]-6-chlor-pyrazin-2-carbamid

und die pharmazeutisch verträglichen Salze derselben.

Es sei darauf hingewiesen, daß einige der Verbindungen der Formel III, z. B. diejenigen mit einem asymmetrisch substituier-ten Kohlenstoffatom, in optisch aktiven und racemischen Formen existieren können und als solche isoliert werden können.

Einige Verbindungen können Polymorphismus zeigen. Die vorliegende Erfindung soll alle racemischen, optisch aktiven, tautomeren, polymorphen oder stereoisomeren Formen oder Gemische derselben umfassen, welche die oben beschriebenen Eigenschaften besitzen, wobei Methoden zur Darstellung optisch aktiver Formen (z. B. durch Auftrennung der racemischen Form oder durch Darstellung aus optisch aktiven Ausgangsmaterialien) und zur Bestimmung der diuretischen Wirkung derselben (z. B. nach einem der hier beschriebenen Testverfahren) bekannt sind.

Der generische Begriff "C₁-C₅-Alkyl" soll sowohl geradkettige als auch verzweigte Alkylreste umfassen, während die Bezeichnung einzelner Alkylreste wie "Propyl" nur den geradkettigen ("normalen") Rest bedeutet und Isomere mit verzweigter Kette wie "Isopropyl" besonders benannt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach bekannten Methoden dargestellt werden. Solche Verfahren zur Darstellung einer Verbindung der Formel III, gemäß obiger Definition sind weitere Bestandteile der Erfindung und umfassen die folgenden Verfahren, worin die Bedeutung der generischen Reste wie oben definiert ist. Weitere Reste haben die im folgenden definierte Bedeutung, und "Pyz" hat die in Formel V angegebene Bedeutung.

283813

72345/11/39/5

- (A) Reduktive Alkylierung eines entsprechendenamins der Formel XI mit einer geeigneten Carbonylverbindung der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z und die andere eine Gruppe der Formel RCO- ist. Die Alkylierung erfolgt vorzugsweise, beispielsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol, durch in-situ-Bildung eines entsprechenden intermediären Imins, das nicht isoliert wird, sondern mit einem Reduktionsmittel wie Natrium-tetrahydridoborat oder Wasserstoff und einem Katalysator direkt reduziert wird.
- (B) Alkylierung eines entsprechendenamins der Formel XI mit einem geeigneten Benzylhalogenid der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z und die andere eine Gruppe der Formel RCHCl- ist. Die Alkylierung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie z. B. Kaliumcarbonat oder Triethylamin, z. B. innerhalb 1 bis 5 Tagen, beispielsweise bei Raumtemperatur in einem Lösungsmittel wie Methanol oder Dimethylformamid.
- (C) Umsetzung eines entsprechendenamins der Formel XI und eines Aldehyds der Formel RCHO mit einer geeigneten Verbindung der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z und die andere Wasserstoff ist. Die Reaktion kann beispielsweise unter Mannich-Bedingungen erfolgen, wie z. B. durch Erhitzen auf Temperaturen bis zu 100 °C über 1 bis 5 Tage in alkoholischer oder wässriger Lösung, wobei ein Cosolvent wie Tetrahydrofuran oder Dioxan verwendet werden kann.
- (D) Für eine Verbindung der Formel III, worin Z Chlor, Brom oder Iod ist, Halogenierung einer entsprechenden Verbindung der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 Wasserstoff und die andere eine Gruppe der Formel IV ist. Die Halogenierung kann mit einem herkömmlichen Halogenierungsmittel in einem

geeigneten Lösungsmittel wie z. B. Essigsäure oder Methylenchlorid erfolgen.

(E) O-Desalkylierung eines entsprechenden Arylesters der Formel XVIII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z und die andere eine Gruppe der Formel IV ist und R^9 niederes Alkyl, wie z. B. Methyl ist, mit einem herkömmlichen O-Desalkylierungsmittel, wie z. B. Lithium-ethanthiolat in Dimethylformamid oder Bortribromid in Methylenchlorid.

(F) Für eine Verbindung der Formel III, worin $p = 1$ ist, Acylierung eines entsprechenden Amins der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z und die andere eine Gruppe der Formel $H_2N-(CH_2)_2-NH-CHR-$ ist, mit einem Ester der Formel IX, worin L eine niedere Alkylgruppe ist, z. B. Methyl. Die Reaktion kann z. B. durch Vermischen der Reagenzien und 1-5-stündiges Erhitzen auf eine Temperatur bis zu $140^\circ C$ erfolgen.

(G) Für eine Verbindung der Formel III, worin $p = 1$ und R Methyl ist, Behandlung eines entsprechenden intermediären Imins der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z und die andere eine Gruppe der Formel XVII ist, mit einem organometallischen Reagenz, wie z. B. Methylmagnesiumbromid, Methylmagnesiumchlorid oder Methylmagnesiumiodid.

(H) Für eine Verbindung der Formel III, worin $p = 0$ ist, Acylierung eines Amins der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z ist und die andere eine Gruppe der Formel $H_2N-(CH_2)_2-N(R^4)-(CH_2)_2-NH-CHR-$ ist, mit einem Pyrazincarbonylimidazol der Formel VI.

Die oben beschriebenen Ausgangsmaterialien können sowohl nach herkömmlichen Methoden der organischen Chemie als auch analog zu den oben oder im folgenden beschriebenen Methoden oder nach den in den Beispielen angegebenen Methoden dargestellt werden.

283813

72345/11/39/7

Pyrazincarbonsäuren der Formel PyzCOOH können durch Hydrolyse der entsprechenden Methylester der Formel PyzCOOCH_3 dargestellt werden. Die Hydrolyse wird gewöhnlich mit Hilfe einer wäßrigen Lösung einer Base wie Natriumhydroxid und einem Lösungsmittel wie Isopropylalkohol oder Ethanol unter 1-24stündigem Rühren des Gemisches bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Pyrazincarbonsäure wird dann durch Kühlen und Ansäuern des Gemisches mit einer Säure wie Salzsäure isoliert.

Die Pyrazincarbonylimidazole der Formel VI werden durch Umsetzung der entsprechenden Säure der Formel PyzCOOH mit 1,1'-Carbonyl-~~imidazol~~imidazol (leichter Überschuß) in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Methanol bei Raumtemperatur unter 10-24stündigem Rühren dargestellt. Die Pyrazincarbonylimidazole werden durch Verdünnen mit Methanol oder Wasser isoliert.

Die Pyrazincarbamide der Formel VII werden dargestellt durch Vermischen des speziellen Pyrazincarbonylimidazols mit einem aliphatischen Diamin der Formel VIII und 5-24stündiges Rühren bei Raumtemperatur. Es kann ein Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran zugesetzt werden oder ein Überschuß des Diamins als Lösungsmittel verwendet werden. Das gewünschte Reaktionsprodukt wird gewonnen durch Eindampfen des Lösungsmittels, wobei das Produkt erhalten wird, das durch Umkristallisieren aus einem Alkohol wie Ethanol gereinigt werden kann.

Pyrazincarbonylaminoester der Formel IX werden dargestellt durch Mischen des entsprechenden Pyrazincarbamids der Formel VII mit einem geeigneten Bromcarbonsäureester der Formel X (etwa 5-10 % Überschuß), worin L $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl ist, z. B. Methyl, und einer Base wie Kaliumcarbonat oder Triethylamin über 1-2 Tage bei Raumtemperatur. (Für $n = 2$ in Formel X kann anstelle des Brom-

esters ein Acrylsäureester der Formel Xa verwendet werden.)
Es wird ein Lösungsmittel wie Methanol oder Dimethylformamid verwendet. Der Pyrazincarbonylaminoester wird durch Verdünnen mit Wasser gewonnen. Er kann durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethanol gereinigt werden.

Pyrazincarbonylamino-amine der Formel XI, worin $p = 1$ ist, werden dargestellt durch Mischen des entsprechenden Pyrazincarbonylaminoesters der Formel IX mit Ethylendiamin (zweifacher Überschuß) und 1-24stündiges Erwärmen auf Temperaturen bis zu $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise um $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dabei kann ein Lösungsmittel, z. B. ein Alkohol wie Propan-2-ol zugesetzt werden, oder ein Überschuß des Amins kann als Lösungsmittel dienen. Das gewünschte Reaktionsprodukt wird durch Abdampfen des Lösungsmittels und des überschüssigen Diamins gewonnen.

Eine weitere Methode zur Darstellung eines Pyrazincarbonylaminoamins der Formel XI, worin $p = 1$ ist, beginnt mit einem aliphatischen Diamin, bei dem eine der Aminogruppen in geeigneter Weise geschützt ist (z. B. als Phthalimid oder als tert-Butoxycarbonyl- (BOC-) Derivat). Eine solche Verbindung ist in Formel XIII angegeben, worin Q eine geeignete Schutzgruppe wie BOC oder Phthalimido ist. Acylierung dieses monogeschützten Diamins mit einem Halogenalkanoylhalogenid der Formel XIV, worin Hal Chlor, Brom oder Iod ist, in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Raumtemperatur in Gegenwart eines Säurefängers wie Triethylamin, Kaliumcarbonat oder 4-Methylmorpholin, liefert das acylierte Diamin der Formel XV, und eine Base wie Triethylamin oder Kaliumcarbonat (entweder in reiner Form oder in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid) liefert das entsprechende geschützte Pyrazincarbonylamino-amin der Formel XVI, worin $p = 1$ ist, welches

durch Verdünnen mit Wasser isoliert wird. Es kann durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel gereinigt werden. Abspaltung der Schutzgruppe Q liefert das entsprechende Pyrazincarbonylamino-amin der Formel XI, worin $p = 1$ ist.

Pyrazincarbonylamino-amine der Formel XI, worin $p = 0$ ist, werden dargestellt durch Mischen eines aliphatischen Halogenamins der Formel XIX, worin Hal Iod, Brom oder Chlor ist und Q eine geeignete Schutzgruppe ist, z. B. Phthalimido oder tert-Butoxycarbonyl (BOC), z. B. wie in Formel XIXa angegeben, mit dem entsprechenden Pyrazincarbonylamin der Formel VII und einer Base wie Kaliumcarbonat oder Triethylamin innerhalb von 1-5 Tagen bei Raumtemperatur. Dabei wird ein Lösungsmittel wie Methanol oder Dimethylformamid verwendet. Das geschützte Pyrazincarbonylamino-amid der Formel XVI, worin $p = 0$ ist, wird durch Verdünnen mit Wasser isoliert. Es kann durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethanol gereinigt werden. Entfernung der Schutzgruppe Q liefert das entsprechende Pyrazincarbonylamino-amin der Formel XI, worin $p = 0$ ist.

Alternativ können Pyrazincarbonylamino-amine der Formel XI, worin $p = 0$ ist, auch dargestellt werden durch Mischen des entsprechenden Pyrazincarbonsäureimidazolids der Formel VI mit einem Überschuß eines aliphatischen Triamins der Formel XX in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran. Das gewünschte Reaktionsprodukt wird gewonnen durch Eindampfen des Lösungsmittels, wobei das Produkt erhalten wird. (Für die Darstellung ausgewählter aliphatischer Triamine siehe USA-Patent 3,201,472).

Die intermediären phenolischen Verbindungen der Formel XII und die verwandten Ether der Formel XVIII können nach herkömmlichen

Methoden der Aromaten- und Heteroaromatenchemie dargestellt werden. In der UK-Patentanmeldung Nr. GB 2,067,195 A wird z. B. die Umwandlung eines Esters der Formel XXI, worin R^9 Methyl ist, R^{10} $-\text{COOCH}_3$ ist, X Methylen ist und $m = 1$ ist, in das entsprechende Carbinol der Formel XXI, worin R^9 Methyl ist, R^{10} $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ist, X Methylen ist und $m = 1$ ist, mit anschließender sauer katalysierter Cyclisierung mit 85%iger Phosphorsäure bei 100°C beschrieben, wobei das entsprechende Indan der Formel XVIII erhalten wird, worin R^5 und R^6 Wasserstoff sind, R^9 Methyl ist, X Methylen ist und $m = 1$ ist. Der Methyl ether wird mit siedender 63%iger Bromwasserstoffsäure gespalten, wobei das entsprechende Phenol der Formel XII erhalten wird, worin R^5 und R^6 Wasserstoff sind, X Methylen ist und $m = 1$ ist, welches Phenol unter anderem zu den entsprechenden Phenolen der Formel XII, worin R^5 Acetyl und Brom ist, weiter umgesetzt wird.

In den Beispielen wird die Darstellung von Ethern der Formel XVIII beschrieben, worin R^5 und R^6 Wasserstoff sind, R^9 Methyl ist, X Sauerstoff ist und m 1, 2 oder 3 ist, aus den entsprechenden Ethern der Formel XXI, worin R^{10} $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ist (dargestellt aus dem entsprechenden Ester, worin R^{10} $-\text{COOCH}_3$ ist), durch sauer katalysierte Cyclisierung mit dem bevorzugten Reagenz Phosphorpentoxid in Methansulfonsäure bei Raumtemperatur. (Die Verwendung von heißer 85%iger Phosphorsäure führt zur Zersetzung und nicht zur Cyclisierung).

Die Umwandlung der Ether der Formel XVIII, worin R^5 und R^6 Wasserstoff sind, in einen gewünschten Ether der Formel XVIII oder ein Phenol der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z ist (wenn verlangt) und die andere der beiden Gruppen eine Gruppe der Formel RCO ist (wenn verlangt), kann durchgeführt werden durch eine entsprechende Folge von Formylierung

(für R = Wasserstoff) oder Acetylierung (für R = Methyl) (wenn verlangt), Einführung des Restes Z (wenn verlangt) und Spaltung des Ethers (wenn verlangt), z. B. wie in den Beispielen beschrieben.

Ein Ether der Formel XVIII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z ist und die andere eine Gruppe der Formel IV ist und R^9 niederes Alkyl ist, kann aus einem entsprechenden Ether der Formel XVIII dargestellt werden, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 eine Gruppe Z ist und die andere eine Gruppe der Formel RCO- ist, und einem geeigneten Amin der Formel XI durch reduktive Alkylierung mit einem Verfahren ähnlich Verfahren (A) wie oben.

Eine Gruppe der Formel RCO- in einem Ether der Formel XVIII oder Phenol der Formel XII kann nach einer herkömmlichen Methode in eine Gruppe der Formel RCHCl- umgewandelt werden.

Ein Phenol der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z ist und die andere eine Gruppe der Formel $H_2N-(CH_2)_2-NH-CHR-$ ist, kann dargestellt werden aus einem entsprechenden Phenol der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z ist und die andere eine Gruppe der Formel RCO- ist, durch reduktive Alkylierung einesamins der Formel XIII nach einem Verfahren ähnlich dem obigen Verfahren (A) und anschließende Abspaltung der Schutzgruppe Q.

Ein intermediäres Imin der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z ist und die andere eine Gruppe der Formel XVII ist, kann dargestellt werden durch Bildung des Imins aus einem entsprechenden Amin der Formel XI und einem entsprechenden Phenol der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z ist und die andere eine Gruppe der Formel RCO- ist, nach einem herkömmlichen Verfahren.

Die Benzyltriamine der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z ist und die andere eine Gruppe der Formel $H_2N-(CH_2)_2-N(R^4)-(CH_2)_2-NH-CHR-$, werden dargestellt durch reduktive Alkylierung des entsprechenden aliphatischen Triamins der Formel XX mit einer entsprechenden Carbonylverbindung der Formel XII, worin eine der Gruppen R^5 und R^6 ein Rest Z ist und die andere eine Gruppe der Formel $RCO-$, nach einem Verfahren ähnlich der oben beschriebenen Methode (A). Das Produkt kann durch Umkristallisieren aus einem Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel gereinigt werden.

Pharmazeutisch verträgliche Salze können erhalten werden nach bekannten Standardverfahren, z. B. durch Umsetzung einer Verbindung der Formel III mit einer geeigneten Säure, die ein physiologisch verträgliches Anion liefert, wie z. B. Schwefelsäure, Salzsäure oder Citronensäure.

Wie bereits festgestellt, können die erfindungsgemäßen Verbindungen oder ihre Salze brauchbar zur Behandlung von Bluthochdruck sein, speziell als Diuretika, insbesondere als eukalemische Diuretika. Die Verbindungen der Formel III sind wertvoll als pharmakologische Standards für die Entwicklung und Standardisierung neuer Krankheitsmodelle und Bewertungsmethoden bei der Entwicklung neuer therapeutischer Mittel zur Behandlung von Bluthochdruck.

Bei der Verwendung zur Behandlung einer oder mehrerer der oben genannten Krankheiten kann eine Verbindung der Formel III oder ein Salz derselben grundsätzlich als geeignete pharmazeutische Zubereitung verabreicht werden, die eine Verbindung der Formel III gemäß obiger Definition oder ein Salz derselben zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichem Verdünnungsmittel oder Träger enthält, wobei die Zubereitung dem gewählten speziellen

Verabreichungsweg angepaßt ist. Solche Zubereitungen bilden einen weiteren Teil der Erfindung. Sie können mit Hilfe herkömmlicher Verfahren und Streck- und Bindemittel erhalten werden und können in einer Vielzahl von Dosierformen vorliegen. Sie können z. B. in Form von Tabletten, Kapseln, Lösungen oder Suspensionen zur oralen Verabreichung; in Form von Suppositorien zur rektalen Verabreichung; in Form steriler Lösungen oder Suspensionen zur intravenösen oder intramuskulären Injektion oder Infusion und in Form von Pulvern zusammen mit pharmazeutisch verträglichen inerten Verdünnungsmitteln wie Lactose vorliegen.

Zur oralen Verabreichung kann zweckmäßig eine Tablette oder Kapsel mit bis zu 250 mg (typisch 5-100 mg) einer Verbindung der Formel III oder eines Salzes derselben verwendet werden. Ähnlich kann zur intravenösen oder intramuskulären Injektion oder Infusion eine sterile Lösung oder Suspension mit bis zu 10 Gew.-% (typisch 0,05-5 Gew.-%) einer Verbindung der Formel III oder eines Salzes derselben zweckmäßig benutzt werden.

Die Dosis der Verbindung der Formel III oder des Salzes derselben, die zu verabreichen ist, hängt notwendig von den bekannten Prinzipien ab, die die Verabreichungsweise, die Schwere der Krankheit und Größe und Alter des zu behandelnden Patienten berücksichtigen. Im allgemeinen wird jedoch eine Verbindung der Formel III oder ein Salz derselben an warmblütige Tiere (wie Menschen) so verabreicht, daß eine Dosis im Bereich von beispielsweise 0,05-25 mg/kg (und üblicherweise 0,5-10 mg/kg) erreicht wird.

Die diuretischen und eukalemischen Eigenschaften einer Verbindung der Formel III können mit Standardtests nachgewiesen werden.

Test A:

Methode. Weibliche Beagle-Hunde werden aus einer anerkannten Zucht ausgewählt (Gewicht zwischen 9,0 und 13,0 kg), auf eine spezielle Ernährung mit einer anerkannten Hundenahrung und einer Dose Prescription Diet P/D Dog Food gesetzt und auf ihre Abrichtbarkeit beobachtet. Aus dieser Gruppe werden Hunde zur Abrichtung ausgewählt. Innerhalb von 1 bis 2 Wochen werden die Hunde allmählich an leichte Beschränkung, Stehen oder Sitzen in einem Geschirr gewöhnt. Die Maximalzeit im Geschirr beträgt etwa 9 Stunden. Gleichzeitig wird eine entspannte Duldung einer Harnblasenkatheterisierung während der Abrichtperiode erreicht. Es werden sterile Bardex-Foley-Katheter (Größe 8, 10 pädiatrisch) verwendet. Die unbetäubten weiblichen Beagles werden bei freiem Zugang zu Wasser über Nacht fasten gelassen. Die Hunde werden in Geschirre (Alibi King Chatham) gesetzt und katheterisiert. Eine kurze Periode der Gleichgewichtseinstellung von etwa 30 min erlaubt den Restharn aus der Blase abzuleiten. Spontan entleerter Urin wird in vorher gewogenen 50 ml-Röhren (Falcon) gesammelt. Nach 2 einstündigen Kontrollzeiten erfolgt orale Dosierung mit Gelatinekapseln, die Testverbindungen oder Standard-Diuretika enthalten. Alternativ werden einige Verbindungen durch orale Schläuche in 10 ml-Mengen verabreicht. Es wird kein Wasser angeboten. Spontan entleerter Urin wird innerhalb weiterer 6 Stunden für eine gesamte Sammelperiode von 8 Stunden gesammelt. Danach werden die Hunde in die Käfige zurückgeführt und gefüttert und getränkt. Die Versuche an jedem Tier werden einmal in zwei Wochen durchgeführt, um ausreichende Erholungszeiten zwischen den Tests zu gewährleisten. Die Urinproben werden nach Gewicht und Volumen gemessen. Die Analyse der Harn Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid) erfolgt

am folgenden Tag. Die Analyse der Harnelektrolyte zeigte ähnliche Ergebnisse wie bei anderen Diuretika, mit der Ausnahme, daß kein erhöhter Kaliumverlust vorliegt.

Test B1

Methode. Es werden Beagle-Hunde aus der anerkannten Zucht von Marshall Animal Facility oder White Eagle Laboratories verwendet. Gesunde männliche und/oder weibliche Beagles von 9-13 kg Körpergewicht werden nach Standard-Arbeitsverfahren des Veterinärdienstes untergebracht und auf eine Ernährung von "geprüfter" Hundetrockennahrung gesetzt, die mit einer Dose Junghundefutter (P/D) Prescription Diet Dog Food ergänzt wird, und freier Zugang zu Wasser gewährt. Ein Mindestzeitraum von zwei Wochen zur Gewöhnung an diese Ernährung ist erforderlich, bevor die Bestimmung der Basisniveau-Elektrolyte versucht wird.

Vor dem Beginn der tatsächlichen Dosierung des Mittels werden 6 Kontroll-Blutproben entnommen, um einen Bereich der Basisniveau-Elektrolyte zu erhalten. Die Kontrollproben werden auf ihre Einheitlichkeit der Plasma-K⁺-Niveaus bewertet, und ein Bereich von unter 0,25 mÄquivalent K⁺ ist gewöhnlich erwünscht. Historisch wurden Plasma-K⁺-Niveaus im Bereich von 4,00-4,30 mÄquivalent erhalten. Alle Hunde, die diese Werte nicht annähernd erreichen, werden normalerweise von der Untersuchung ausgeschlossen.

Probenahmeverfahren. Die Plasmaproben werden erhalten durch Vorderbein-Venenpunktion über die saphenische Vene oder die Jugularvene. Eine 5 cm³-Spritze mit einer 20 gauge-Nadel wird zur Gewinnung einer 5 cm³-Probe benutzt. Die Probe wird mit 100 μ l 1000-Einheiten-Heparin konserviert.

Die Proben werden 10 min bei 2500 Upm zentrifugiert. Das Plasma wird dann in ein, entsprechend etikettiertes Reagenzglas

pipettiert und alle Proben bis zur Elektrolytbestimmung eingefroren.

Arzneimitteldosierungsplan und Präparation. Nach Analyse der Vergleichsproben werden die Hunde zufällig in Gruppen eingeteilt, so daß mindestens vier Hunde auf jede Arzneimittelgruppe entfallen. Die Testverbindungen werden auf der Basis mg/kg dosiert. Gelatine kapseln der Größe "2"00 und "3"000 werden verwendet. Alternativ werden einige Verbindungen durch orale Schläuche verabreicht. Die Verbindungen werden in 10 ml Salzwasser durch Ultraschall suspendiert. Das Gewicht des Hundes wird durch Mittelwertbildung aus den drei Tagen der Vergleichsmessung bestimmt. Die Tageszeit für die Arzneimitteldosierung bleibt während der Untersuchung konstant. Die Proben werden genommen an den Tagen 4, 7, 11, 14, 21 und 28. Die Dosierung erfolgt am Vormittag (10 bis 11 Uhr), und das Blut wird etwa 3 h nach der Dosierung abgenommen (13 bis 14 Uhr). (Die Arzneimittelkapseln werden oral dosiert mit anschließender Gabe von 5-10 ml Wasser aus einer Spritze mit oraler Dosiernadel). Blutwerte werden mit Microhematocrit-Kapillarröhren bestimmt und unmittelbar nach der Gewinnung der Plasmaproben abgelesen.

Datenbewertung. Die Plasmaproben werden wie oben beschrieben auf Kalium analysiert und zeigen keine wesentlichen Veränderungen des Kaliumgehalts im Serum.

Im allgemeinen zeigten die getesteten Verbindungen gemäß der Erfindung ein Profil als eukalemische Diuretika. Die getesteten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten keine Anzeichen sichtbarer Toxizität nach oraler Verabreichung bei einem Mehrfachen der empfohlenen therapeutischen Dosis.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird im folgenden durch nicht einschränkende Beispiele illustriert, worin, wenn nicht anders angegeben,

(i) alle Operationen bei Raumtemperatur, d. h. bei einer Temperatur von 18-25 °C durchgeführt werden;

(ii) Eindampfen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck (600-4000 Pa; 4,5-30 mm Hg) bei einer Badtemperatur bis zu 60 °C erfolgt;

(iii) Flash-Chromatographie an Merck Kieselgel (Art. 9385) und Säulenchromatographie an Merck Kieselgel 60 (Art. 7734) durchgeführt wird (Diese Materialien werden von E. Merck, Darmstadt, Westdeutschland, bezogen); Dünnschichtchromatographie (TLC) auf Analtech 0,25 mm Silicagel GHLF-Platten (Art. 21521), erhältlich von Analtech, Newark, DE, USA, durchgeführt wird;

(iv) im allgemeinen der Verlauf der Reaktion durch Dünnschichtchromatographie (TLC) verfolgt wird und die Reaktionszeiten nur zur Illustration angegeben sind;

(v) Schmelzpunkte unkorrigiert sind und (d) Zersetzung bedeutet; die angegebenen Schmelzpunkte sind diejenigen der wie angegeben dargestellten Materialien; Polymorphismus kann bei der Isolierung von Materialien mit unterschiedlichen Schmelzpunkten bei einigen Darstellungen auftreten;

(vi) alle Endprodukte waren gemäß TLC und mikroanalytischen Daten wesentlich rein;

(vii) Ausbeuten nur zur Illustration angegeben sind;

(viii) verminderter Druck als absoluter Druck in Pascal (Pa) angegeben wird; andere Drücke sind als Überdruck in bar angegeben;

(ix) chemische Symbole ihre übliche Bedeutung haben; außerdem werden die folgenden Abkürzungen verwendet: Vol. (Volumen), Gew. (Gewicht), F. (Schmelzpunkt), l (Liter), ml (Milliliter),

g (Gramm), mg (Milligramm);

(x) Lösungsmittelverhältnisse werden als Vol./Vol. angegeben;

(xi) TLC-Lösungsmittelsysteme: Lösungsmittelsystem A:

Methanol/Triethylamin/Methylenchlorid 25/5/70;

(xii) einige Verbindungen durch Buchstaben bezeichnet werden, z. B. (A), zwecks späterer Zitierung in den Beispielen; und

(xiii) Trocknen der organischen Phase durch Schütteln mit Natriumsulfat erfolgt.

Beispiel 1

3,5-Diamino-N-[2-[(2-(6-brom-5-hydroxy-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-ylmethylamino)ethyl)methylamino]ethyl]-6-chlor-pyrazin-2-carbamid

(a) Ein Gemisch von 1,82 g (6,32 mMol) 3,5-Diamino-N [2-[(2-amino-ethyl)methylamino]ethyl]-6-chlor-pyrazin-2-carbamid (A) und 1,70 g (6,32 mMol) 6-Brom-1,1-dimethyl-5-hydroxy-indan-4-carbaldehyd (B) in 70 ml Ethanol und 10 ml Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Dann werden 0,29 g (7,58 mMol) Natrium-tetrahydroborat zugegeben und 15 min gerührt. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (150 g) mit Ammoniumhydroxid/Methanol/Methylenchlorid 0,2/3/96,8 als Elutionsmittel chromatographiert. Es werden 2,62 g (4,84 mMol, 77 %) der Titelverbindung nach Verreiben mit Ether erhalten; F. 134-136 °C.

Analyse: $C_{22}H_{31}BrClN_7O_2$

Ber.: C 48,85; H 5,78; N 18,13 %;

Gef.: C 48,87; H 5,79; N 18,15 %.

(b) Das Material aus Beispiel 1(a) wird in Methanol in das Hydrochlorid umgewandelt; F. 173-175 °C.

Analyse: $C_{22}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$

Ber.: C 41,82; H 5,58; N 15,52 %;

Gef.: C 41,99; H 5,40; N 15,62 %.

(c) Das Ausgangsmaterial (A) wird folgendermaßen erhalten:

Zu einer Lösung von 84,0 g (0,744 Mol) N-(2-Amino-ethyl)-N-methyl-ethan-1,2-diamin (siehe USA-Patent 3,201,472 für ein Verfahren zur Darstellung dieser Verbindung) in 700 ml Tetrahydrofuran werden unter Rühren 88,6 g (0,372 Mol) 1-(3,5-Diamino-6-chlor-pyrazin-2-ylcarbonyl)imidazol innerhalb von 1,5 h in 10 Portionen zugegeben. Nach 1 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch filtriert und auf 300 ml eingengt. Unter heftigem Rühren wird die Lösung tropfenweise in 1,4 l Ether gegeben. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet. Es werden 74,3 g (0,258 Mol, 70 %) 3,5-Diamino-N-[2-[(2-amino-ethyl)methylamino]ethyl]-6-chlor-pyrazin-2-carbamid erhalten. Eine Probe wird durch Kieselgel filtriert und mit Methanol/Methylenchlorid 5/95, das mit Ammoniakgas gesättigt ist, eluiert; F. 138-139,5 °C.

Analyse: $C_{10}H_{18}ClN_7O$

Ber.: C 41,74; H 6,31; N 34,07 %;

Gef.: C 41,53; H 6,15; N 33,72 %.

(d) Das Ausgangsmaterial (B) wird folgendermaßen erhalten:

Ein Gemisch von 7,87 g (32,6 mMol) 6-Brom-1,1-dimethyl-indan-5-ol (für eine Methode zur Darstellung dieser Verbindung siehe UK-Patentanmeldung Nr. GB 2,067,195 A) und 7,16 g (51,0 mMol) Hexamethylentetramin wird in 100 ml Trifluoressigsäure 5 h unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 300 ml Wasser verdünnt. Der wäßrige Rückstand wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet

und eingedampft. Der Rückstand wird an 100 g Kieselgel chromatographiert, wobei ein Gradient, beginnend mit Hexan bis zu Ether/Hexan 1/99 als Elutionsmittel verwendet wird. Es werden 1,7 g (6,32 mMol, 19 %) 6-Brom-1,1-dimethyl-5-hydroxy-indan-4-carbaldehyd als hellgelber Feststoff erhalten; F. 142-143 °C.

Analyse: $C_{12}H_{13}BrO_2$

Ber.: C 53,55; H 4,87 %;

Gef.: C 53,58; H 4,87 %.

Beispiel 2-5

Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wird mit den entsprechenden Benzaldehyden der Formel XII wiederholt, worin $R^5 = CHO$, $R^6 = Br$ und X und m die in Tabelle I angegebenen Werte haben, wobei Verbindungen der Formel III gebildet werden, worin $R^1 = IV$, $A = Cl$, $R^4 = CH_3$, $p = 0$, $R = H$, $R^2 = Br$ und X und m die in Tabelle I angegebenen Werte haben.

Tabelle I

Bei-	Freie Base		Ausbeute		Salz	
spiel X	m	F in °C	in %	Salz	F in °C	
2	CH ₂	1	141-142	68	di-HCl	164-165
3	0	1	131-132	27	Oxalat	160-161
4	0	2	143,5-144,5	86	di-HCl	205-207
5	0	3	139,5-140,5	79	di-HCl	171-173

Beispiel 6

Der in Beispiel 2 verwendete Benzaldehyd wird folgendermaßen dargestellt:

(a) Zu einem Gemisch von 10,60 g (60,0 mMol) 5-Methoxy-1,1-dimethyl-indan (für ein Verfahren zur Darstellung dieser Verbindung siehe UK-Patentanmeldung Nr. GB 2,067,195 A) und 6,5 g (90,0 mMol) Dimethylformamid werden 11,5 g (75,0 mMol) Phospho-

283813

72345/11/39/21

rylchlorid zugegeben. Das Gemisch wird 5. h auf 100 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und auf 100 g Eis gegossen. Der wäßrige Rückstand wird mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 70 g Kieselgel chromatographiert, wobei ein Gradient, beginnend mit Hexan bis zu Ether/Hexan 2/98 als Elutionsmittel verwendet wird. Es werden 4,86 g (23,8 mMol, 40 %) 1,1-Dimethyl-5-methoxy-indan-6-carbaldehyd als weißer Feststoff nach Umkristallisation aus Hexan erhalten; F. 51-52 °C.

Analyse: $C_{13}H_{16}O_2$

Ber.: C 76,44; H 7,89 %;

Gef.: C 76,23; H 7,81 %.

(b) Zu einer Lösung von 4,25 g (20,8 mMol) 1,1-Dimethyl-5-methoxy-indan-6-carbaldehyd in 25 ml Methylenchlorid werden im Eisbad 22 ml (22,0 mMol, 1 M in Methylenchlorid) Bortribromid zugegeben. Nach 1 h Rühren wird das Reaktionsgemisch in 100 ml Eiswasser gegossen. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 50 g Kieselgel mit Hexan als Elutionsmittel chromatographiert. Es werden 3,37 g (17,7 mMol, 85 %) 1,1-Dimethyl-5-hydroxy-indan-6-carbaldehyd als weißer Feststoff erhalten; F. 40, + 40,5 °C.

Analyse: $C_{12}H_{14}O_2$

Ber.: C 75,76; H 7,42 %;

Gef.: C 75,72; H 7,42 %.

(c) Eine Lösung von 3,1 g (16,3 mMol) 1,1-Dimethyl-5-hydroxy-indan-6-carbaldehyd und 3,1 g (17,4 mMol) N-Brom-succinimid in 50 ml Methylenchlorid wird 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 50 ml Wasser zugesetzt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über 20 g

Kieselgel mit einem Gradienten, beginnend mit Hexan bis zu Ether/Hexan 2/98, filtriert. Es werden 4,0 g (14,8 mMol, 91 %) 4-Brom-1,1-dimethyl-5-hydroxy-indan-6-carbaldehyd als gelbe Kristalle nach Umkristallisieren aus Ethanol erhalten; F. 77,5 bis 78,5 °C.

Analyse: $C_{12}H_{13}BrO_2$:

Ber.: C 53,55; H 4,87 %;

Gef.: C 53,31; H 4,86 %.

Beispiel 7

Der in Beispiel 3 benutzte Benzaldehyd wird folgendermaßen dargestellt.

(a) Zu einer Lösung von 51,0 g (0,26 Mol) 2-(3-Methoxy-phenoxy)-essigsäuremethylester in 750 ml Ether wird im Eisbad tropfenweise eine Lösung von 22 ml (0,65 mMol, 2,9 M) Methylmagnesiumbromid in Ether zugegeben. Nach 0,5 h wird das Reaktionsgemisch in 500 ml 2 N Salzsäure gegossen. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert und liefert 49,0 g (0,25 Mol, 96 %) 1-(3-Methoxy-phenoxy)-2-methyl-propan-2-ol als farbloses Öl; $Kp_{33 Pa}$ 115-135 °C.

(b) Eine Probe dieses Alkohols wird in den p-Nitrobenzoesäureester umgewandelt; F. 84-86 °C.

Analyse: $C_{18}H_{19}NO_6$

Ber.: C 62,60; H 5,55; N 4,06 %;

Gef.: C 62,82; H 5,61; N 4,04 %.

(c) Zu einer Lösung von 50 g (0,352 Mol) Phosphorpentoxid in 500 ml Methansulfonsäure werden tropfenweise 20 g (0,101 Mol) 1-(3-Methoxy-phenoxy)-2-methyl-propan-2-ol innerhalb von 30 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch in 1,5 l Eiswasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wer-

283813

72345/11/39/23

den getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über 500 g Kieselgel filtriert, wobei ein Gradient, beginnend mit Hexan bis zu Ether/Hexan 10/90 als Elutionsmittel dient, Es werden 13,2 g (74,06 mMol, 72 %) 2,3-Dihydro-6-methoxy-3,3-dimethyl-benzofuran erhalten. Dieses Material wird in 75 ml Toluol gelöst und 8,12 g (0,11 Mol) Dimethylformamid zugesetzt. Das Gemisch wird im Eisbad gekühlt und 14,23 g (92,8 mMol) Phosphorylchlorid tropfenweise zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und in 300 ml 2 N Natriumhydroxidlösung gegossen. Die organische Phase wird mit 1 N Salzsäure, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 150 g Kieselgel chromatographiert, wobei ein Gradient, beginnend mit Hexan bis zu Ether/Hexan 25/75, als Elutionsmittel dient. Es werden 10,3 g (49,9 mMol, 68 %) 6-Methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbaldehyd als weiße Kristalle gewonnen; F. 75-76 °C.

Analyse: $C_{12}H_{14}O_3$

Ber.: C 69,89; H 6,84 %;

Gef.: C 69,92; H 6,74 %.

(d) Zu einer Lösung von 10,4 g (50,4 mMol) 6-Methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbaldehyd in 250 ml Methylenchlorid werden bei -78 °C tropfenweise 51,0 ml (51,0 mMol, 1 M in Methylenchlorid) Bortribromid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Tag gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch in 500 ml Wasser gegossen. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 250 g Kieselgel chromatographiert, wobei ein Gradient, beginnend von Hexan/Methylenchlorid 2/1 bis zu Methylenchlorid, als Elutions-

mittel benutzt wird. Es werden 5,77 g (30,0 mMol, 59 %) 6-Hydroxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbaldehyd als weißer Feststoff erhalten; F. 100-102 °C.

Analyse: $C_{11}H_{12}O_3$

Ber.: C 68,74; %H 6,29 %;

Gef.: C 68,75; H 6,29 %.

(e) Eine Lösung von 5,27 g (27,4 mMol) 6-Hydroxy-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-benzofuran-5-carbaldehyd und 5,86 g (32,9 mMol) N-Brom-succinimid in 135 ml Methylenchlorid wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 400 ml Wasser zugesetzt. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 150 g Kieselgel chromatographiert, wobei ein Gradient, beginnend mit Ether/Hexan 20/80 bis zu Ether/Hexan 40/60 als Eluent benutzt wird. Es werden 7,0 g (25,8 mMol, 94 %) 7-Brom-6-hydroxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbaldehyd erhalten. Eine Probe wird aus Toluol umkristallisiert; F. 152 bis 154 °C.

Analyse: $C_{11}H_{11}BrO_3$

Ber.: C 48,73; H 4,09 %;

Gef.: C 48,87; H 4,12 %.

Beispiel 8-9

Die in Beispiel 4 und 5 verwendeten Benzaldehyde werden folgendermaßen dargestellt.

(a) Das Verfahren von Beispiel 7(a) wird mit 3-(3-Methoxy-phenoxy)propionsäuremethylester und 4-(3-Methoxy-phenoxy)buttersäuremethylester wiederholt, wobei 1-(3-Methoxy-phenoxy)-3-methylbutan-3-ol (Beispiel 8(a)) bzw. 1-(3-Methoxy-phenoxy)-4-methylpentan-4-ol (Beispiel 9(a)) erhalten werden, wie in Tabelle II ausgewiesen.

(b) Die Alkohole werden durch ihre p-Nitro-benzoesäureester

weiter charakterisiert, wie in Tabelle II ausgewiesen.

Tabelle II

Bei- Ausbeute p-Nitro-benzoat p-Nitro-benzoat, Analyse

spiel in %	F. in °C	Formel	Ber. %	Gef. %	
8(a)	96,2	104,5-105,1	$C_{19}H_{21}NO_6$	C 63,50	63,42
				H 5,89	5,98
				N 3,90	3,77
9(a)	100	70-71	$C_{20}H_{23}NO_6$	C 64,33	64,37
				H 6,21	6,19
				N 3,75	3,71

(c) Das Verfahren von Beispiel 7(c) wird mit den entsprechenden 3-Methoxy-phenoxy-alkanolen von Beispiel 8(a) und 9(a) wiederholt, wobei die entsprechenden Produkte der Formel XVIII mit $R^5 = CHO$, $R^6 = H$, $R^9 = CH_3$, $X = O$ und m wie in Tabelle III angegeben erhalten werden.

Tabelle III

Bei- m Ausbeute F. in °C Analyse

spiel	in %	F. in °C	Formel	Analysenwerte
8(c)	2 74	77,5-79	$C_{13}H_{16}O_3$	C 70,89; H 7,32 % (Ber.)
				C 70,91; H 7,27 % (Gef.)
9(c)	3 74,5	85-86	$C_{14}H_{18}O_3$	C 71,79; H 7,74 % (Ber.)
				C 71,75; H 7,77 % (Gef.)

(d) Das Verfahren von Beispiel 7(d) wird mit den Produkten von Beispiel 8(c) und 9(c) wiederholt, wobei die entsprechenden Produkte von Formel XII mit $R^5 = CHO$, $R^6 = H$, $X = O$ und m wie in Tabelle IV angegeben erhalten werden.

Tabelle IV

Bei- spiel	m	Ausbeute in %	F in °C	Analyse
8(d)	2	87	121-122	$C_{12}H_{14}O_3$ Ber.: C 69,89; H 6,84 % Gef.: C 69,95; H 6,86 %
9(d)	3	70	113-115	$C_{13}H_{16}O_3$ Ber.: C 70,89; H 7,32 % Gef.: C 70,93; H 7,30 %

(e) Das Verfahren von Beispiel 7(e) wird wiederholt, wobei die Produkte von Beispiel 8(d) und 9(d) eingesetzt werden und die entsprechenden Produkte von Formel XII mit $R^5 = CHO$, $R^6 = Br$, $X = O$ und m wie in Tabelle V angegeben erhalten werden.

Tabelle V

Bei- spiel	m	Ausbeute in %	F in °C	Analyse
8(e)	2	82	154-155	$C_{12}H_{13}BrO_3$ Ber.: C 50,55; H 4,60 % Gef.: C 50,56; H 4,61 %
9(e)	3	60	118,5-120	$C_{13}H_{15}BrO_3$ Ber.: C 52,19; H 5,05 % Gef.: C 52,20; H 5,03 %

Beispiel 10

Kapsel

Jede Kapsel enthält

<u>Material</u>	<u>Menge je 350 mg-Einheit</u>
Verbindung III	120,0 mg
Lactose, National Formulary (NF) Fast Flo	175,0 mg
Natrium-Stärkeglycolat, NF.	18,0 mg
Vorgelatinierte Stärke, NF	35,0 mg
Magnesiumstearat, NF	2,0 mg

Alle Materialien mit Ausnahme des Magnesiumstearats werden durch ein geeignetes Sieb, z. B. 20 mesh, gesiebt und etwa 5 min im Mixer gemischt. Dann wird das Magnesiumstearat durch ein geeig-

283813

72345/11/39/27

netes Sieb, z. B. 40 mesh, gesiebt, zu den vorgemischten Materialien zugegeben und 2 min gemischt. Das fertig gemischte Pulver wird in einen geeigneten und entsprechend etikettierten Behälter gefüllt und nach Bedarf in zweiteilige Hartgelatine-kapseln (Größe ≠ 0) gefüllt.

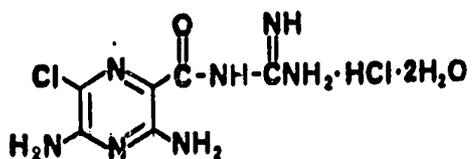
Beispiel 11

Kapsel

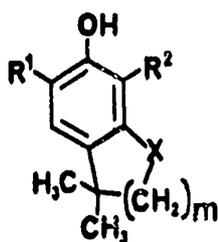
Jede Kapsel enthält

<u>Material</u>	<u>Menge je 350 mg-Einheit</u>
Verbindung III	120,0 mg
Lactose, National Formulary (NF) Fast Flo	175,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	18,0 mg
Vorgelatinierte Stärke, NF	35,0 mg
Magnesiumstearat, NF	2,0 mg

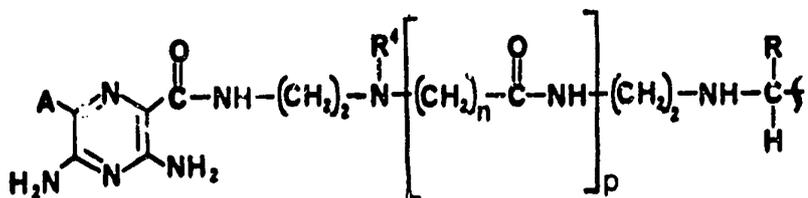
Alle Materialien mit Ausnahme des Magnesiumstearats werden durch ein geeignetes Sieb, z. B. 20 mesh, gesiebt und etwa 5 min im Mixer gemischt. Dann wird das Magnesiumstearat durch ein geeignetes Sieb, z. B. 40 mesh, gesiebt, zu den vorgemischten Materialien zugegeben und 2 min gemischt. Das fertig gemischte Pulver wird in einen geeigneten und entsprechend etikettierten Behälter gefüllt und nach Bedarf in zweiteilige Hartgelatine-kapseln (Größe ≠ 0) gefüllt.

FORMULAE

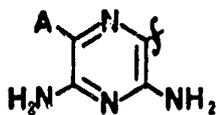
II



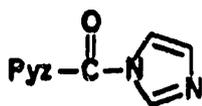
III



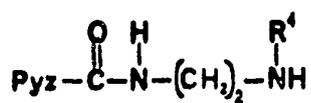
IV



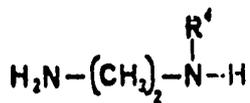
V



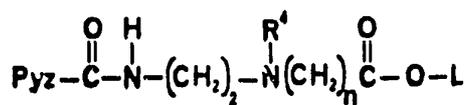
VI



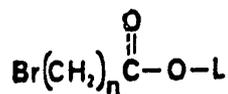
VII



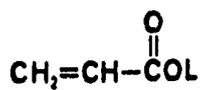
VIII



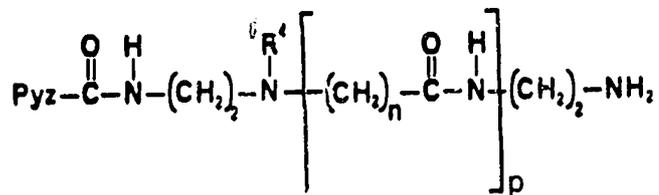
IX



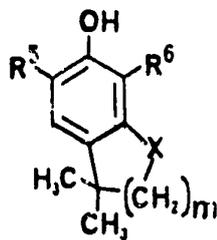
X



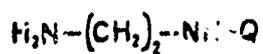
Xa



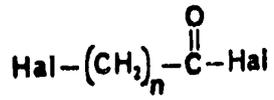
XI



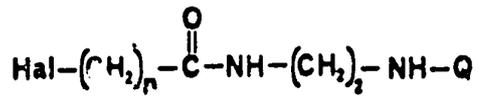
XII



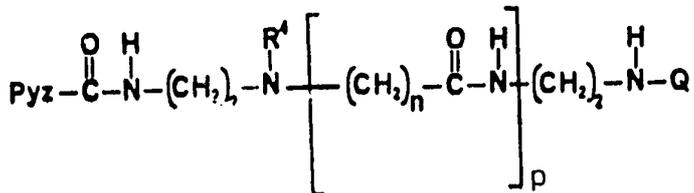
XIII



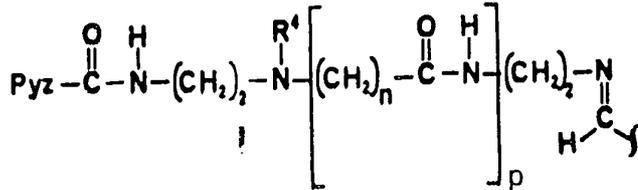
XIV



XV



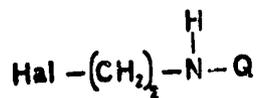
XVI



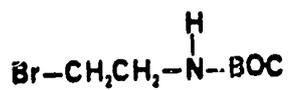
XVII



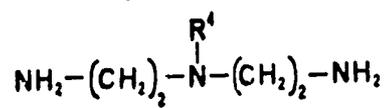
XVIII



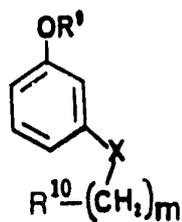
XIX



XIXa



XX



XXI