



(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 286/87

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : **C07D 213/30**  
C07D 213/61, 213/65, //A61K 31/44

(22) Anmeldetag: 11. 2.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 9.1991

(45) Ausgabetag: 25. 3.1992

(30) Priorität:

12. 2.1986 GB 8603475 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

CH-PS 635320 EP-A1-113587

(73) Patentinhaber:

GLAXO GROUP LIMITED  
W1Y 8QH LONDON (GB).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN DICHLORANILINDERIVATEN

(57) Mit der Erfindung werden Verbindungen (I), worin X eine Bindung oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylen-,

C<sub>2-6</sub>-Alkenylen- oder C<sub>2-6</sub>-Alkinylenkette bedeutet und

Y eine Bindung oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylen-,

C<sub>2-4</sub>-Alkenylen- oder C<sub>2-4</sub>-Alkinylenkette bedeutet,

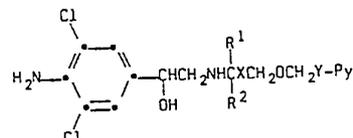
mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in X und Y nicht mehr als 8 beträgt;

Py eine Pyridylgruppe, die gegebenenfalls durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- und C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen, substituiert sein kann, bedeutet; und

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> je ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe bedeuten,

mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht mehr als 4 beträgt; und ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate (zum Beispiel Hydrate) zur Verfügung gestellt.

Die Verbindungen besitzen eine stimulierende Wirkung auf Beta<sub>2</sub>-Adrenorezeptoren und können bei der Behandlungen von Erkrankungen verwendet werden, die mit reversibler Luftwegverstopfung, wie Asthma und chronischer Bronchitis, verbunden sind.

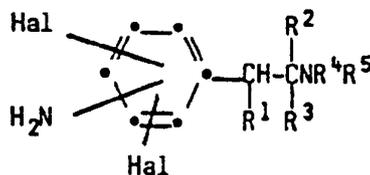


AT 394 364 B

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Dichloranilinderivaten mit stimulierender Wirkung auf  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren.

Dihaloanilinderivate sind bereits als Bronchodilatoren mit stimulierender Wirkung auf  $\beta$ -Adrenorezeptoren beschrieben worden.

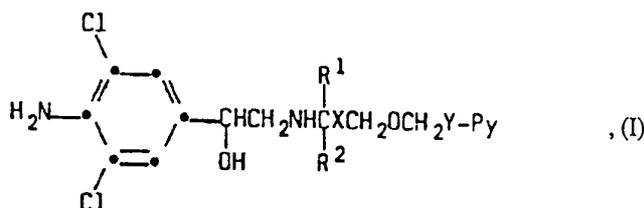
So werden in der GB-PS 1 178 191 Verbindungen der allgemeinen Struktur



beschrieben, worin die Substituenten Hal Brom- oder Chloratome bedeuten;  $R^1$  Wasserstoff oder Hydroxyl bedeutet;  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl bedeuten; und  $R^4$  und  $R^5$  jeweils Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Dialkylaminoalkyl, Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder Adamantyl bedeuten oder  $NR^4R^5$  einen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls durch  $C_{1-3}$ -Alkylgruppen substituiert sein kann.

Es wurde jetzt eine neue Gruppe von Dichloranilinderivaten gefunden, welche sich strukturell von den in der GB-PS 1 178 191 beschriebenen unterscheiden und ein wünschenswertes und nützliches Aktivitätsprofil besitzen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

X eine Bindung oder eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-,  $C_{2-6}$ -Alkenylen- oder  $C_{2-6}$ -Alkinylenkette bedeutet und

Y eine Bindung oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylen-,  $C_{2-4}$ -Alkenylen- oder  $C_{2-4}$ -Alkinylenkette bedeutet,

mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in X und Y höchstens 8 beträgt;

Py eine Pyridylgruppe, die gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Halogen, Hydroxy,  $C_{1-3}$ -Alkyl und  $C_{1-3}$ -Alkoxy, substituiert sein kann, bedeutet;

$R^1$  und  $R^2$  jeweils Wasserstoff oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe bedeuten,

mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der Kohlenstoffatome in  $R^1$  und  $R^2$  nicht mehr als 4 beträgt; und

ihrer physiologisch annehmbaren Salze und Solvate (zum Beispiel Hydrate).

Es ist offensichtlich, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ein oder zwei asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen, nämlich das Kohlenstoffatom der -CH-Gruppe, und, wenn  $R^1$  und  $R^2$  unterschiedliche Gruppen



bedeuten, das Kohlenstoffatom, an das diese gebunden sind. Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen umfassen alle Enantiomeren, Diastereoisomeren und ihre Gemische, einschließlich der Racemate. Verbindungen, in denen das Kohlenstoffatom in der -CH-Gruppe die R-Konfiguration hat, sind bevorzugt.



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

Die Erfindung betrifft gemäß einem Aspekt die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin  $R^1$ ,  $R^2$ , Y und Py die in Formel (I) gegebenen Definitionen besitzen und X eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{2-6}$ -Alkenylen- oder  $C_{2-6}$ -Alkinylenkette bedeutet.

In der allgemeinen Formel (I) kann die Kette X beispielsweise  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(CH_2)_5-$ ,  $-(CH_2)_6-$ ,  $-CH_2C\equiv C-$ ,  $-(CH_2)_2CH=CH-$ ,  $-(CH_2)_2C\equiv C-$ ,  $-CH=CHCH_2-$ ,  $-CH=CH(CH_2)_2-$  oder  $-CH_2C\equiv CCH_2-$  sein. Die Kette Y kann beispielsweise  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $CH_2CH=CH-$  oder  $-CH_2C\equiv C-$  sein. Y kann beispielsweise ebenfalls eine Bindung bedeuten.

Bevorzugt beträgt die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den Ketten X und Y 4 bis einschließlich 8. Verbindungen, worin die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den Ketten X und Y 4, 5, 6 oder 7 beträgt, sind besonders bevorzugt.

Bei einer bevorzugten Gruppe von Verbindungen der Formel (I) bedeutet X eine  $C_{2-6}$ -Alkyl- oder, mehr bevorzugt, eine  $C_{1-6}$ -Alkylkette, und Y bedeutet eine  $C_{1-4}$ -Alkylkette. Einzelne Verbindungen dieser Art sind solche, in denen X für  $-(CH_2)_3-$  oder  $-(CH_2)_4-$  steht und Y für  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$  oder  $-(CH_2)_3-$  steht oder worin X für  $-(CH_2)_2C\equiv C-$  und Y für  $-(CH_2)_2-$  stehen.

In den Verbindungen der Formel (I) können  $R^1$  und  $R^2$  jeweils beispielsweise Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylgruppen bedeuten, ausgenommen daß, wenn einer der Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  eine Propyl- oder Isopropylgruppe bedeutet, der andere ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet.  $R^1$  und  $R^2$  sind vorzugsweise jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind solche, in denen  $R^1$  und  $R^2$  beide Wasserstoffatome bedeuten oder worin  $R^1$  ein Wasserstoffatom und  $R^2$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, insbesondere eine Methylgruppe, bedeuten.

Die durch Py dargestellte Pyridinylgruppe kann an den Rest des Moleküls entweder in 2-, 3- oder 4-Stellung gebunden sein.

Wenn die Pyridylgruppe substituiert ist, kann der Substituent bzw. können die Substituenten in 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Stellung(en) des Rings vorhanden sein. Wenn die Pyridylgruppe durch ein oder zwei Halogenatome substituiert ist, können dies Fluor, Chlor oder, besonders bevorzugt, Brom sein. Wenn die Pyridylgruppe Py substituiert ist, enthält sie vorzugsweise nur einen Substituenten. Besonders bevorzugt ist die substituierte Pyridylgruppe an den Rest des Moleküls in 2-Stellung gebunden, und der einzige Substituent ist in 3-, 5- oder 6-Stellung vorhanden.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel (I) sind solche, worin  $R^1$  ein Wasserstoffatom bedeutet und  $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe (beispielsweise Methylgruppe) bedeutet, X für  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$  oder  $-(CH_2)_2C\equiv C-$  steht, Y für  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$  oder  $-(CH_2)_3-$  steht und Py eine Pyridylgruppe bedeutet, die an den Rest des Moleküls in 2-, 3- oder 4-Stellung gebunden ist und gegebenenfalls einen einzigen Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy,  $C_{1-3}$ -Alkyl (zum Beispiel Methyl),  $C_{1-3}$ -Alkoxy (zum Beispiel Methoxy) oder Halogen (zum Beispiel Brom), aufweist.

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind solche der Formel (I), worin  $R^1$  ein Wasserstoffatom und  $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten, X für  $-(CH_2)_4-$  oder  $-(CH_2)_2C\equiv C-$  steht, Y für  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$  oder  $-(CH_2)_3-$  steht und Py eine Pyridylgruppe, die an den Rest des Moleküls in 2-, 3- oder 4-Stellung gebunden ist und gegebenenfalls einen einzigen Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy oder Methyl, enthält, bedeutet.

Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel (I) sind solche, in denen  $R^1$  und  $R^2$  beide Wasserstoffatome bedeuten, X für  $-(CH_2)_4-$  steht, Y für  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$  oder  $-(CH_2)_3-$  steht und Py eine unsubstituierte Pyridylgruppe, die an den Rest des Moleküls in 2- oder 3-Stellung gebunden ist, oder eine 2-Pyridylgruppe, die einen einzigen Hydroxysubstituenten enthält, bedeutet.

Besonders bevorzugte Verbindungen innerhalb dieser Gruppe sind diejenigen, in denen Py eine unsubstituierte Pyridylgruppe bedeutet, die an den Rest des Moleküls in 2-Stellung gebunden ist.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind:

4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol,  
 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[3-(3-pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol,  
 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[4-(3-hydroxy-2-pyridinyl)butoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol,  
 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[3-(2-pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol,  
 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(3-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol,  
 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[1-methyl-6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol  
 und ihre physiologisch annehmbaren Salze und Solvate.

Geeignete physiologisch annehmbare Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umfassen Säure-

additionssalze, die sich von anorganischen und organischen Säuren, wie Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Phosphate, Maleate, Tartrate, Citrate, Benzoate, 4-Methoxybenzoate, 2- oder 4-Hydroxybenzoate, 4-Chlorbenzoate, Benzolsulfonate, p-Toluolsulfonate, Methansulfonate, Naphthalinsulfonate, Sulfamate, Ascorbate, Salicylate, Acetate, Diphenylacetate, Triphenylacetate, Adipate, Fumarate, Succinate, Lactate, Glutarate, Gluconate, Tricarallylate, Hydroxynaphthalincarboxylate, beispielsweise 1-Hydroxy- oder 3-Hydroxy-2-naphthalincarboxylate, oder Oleaten, ableiten.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen besitzen eine stimulierende Wirkung auf  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren, die zusätzlich von besonders vorteilhaftem Profil ist. Die stimulierende Wirkung wurde im isolierten Trachea von Meerschweinchen gezeigt, wo gezeigt werden konnte, daß die Verbindungen eine Relaxation von Kontraktionen zeigten, die durch  $\text{PGF}_{2\alpha}$ - oder durch elektrische Stimulation induziert wurden. Es wurde gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine besonders lange Wirkungsdauer in diesen Tests hatten.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können bei der Behandlung von Erkrankungen verwendet werden, die mit reversibler Luftwegverstopfung, wie Asthma und chronischer Bronchitis, einhergehen.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen sind auch für die Behandlung von inflammatorischen und allergischen Hautkrankheiten, für Kongestionsherzversagen, Depression, zu frühen Wehen, Glaukoma und bei der Behandlung von Zuständen, bei denen es von Vorteil ist, die Magenazidität herabzusetzen, insbesondere bei gastritischer und peptischer Ulcerbildung, nützlich.

Die Erfindung betrifft demnach weiterhin die Herstellung von Verbindungen der Formel (I) und ihrer physiologisch annehmbaren Salze und Solvate für die Verwendung bei der Therapie oder Prophylaxe von Krankheiten, welche mit reversibler Luftwegverstopfung bei Menschen und Tieren einhergehen.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können für die Verabreichung auf irgendeine zweckdienliche Weise zu pharmazeutischen Zubereitungen formuliert werden, welche mindestens eine Verbindung der Formel (I) oder eines ihrer physiologisch annehmbaren Salze oder Solvate enthalten und in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden können. Solche Zubereitungen können für den Gebrauch mit physiologisch annehmbaren Trägern oder Arzneimittelverdünnungsmitteln, gegebenenfalls mit zusätzlichen medizinischen Mitteln, vorliegen.

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

Zur Verabreichung durch Inhalation werden die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen zweckdienlicherweise als Aerosolspray-Präsentation aus unter Druck stehenden Packungen abgegeben, wobei ein geeignetes Treibmittel, wie Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, Kohlendioxid oder ein anderes geeignetes Gas, oder eine Nebelzerzeugungseinrichtung verwendet wird. Im Falle eines unter Druck stehenden Aerosols kann die Einheitsdosis bestimmt werden, indem man ein Ventil vorsieht, das eine abgemessene Menge abgibt.

Alternativ können die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen zur Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation in Form einer trockenen Pulverzusammensetzung, beispielsweise als Pulvergemisch aus der Verbindung und einem geeigneten Pulvergrundstoff, wie Lactose oder Stärke, vorliegen. Die Pulverzubereitung kann in Einheitsdosisform, beispielsweise in Form von Kapseln oder Patronen, zum Beispiel aus Gelatine, oder als Blister- bzw. Blasenpackungen vorliegen, aus denen das Pulver mit Hilfe einer Inhalationsvorrichtung oder eines Insufflators abgegeben wird.

Für die orale Verabreichung kann die pharmazeutische Zubereitung beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern, Lösungen, Sirups oder Suspensionen vorliegen, die nach an sich bekannten Verfahren mit annehmbaren Arzneimittelträgerstoffen formuliert sind.

Zur bukkalen Verabreichung kann die Zusammensetzung in Form von Tabletten, Tropfen oder Lutschbonbons vorliegen, die in an sich bekannter Weise zubereitet werden.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können für die parenterale Verabreichung durch Bolusinjektion oder kontinuierliche Infusion zubereitet werden. Zubereitungen für die Injektion können in Einheitsdosisform in Ampullen oder in Mehrfachdosenbehältern mit zugegebenen Konservierungsmitteln vorliegen. Die Zubereitungen können in Form von Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wäßrigen Trägern vorliegen und können Formulierungshilfsmittel, wie Suspensionsmittel, Stabilisatoren und/oder Dispersionsmittel, enthalten. Alternativ kann der aktive Bestandteil in Pulverform für die Rekonstitution mit einem geeigneten Träger, beispielsweise sterilem pyrogenfreiem Wasser, vor dem Gebrauch vorliegen.

Für die topische Verabreichung kann die pharmazeutische Zubereitung in Form von Salben, Lotionen oder Cremes vorliegen, die in an sich bekannter Weise zubereitet werden, beispielsweise mit Hilfe eines wäßrigen oder öligen Grundstoffs, im allgemeinen unter Zugabe geeigneter Verdickungs- und/oder Lösungsmittel. Zur nasalen Anwendung kann die Zubereitung in Form eines Sprays, welches beispielsweise als wäßrige Lösung oder Suspension formuliert wurde, oder als Aerosol unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels vorliegen.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können auch in rektalen Zubereitungen, wie Suppositorien oder

Retentionseinläufen, vorliegen, welche beispielsweise an sich bekannte Suppositoriengrundstoffe, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten.

Wenn die oben beschriebenen pharmazeutischen Zubereitungen für die orale, bukkale, rektale oder topische Verabreichung bestimmt sind, können sie in an sich bekannter Weise hergestellt werden und als Formen mit verzögerter Wirkstofffreigabe hergestellt werden.

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

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können nach einer Reihe von Verfahren, wie sie im folgenden beschrieben werden, hergestellt werden, wobei X, Y, Py, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, sofern nicht anders angegeben, die bei der allgemeinen Formel (I) angegebenen Definitionen besitzen. Zusätzlich kann die Pyridylgruppe Py wie bei Formel (I) definiert sein oder in einer Form vorliegen, die anschließend nach an sich bekannten Verfahren in die gewünschte Gruppe überführt werden kann.

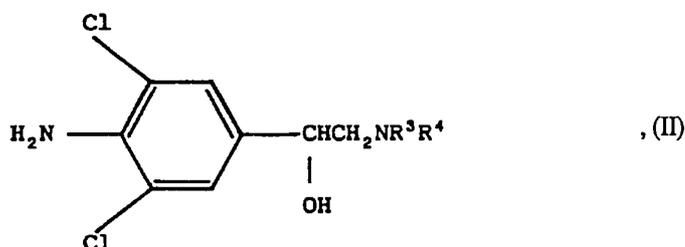
Es wird offensichtlich, daß bestimmte der im folgenden beschriebenen Reaktionen anderen Gruppen in dem Ausgangsmaterial beeinflussen können, die im Endprodukt erwünscht sind; dies gilt insbesondere für die beschriebenen Reduktionsverfahren und besonders, wenn Wasserstoff und ein Katalysator verwendet werden und wenn eine Ethylen- oder Acetylenbindung in der erfindungsgemäß erhältlichen Verbindung vorhanden sein soll. Daher muß gemäß bekannten Verfahren sorgfältig vorgegangen werden, und es müssen entweder Reagentien verwendet werden, welche solche Gruppen nicht beeinflussen, oder die Reaktion muß als Teil einer Sequenz durchgeführt werden, wodurch deren Verwendung vermieden wird, wenn solche Gruppen im Ausgangsmaterial vorhanden sind.

Bei der Herstellung sowohl der Zwischenprodukte als auch der Endprodukte kann die letzte Stufe der Reaktion die Entfernung einer Schutzgruppe sein. Man kann an sich bekannte Schutzgruppen verwenden, wie sie beispielsweise in „Protective Groups in Organic Chemistry“ von Theodora Greene (John Wiley and Sons Inc., 1981) beschrieben werden. So können Hydroxylgruppen beispielsweise durch Arylmethylgruppen, wie Benzyl, Diphenylmethyl oder Triphenylmethyl, durch Acylgruppen, wie Acetyl, oder als Tetrahydropyranylderivate geschützt sein. Geeignete Aminoschutzgruppen sind Arylmethylgruppen, wie Benzyl,  $\alpha$ -Methylbenzyl, Diphenylmethyl oder Triphenylmethyl, und Acylgruppen, wie Acetyl, Trichloracetyl oder Trifluoracetyl.

An sich bekannte Verfahren zur Schutzgruppenabspaltung können angewendet werden. So können beispielsweise Arylmethylgruppen durch Hydrogenolyse in Anwesenheit eines Metallkatalysators (zum Beispiel Palladium auf Aktivkohle) entfernt werden. Tetrahydropyranylgruppen können durch Hydrolyse unter sauren Bedingungen abgespalten werden. Acylgruppen können durch Hydrolyse mit einer Säure, wie einer Mineralsäure, beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, oder einer Base, wie Natriumhydroxid oder Kaliumcarbonat, und eine Gruppe, wie Trichloracetyl, durch Reduktion mit zum Beispiel Zink und Essigsäure entfernt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Dichloranilinderivate der allgemeinen Formel (I) ist dadurch gekennzeichnet, daß man

(1a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet, ein Amin der allgemeinen Formel



worin R<sup>3</sup> Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeutet und R<sup>4</sup> Wasserstoff ist, mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel



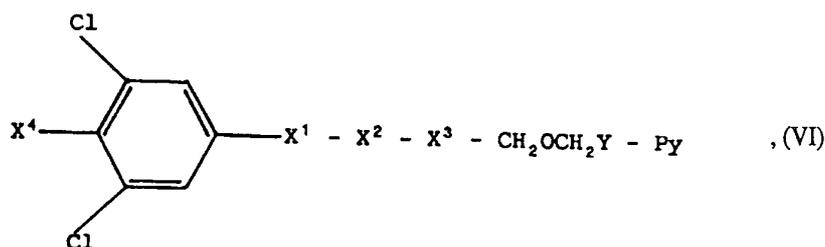
worin L eine abspaltbare Gruppe, beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, oder Hydrocarbylsulfonyloxy, wie Methansulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxy, bedeutet und  $\text{R}^2$ , X, Y und Py die oben angegebenen Bedeutungen haben, alkyliert und anschließend erforderlichenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet; oder

(1b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin  $\text{R}^1$  Wasserstoff ist, ein Amin der allgemeinen Formel (II), worin  $\text{R}^3$  die angegebene Bedeutung hat,  $\text{R}^4$  aber Wasserstoff oder eine unter den Reaktionsbedingungen in Wasserstoff umwandelbare Gruppe, beispielsweise Arylmethyl, wie Benzyl,  $\alpha$ -Methylbenzyl oder Benzhydryl, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



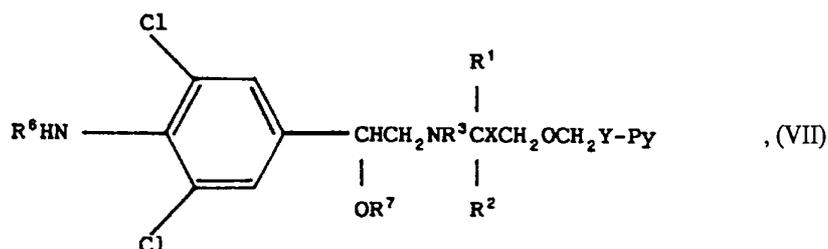
worin  $\text{R}^2$ , X, Y und Py die oben angegebenen Bedeutungen haben, in Anwesenheit eines Reduktionsmittels alkyliert und anschließend erforderlichenfalls vorhandene Schutzgruppen entfernt; oder

(2) ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel

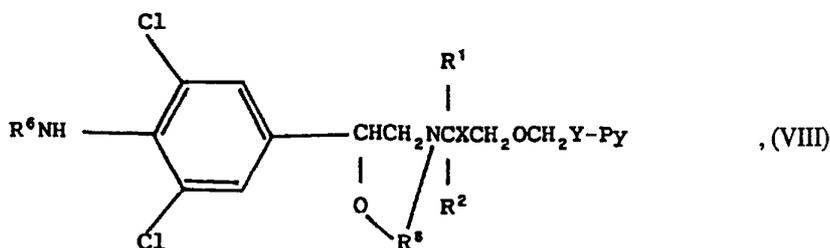


worin mindestens einer der Substituenten  $\text{X}^4$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ , Y und Py die folgende Bedeutung hat:  $\text{X}^4$  ist  $-\text{NO}_2$ ;  $\text{X}^1$  ist eine Gruppe  $\text{>C=O}$ ;  $\text{X}^2$  ist eine Gruppe  $-\text{CH}_2\text{NR}^5-$ , wobei  $\text{R}^5$  eine durch katalytische Hydrierung in Wasserstoff umwandelbare Gruppe, z. B. Arylmethyl, wie Benzyl, Benzhydryl oder  $\alpha$ -Methylbenzyl, oder eine Imingruppe ( $-\text{CH=N-}$ ) oder eine Gruppe  $-\text{CONH-}$  bedeutet;  $\text{X}^3$  ist eine Gruppe  $-\text{COX-}$  oder eine Gruppe  $-\text{CR}^1\text{R}^2\text{X-}$ , wobei X  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkenylen oder  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -Alkinylen bedeutet; oder  $-\text{X}^2\text{-X}^3-$  ist eine Gruppe  $-\text{CH}_2\text{N=CR}^2\text{X-}$ ; Y ist  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -Alkenylen oder  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -Alkinylen; und Py ist eine Pyridyl-N-Oxidgruppe, und die andere(n) Gruppe(n) folgende Bedeutung besitzt (besitzen):  $\text{X}^4 = -\text{NHR}^6$ , wobei  $\text{R}^6$  Wasserstoff oder eine Schutzgruppe darstellt;  $\text{X}^1 = -\text{CH(OH)-}$ ;  $\text{X}^2 = -\text{CH}_2\text{NR}^3-$ , wobei  $\text{R}^3$  Wasserstoff oder eine Schutzgruppe darstellt;  $\text{X}^3 = -\text{CR}^1\text{R}^2\text{X-}$ ; und Y und Py haben die oben angegebene Bedeutung; reduziert und anschließend erforderlichenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet; oder

(3) von einem geschützten Zwischenprodukt der allgemeinen Formel



worin  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y und Py die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  $R^3$ ,  $R^6$  und  $R^7$  jeweils Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeuten oder  $R^3$  und  $R^7$  miteinander eine Schutzgruppe darstellen wie in einer Verbindung der Formel



15

20

worin  $R^8$  Carbonyl, Thiocarbonyl oder eine Gruppe  $CR^{10}R^{11}$  bedeutet, wobei  $R^{10}$  und  $R^{11}$  jeweils Wasserstoff oder Alkyl bedeuten oder einer der Substituenten  $R^{10}$  und  $R^{11}$  Aryl, beispielsweise Phenyl, ist, und/oder irgendein Hydroxysubstituent in der Gruppe Py geschützt ist, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Substituenten  $R^3$ ,  $R^6$  und/oder  $R^7$  eine Schutzgruppe bedeutet und/oder Py eine Schutzgruppe enthält; die Schutzgruppe abspaltet; und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer Salze in eines ihrer physiologisch annehmbaren Salze oder Solvate überführt.

25

Die Alkylierung gemäß Verfahrensvariante (1a) erfolgt vorzugsweise in Anwesenheit eines geeigneten Säurefängers, beispielsweise anorganischer Basen, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, organischer Basen, wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Pyridin, oder Alkylenoxiden, wie Ethylenoxid oder Propylenoxid. Die Reaktion wird zweckdienlich in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, oder einem Ether, beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Keton, beispielsweise Butanon oder Methylisobutylketon, einem substituierten Amid, beispielsweise Dimethylformamid, oder einem chlorierten Kohlenwasserstoff, beispielsweise Chloroform, bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und Rückflußtemperatur des Lösungsmittels durchgeführt.

30

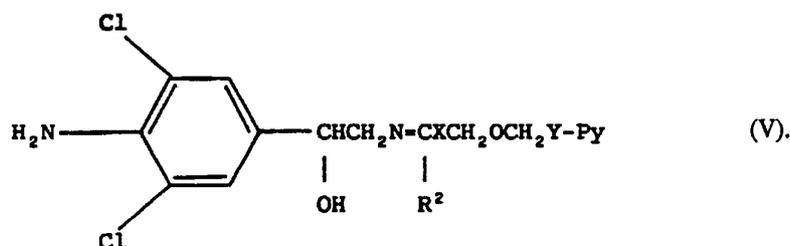
In Verfahrensvariante (1b) sind geeignete Reduktionsmittel Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators, wie Platin, Platinoxid, Palladium, Palladiumoxid, Raney-Nickel oder Rhodium, auf einem Träger, wie Aktivkohle, unter Verwendung eines Alkohols, z. B. Ethanol oder Methanol, oder eines Esters, z. B. Ethylacetat, oder eines Ethers, beispielsweise Tetrahydrofuran, oder Wasser als Reaktionslösungsmittel oder eines Gemisches aus Lösungsmitteln, beispielsweise einer Mischung aus zwei oder mehreren der eben erwähnten Lösungsmittel, bei normaler oder erhöhter Temperatur und normalem oder erhöhtem Druck, beispielsweise von 20 bis 100 °C und von 101 bis 1013 kPa.

35

Alternativ kann das Reduktionsmittel, wenn einer oder beide der Substituenten  $R^3$  und  $R^4$  Wasserstoffatome bedeuten, ein Hydrid, wie Diboran, oder ein Metallhydrid, wie Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid, sein. Geeignete Lösungsmittel für die Reaktion mit diesen Reduktionsmitteln hängen von dem besonderen verwendeten Hydrid ab, schließen aber Alkohole, wie Methanol oder Ethanol, oder Ether, wie Diethylether oder tert. Butylmethylether, oder Tetrahydrofuran ein.

40

Wird eine Verbindung der Formel (II), worin  $R^3$  und  $R^4$  jeweils Wasserstoff bedeuten, verwendet, kann das Iminzwischenprodukt der Formel (V) gebildet werden:



55

Die Reduktion des Imins unter Anwendung der oben beschriebenen Bedingungen und erforderlichenfalls anschließende Entfernung irgendwelcher Schutzgruppen ergibt eine Verbindung der allgemeinen Formel (I).

Die Reduktion gemäß Verfahrensvariante (2) kann unter Verwendung von Reduktionsmitteln erfolgen, die üblicherweise für die Reduktion von Ketonen, Iminen, Amiden, geschützten Aminen, Alkenen, Alkinen, N-Oxiden und Nitrogruppen verwendet werden.

So kann beispielsweise, wenn  $X^4$  in der allgemeinen Formel (VI) eine Nitrogruppe bedeutet, diese unter Verwendung von Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators, wie oben für Verfahrensvariante (1b) beschrieben, zu einer Aminogruppe reduziert werden.

Wenn  $X^1$  in der allgemeinen Formel (VI) eine  $>C=O$ -Gruppe bedeutet, kann diese unter Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie oben für Verfahrensvariante (1b) beschrieben, zu einer  $-CH(OH)$ -Gruppe reduziert werden.

Alternativ kann das Reduktionsmittel beispielsweise ein Hydrid, wie Diboran, oder ein Metallhydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid, Natriumborhydrid oder Aluminiumhydrid, sein. Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel, wo angebracht, in einem Alkohol, z. B. Methanol oder Ethanol, oder einem Ether, wie Tetrahydrofuran, oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Dichlormethan, durchgeführt werden.

Wenn  $X^2$  in der allgemeinen Formel (VI) eine  $-CH_2R^5$ -Gruppe oder die Gruppe  $CH=N$ - bedeutet, oder  $-X^2-X^3$ - für  $-CH_2N=CR^2X$ - steht, kann diese zu einer  $-CH_2NH$ - oder  $-CH_2NHCHR^2X$ -Gruppe unter Verwendung von Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators, wie oben für Verfahrensvariante (1b) beschrieben, reduziert werden. Alternativ kann, wenn  $X^2$  oder  $-X^2-X^3$ - die Gruppe  $-CH=N$ - oder  $-CH_2N=CR^2X$ - bedeutet, diese unter Verwendung eines Reduktionsmittels und unter Bedingungen, wie eben für die Reduktion von  $X^1$ , wenn dieses eine  $>C=O$ -Gruppe bedeutet, beschrieben, zu einer  $-CH_2NH$ - oder  $-CH_2NHCHR^2X$ -Gruppe reduziert werden.

Wenn  $X^2$  oder  $X^3$  in der allgemeinen Formel (VI) eine  $-CONH$ - oder  $-COX$ -Gruppe bedeutet, kann diese zu einer Gruppe  $-CH_2NH$ - oder  $-CH_2X$ - reduziert werden, wenn ein Hydrid, wie Diboran, oder ein komplexes Metallhydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie einem Ether, z. B. Tetrahydrofuran oder Diethylether, verwendet wird.

Wenn  $X^3$  eine Gruppe  $CR^1R^2X$ , worin X für  $C_2-C_6$ -Alkenylen oder  $C_2-C_6$ -Alkinylen steht, bedeutet oder Y für  $C_2-C_4$ -Alkenylen oder  $C_2-C_4$ -Alkinylen steht, kann dieses unter Verwendung von Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators, wie oben für Verfahrensvariante (1b) beschrieben, zu  $C_2-C_6$ -Alkylen bzw.  $C_2-C_4$ -Alkylen reduziert werden. Alternativ kann, wenn X für  $C_2-C_6$ -Alkinylen steht oder Y für  $C_2-C_4$ -Alkinylen steht, dieses unter Verwendung von beispielsweise Wasserstoff und eines mit Blei vergifteten Palladium-auf-Calciumcarbonat-Katalysators in einem Lösungsmittel, wie Pyridin, oder von Lithiumaluminiumhydrid in einem Lösungsmittel, wie Diethylether, bei niedriger Temperatur, z. B.  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , zu  $C_2-C_6$ -Alkenylen bzw.  $C_2-C_4$ -Alkenylen reduziert werden.

Wenn Py eine Pyridyl-N-oxidgruppe bedeutet, kann diese unter Verwendung von Wasserstoff und eines Katalysators, wie Raney-Nickel, in einem Lösungsmittel, wie einem Alkohol, beispielsweise Methanol, zu einer Pyridylgruppe reduziert werden.

Wenn es bei den obigen Verfahrensvarianten (1b) und (2) gewünscht wird, ein geschütztes Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (II) oder (VII) zu verwenden, ist es besonders geeignet, eine Schutzgruppe  $R^3$  und/oder  $R^6$  zu verwenden, welche bei den Reduktionsbedingungen, beispielsweise Wasserstoff und einem Katalysator, entfernt werden kann, wodurch eine getrennte Schutzgruppenabspaltung entfällt. Geeignete Schutzgruppen sind Arylmethylgruppen, wie Benzyl, Benzhydryl und  $\alpha$ -Methylbenzyl.

Gemäß Verfahrensvariante (3) können an sich bekannte Schutzgruppen und Verfahren zu ihrer Entfernung, wie oben beschrieben, verwendet werden. So kann beispielsweise  $R^3$  eine Arylmethylgruppe, z. B. Benzyl, sein, welche in Anwesenheit eines Metallkatalysators (beispielsweise Palladium auf Aktivkohle) durch Hydrogenolyse entfernt werden kann, und/oder  $R^3$ ,  $R^6$  und/oder  $R^7$  können Acylgruppen (beispielsweise Acetylgruppen) bedeuten, welche durch Kochen mit einer verdünnten Mineralsäure (beispielsweise Chlorwasserstoffsäure) oder Behandlung mit einer Base (beispielsweise Natriumhydroxid) in einem Lösungsmittel, wie einem Alkohol (beispielsweise Ethanol), bei Raumtemperatur entfernt werden können.

Gemäß einer Ausführungsform der Abspaltung von Schutzgruppen der Verfahrensvariante (3) können, wie erwähnt, die Gruppen  $R^3$  und  $R^7$  zusammen eine Schutzgruppe bilden wie in einer Verbindung der Formel (VIII), worin die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, die aus einem Aldehyd oder Keton, wie Acetaldehyd oder Aceton, gebildet ist. Eine Verbindung der Formel (VIII) kann in eine Verbindung der Formel (I) durch Hydrolyse bei sauren oder basischen Bedingungen und unter Verwendung von beispielsweise wässriger Salz- oder Schwefelsäure oder Natriumhydroxid oder erforderlichenfalls Entfernung irgendwelcher anderer Schutzgruppen unter Anwendung der oben beschriebenen Verfahren umgewandelt werden. Die Hydrolyse kann zweckdienlicherweise in einem Lösungsmittel, wie einem Ether (z. B. Tetrahydrofuran) bei einer Temperatur von beispielsweise Raumtemperatur bis  $100\text{ }^\circ\text{C}$  durchgeführt werden.

In den oben beschriebenen allgemeinen Verfahren kann die erhaltene Verbindung der Formel (I) in Form eines Salzes, zweckdienlich in Form eines physiologisch annehmbaren Salzes, vorliegen. Gewünschtenfalls können

solche Salze unter Anwendung an sich bekannter Verfahren in die entsprechenden freien Basen überführt werden.

Physiologisch annehmbare Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer geeigneten Säure in Anwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels, wie Acetonitril, Aceton, Chloroform, Ethylacetat, oder eines Alkohols, beispielsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol, hergestellt werden.

Physiologisch annehmbare Salze können ebenfalls aus anderen Salzen, einschließlich anderer physiologisch annehmbarer Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) unter Anwendung an sich bekannter Verfahren hergestellt werden.

Soll ein spezifisches Enantiomeres einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) hergestellt werden, kann dies durch Aufspaltung eines entsprechenden Racemats einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) unter Anwendung an sich bekannter Verfahren erhalten werden.

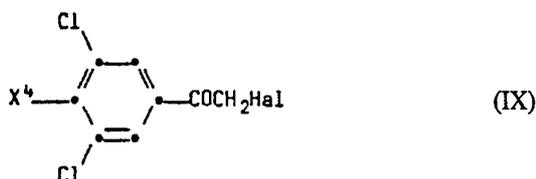
So kann gemäß einem Beispiel eine geeignete optisch aktive Säure zur Salzbildung mit dem Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) verwendet werden. Das entstehende Gemisch aus isomeren Salzen kann beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation in die diastereoisomeren Salze getrennt werden,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

Alternativ können Enantiomere einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) aus den geeigneten optisch aktiven Zwischenprodukten unter Verwendung irgendeines hierin beschriebenen allgemeinen Verfahrens hergestellt werden.

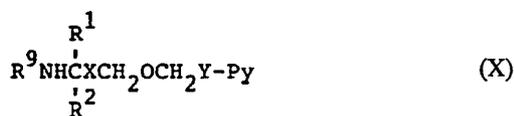
Spezifische Diastereoisomere einer Verbindung der Formel (I) können nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise durch Synthese aus einem geeigneten asymmetrischen Ausgangsmaterial unter Verwendung irgendeines der hierin beschriebenen Verfahren oder durch Umwandlung eines Gemisches aus Isomeren einer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

Zwischenprodukte der Formel (VI), die beim Reduktionsverfahren (2) verwendet werden können, können nach einer Reihe von Verfahren hergestellt werden, die analog zu jenen sind, welche in der GB-PS 2 165 542A beschrieben werden.

Beispielsweise können Zwischenprodukte der Formel (VI), worin  $X^1$  die Gruppe  $\text{>C=O}$  bedeutet, aus einem Haloketon der Formel



(worin  $X^4$  die bei der Formel (VI) angegebene Definition besitzt und Hal ein Halogenatom, beispielsweise Brom, bedeutet) durch Umsetzung mit einem Amin der allgemeinen Formel



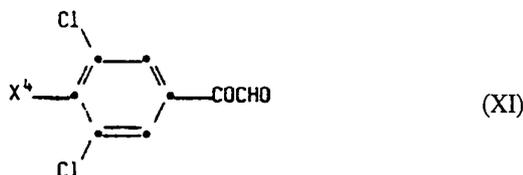
(worin  $\text{R}^9$  ein Wasserstoffatom oder eine durch katalytische Hydrierung darin umwandelbare Gruppe bedeutet) hergestellt werden. Die Reaktion kann in einem kalten oder heißen Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, tert-Butylmethylether, Dioxan, Chloroform, Dichlormethan, Dimethylformamid, Acetonitril, einem Keton, wie Butanon oder Methylisobutylketon, oder einem Ester, wie Ethylacetat, vorzugsweise in Anwesenheit einer Base, wie Diisopropylethylamin, Natriumcarbonat, oder einem anderen Mittel zum Fangen der Säure, wie Propylenoxid, durchgeführt werden.

Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (VI), worin  $X^1$  eine Gruppe  $\text{>C=O}$  bedeutet, können zu dem entsprechenden Zwischenprodukt, worin  $X^1$  eine Gruppe  $\text{-CH(OH)-}$  bedeutet, unter Verwendung beispielsweise

eines Metallhydrids, wie Natriumborhydrid, in einem Lösungsmittel, zum Beispiel Ethanol, Methanol und/oder Tetrahydrofuran, reduziert werden.

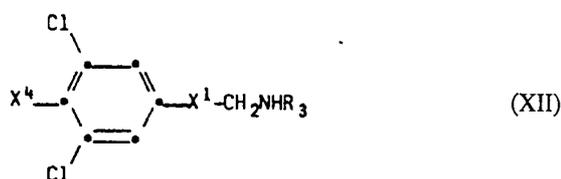
Die Zwischenprodukte der Formel (X), insbesondere diejenigen, in denen  $R^1$  und  $R^2$  beide Wasserstoffatome bedeuten, und ihre Säureadditionssalze sind neue Verbindungen.

Zwischenprodukte der Formel (VI), worin  $X^2$  die Gruppe  $-CH=N-$  bedeutet, können durch Umsetzung eines Glyoxalderivats der Formel



(worin  $X^4$  die in Formel (VI) gegebene Bedeutung besitzt) mit einem Amin der Formel (X) (worin  $R^9$  ein Wasserstoffatom bedeutet) in einem Lösungsmittel, wie Benzol, Tetrahydrofuran, oder einem Alkohol, wie Ethanol, bei Temperaturen bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels hergestellt werden.

Zwischenprodukte der Formel (VI), worin  $X^3$  für  $-COX-$  steht, können durch Acylierung einesamins der Formel

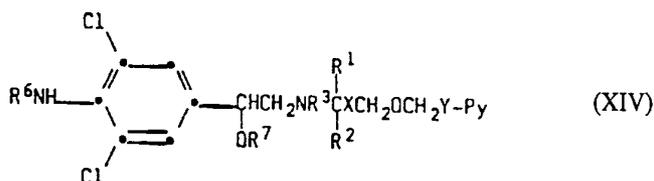


(worin  $X^1$  und  $X^4$  die zuvor gegebenen Definitionen besitzen und  $R^3$  ein Wasserstoffatom bedeutet) unter Verwendung eines aktivierten Derivats einer Säure der Formel



hergestellt werden. Geeignete aktivierte Derivate sind das Imidazolid, das durch Umsetzung der Säure (XIII) mit 1,1'-Carbonyldiimidazol gebildet worden ist. Die Acylierung kann in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, durchgeführt werden.

Zwischenprodukte der Formel (VIII) können aus Verbindungen der Formel



(worin  $R^6$  wie oben definiert ist und  $R^3$  und  $R^7$  beide Wasserstoffatome bedeuten) durch Umsetzung mit 1,1'-Carbonyldiimidazol oder 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol hergestellt werden.

Die Amine der allgemeinen Formel (X), worin  $R^9$  eine Gruppe bedeutet, die in Wasserstoff überführbar ist, und  $R^1$  und  $R^2$  beide Wasserstoffatome sind, können durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III), worin  $R^2$  ein Wasserstoffatom bedeutet, mit einem Amin  $R^9NH_2$  hergestellt werden. Die Reaktion kann in Abwesenheit oder Anwesenheit eines Lösungsmittels, wie eines Ketons, beispielsweise Butanon oder Methylisobutylketon, eines Ethers, beispielsweise Tetrahydrofuran, oder eines substituierten Amids, beispielsweise Dimethylformamid, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, wie Natriumcarbonat, oder eines organischen Amins, beispielsweise Triethylamin oder N,N-Diisopropylethylamin, bei Temperaturen zwischen  $0^\circ C$  und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden. Wenn die Reaktion in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt wird, können die beiden Reaktionsteilnehmer auf eine Temperatur bis zu beispielsweise  $150^\circ C$  erhitzt werden.

Gewünschtenfalls kann man durch nachfolgende Umsetzung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Metallkatalysators, wie Palladium, in einem Lösungsmittel, wie einem Alkohol, zum Beispiel Ethanol, eine Verbindung der Formel (X) herstellen, worin R<sup>9</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet.

Die Zwischenprodukte der Formeln (II), (IX), (XI) und (XII) sind entweder bekannte Verbindungen oder können nach Verfahren, die analog zu denen für die Herstellung bekannter Verbindungen sind, hergestellt werden.

Geeignete Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten der Formeln (III), (IV), (X) und (XIII) werden in den GB-PS 2 140 800A, 2 159 151A und 2 165 542A und in den folgenden Beispielen beschrieben.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Die Temperaturen sind in °C angegeben. „Getrocknet“ bedeutet Trocknen unter Verwendung von Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat, sofern nichts anderes angegeben ist. Die Dünnschichtchromatographie (DLC) wird unter Verwendung von SiO<sub>2</sub> und die Flash-Säulenchromatographie (FSC) unter Verwendung von Silica (Merck 9385) durchgeführt, wobei, wenn nichts anderes angegeben, die folgenden Lösungsmittelsysteme verwendet werden:

- A Toluol : Ethanol : 0,88 Ammoniak;
- B Hexan : Ethylacetat : Triethylamin;
- C Toluol : Ethanol : Triethylamin.

Die folgenden Abkürzungen werden verwendet:

- THF Tetrahydrofuran;
- DMF Dimethylformamid;
- BTPC Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid;
- DEA N,N-Diisopropylethylamin;
- DMSO Dimethylsulfoxid;
- TAB Tetra-n-butylammoniumbisulfat.

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

Das Zwischenprodukt 2 ist 4-Amino- $\alpha$ -(aminomethyl)-3,5-dichlorbenzylmethanol.

#### Zwischenprodukt 3

##### N-[6-[[3-(2-Pyridinyl)-2-propinyl]oxy]hexyl]benzylmethanamin

Ein Gemisch aus 2-Brompyridin (2,0 g), N-[6-[(2-Propinyl)oxy]hexyl]benzylmethanamin (3,2 g), BTPC (0,07 g), Kupfer(I)jodid (0,007 g) und Diethylamin (20 ml) wird 18 Stunden unter Stickstoff gerührt, mit wässrigem Natriumbicarbonat (1M, 50 ml) behandelt und mit Diethylether (2 x 100 ml) extrahiert. Der getrocknete Extrakt wird verdampft, und der Rückstand wird durch FSC-Eluierung mit Diethylether gereinigt, wobei man die Titelverbindung als gelbes Öl (3,0 g) erhält, DSC (Diethylether) R<sub>f</sub> 0,05.

#### Zwischenprodukt 4

##### 2-[2-[[6-Bromhexyl]oxy]ethyl]pyridin

Ein Gemisch aus 2-Pyridinethanol (5 g), 1,6-Dibromhexan (20 ml), 50 % (G/V) Natriumhydroxid (20 ml) und TAB (500 mg) wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (100 ml) wird zugegeben, und das Gemisch wird mit Ether (2 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem Öl konzentriert, welches durch FSC unter Eluierung mit Hexan→Hexan-Ether (1 : 1) gereinigt wird, wobei man die Titelverbindung als farbloses Öl (6,6 g) erhält, DSC (Hexan-Ether 1 : 1) R<sub>f</sub> 0,19.

Die Zwischenprodukte 5 bis 14 werden auf ähnliche Weise aus dem geeigneten Alkohol und der geeigneten Bromverbindung hergestellt:

#### Zwischenprodukt 5

##### 3-[3-[[6-Bromhexyl]oxy]propyl]pyridin

als gelbes Öl (11,0 g), DSC (Hexan-Ether 1 : 1) R<sub>f</sub> 0,16, aus 3-Pyridin-propanol (10 g) und 1,6-Dibromhexan (40 ml) bei einer Reaktionszeit von 3 Stunden.

#### Zwischenprodukt 6

##### (Z)-2-[4-[[6-Bromhexyl]oxy]-1-butenyl]-3-(phenylmethoxy)-pyridin

aus (E/Z)-4-[3-(Phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-3-buten-1-ol (2,74 g) und 1,6-Dibromhexan (10,03 g) mit einer

Reaktionszeit von 18 Stunden und unter Verwendung von Ethylacetat für die Extraktion. FSC unter Eluierung mit Cyclohexan-Ethylacetat (100 : 0 → 95 : 5) ergibt die Titelverbindung als gelbes Öl (1,74 g), DSC (Ethylacetat-Cyclohexan 5 : 95)  $R_f$  0,17.

5 Zwischenprodukt 7

2-[2-[(6-Bromhexyl)oxy]ethyl]-6-methylpyridin

aus 6-Methyl-2-pyridinethanol (5 g) und 1,6-Dibromhexan (26 g), Rühren des Reaktionsgemisches während 18 Stunden unter Stickstoff und unter Verwendung von Ethylacetat für die Extraktion. FSC-Eluierung mit Cyclohexan → Cyclohexan-Ethylacetat (92 : 8) ergibt die Titelverbindung als gelbes Öl (9 g), DSC (System A 80 : 20 : 1)  $R_f$  0,6.

Zwischenprodukt 8

2-[3-[(2-Propinyl)oxy]propyl]pyridin

aus 2-Pyridinpropanol (13,7 g) und Propargylbromid (80 %ige Lösung in Toluol, 12 ml) mit einer Reaktionszeit von 2 Stunden. FSC-Eluierung mit Hexan-Ether (1 : 1) ergibt die Titelverbindung als orangefarbenes Öl (9,0 g), DSC (System B 80 : 20 : 1)  $R_f$  0,15.

Zwischenprodukt 9

4-[3-[(6-Bromhexyl)oxy]propyl]pyridin

aus 4-Pyridinpropanol (2,0 g) und 1,6-Dibromhexan (8 ml) mit einer Reaktionszeit von 30 Minuten. FSC-Eluierung mit Hexan → Ether ergibt die Titelverbindung als farbloses Öl (1,1 g), DSC (Ether)  $R_f$  0,45.

Zwischenprodukt 10

2-[3-[(5-Brompentyl)oxy]propyl]pyridin

aus 2-Pyridinpropanol (5 g) und 1,5-Dibrompentan (24,83 g), Rühren des Reaktionsgemisches unter Stickstoff während 5 Stunden und unter Verwendung von Ethylacetat für die Extraktion. FSC-Eluierung mit Cyclohexan → Cyclohexan-Ethylacetat (9 : 1) ergibt die Titelverbindung als gelbes Öl (5,5 g), DSC (Cyclohexan-Ethylacetat 9 : 1)  $R_f$  0,15.

30 Zwischenprodukt 11

2-[4-[(6-Bromhexyl)oxy]butyl]pyridin

aus 2-Pyridinbutanol (3,96 g) und 1,6-Dibromhexan (15 ml) mit einer Reaktionszeit von 4 Stunden. FSC-Eluierung mit Hexan → Ether ergibt die Titelverbindung als hellgelbes Öl (3,7 g), DSC (Hexan-Diethylether 1 : 1)  $R_f$  0,22.

35 Zwischenprodukt 12

2-[2-[(5-Brompentyl)oxy]ethyl]pyridin

aus 2-Pyridinethanol (5,0 g) und 1,5-Dibrompentan (16,6 ml) mit einer Reaktionszeit von 4 Stunden. FSC-Eluierung mit Hexan-Diethylether (1 : 0 → 1 : 1) ergibt die Titelverbindung als farbloses Öl (6,15 g), DSC (Ether-Hexan 1 : 1)  $R_f$  0,19.

40

Zwischenprodukt 13

2-[3-[(6-Bromhexyl)oxy]propyl]-5-brompyridin

aus 3-(5-Brom-2-pyridinyl)propanol (2 g) und 1,6-Dibromhexan (6,77 g) mit einer Reaktionszeit von 3 Stunden. FSC-Eluierung mit Hexan → Hexan : Ether (100 : 0 → 90 : 10) ergibt die Titelverbindung als gelbes Öl (2,4 g), DSC (Hexan : Ether 9 : 1)  $R_f$  0,08.

45

Zwischenprodukt 14

2-[2-[(4-Brombutyl)oxy]ethyl]pyridin

aus 2-Pyridinethanol (5,0 g) und 1,4-Dibrombutan (26,29 g) mit einer Reaktionszeit von 4 Stunden. FSC-Eluierung mit Ether-Hexan (1 : 1) ergibt die Titelverbindung als hellgelbes Öl (6,4 g), DSC (Ether-Hexan 1 : 1)  $R_f$  0,37.

50

Zwischenprodukt 15

N-[6-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]hexyl]benzylmethanamin

2-[2-[(6-Bromhexyl)oxy]ethyl]pyridin (6,3 g) wird bei 140 °C unter Stickstoff zu Benzylamin (20 ml) zugegeben. Nach 1 Stunde bei 140 °C wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und zwischen 2M Natriumhydroxid (100 ml) und Ether (100 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wird mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem gelben Öl konzentriert. Das überschüssige Benzylamin wird durch Destillation unter verringertem Druck

55

entfernt, wobei die Titelverbindung als gelbes Öl (6,8 g), DSC (System A 80 : 20 : 2)  $R_f$  0,44 zurückbleibt.

Die Zwischenprodukte 16 bis 22 werden auf ähnliche Weise durch Behandlung der geeigneten Bromverbindung mit Benzylamin hergestellt:

Zwischenprodukt 16

N-[6-[3-(3-Pyridinyl)propoxy]hexyl]benzomethanamin

als gelbes Öl (7,5 g), DSC (System A 80 : 20 : 2)  $R_f$  0,41, aus 3-[3-[(6-Bromhexyl)oxy]propyl]pyridin (7,6 g) und Benzylamin (24 ml).

Zwischenprodukt 17

N-[6-[4-(3-Hydroxy-2-pyridinyl)butoxy]hexyl]benzomethanamin

aus 2-[4-[(6-Bromhexyl)oxy]butyl]-3-hydroxypyridin (1 g) und Benzylamin (3 ml), Aufteilung des Reaktionsgemisches nach 4 Stunden zwischen 8 %igem Natriumbicarbonat (10 ml) und Ethylacetat (10 ml). Das Endprodukt wird durch FSC und Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) gereinigt, wobei man die Titelverbindung als gelbes Öl (0,8 g) erhält, DSC (System C 95 : 5 : 1)  $R_f$  0,25.

Zwischenprodukt 18

N-[6-[2-(6-Methyl-2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]benzomethanamin

aus 2-[2-[(6-Bromhexyl)oxy]ethyl]-6-methylpyridin (5 g) und Benzylamin (15 ml), Aufteilen des Reaktionsgemisches zwischen 8 %igem Natriumbicarbonat (50 ml) und Ethylacetat (50 ml). Das Endprodukt wird durch FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) gereinigt, wobei man die Titelverbindung als schwach gelbes Öl (3,7 g) erhält, DSC (System C 95 : 5 : 1)  $R_f$  0,32.

Zwischenprodukt 19

N-[6-[3-(4-pyridinyl)propoxy]hexyl]benzomethanamin

aus 4-[3-[(6-Bromhexyl)oxy]propyl]pyridin (1,1 g) und Benzylamin (4 ml), Verteilen des Reaktionsgemisches nach 30 Minuten zwischen 8 %igem Natriumbicarbonat (15 ml) und Ethylacetat (20 ml). Das Endprodukt wird durch FSC unter Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung als gelbes Öl (1,0 g) erhält, DSC (System C 90 : 10 : 1)  $R_f$  0,22.

Zwischenprodukt 20

N-[5-[3-(2-Pyridinyl)propoxy]pentyl]benzomethanamin

aus 2-[3-[(5-Brompentyl)oxy]propyl]pyridin (6 g) und Benzylamin (18 ml), Verteilen des Reaktionsgemisches zwischen 8 %igem Natriumbicarbonat (50 ml) und Ethylacetat (50 ml). Das Endprodukt wird durch FSC unter Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung als gelbes Öl (6 g) erhält, DSC (System A 80 : 20 : 2)  $R_f$  0,6.

Zwischenprodukt 21

N-[6-[4-(2-Pyridinyl)butoxy]hexyl]benzomethanamin

aus 2-[4-[(6-Bromhexyl)oxy]butyl]pyridin (3,2 g) und Benzylamin (10 ml), Aufteilen des Reaktionsgemisches zwischen 8 %igem Natriumbicarbonat (50 ml) und Ether (50 ml). Das Endprodukt wird durch FSC und Eluieren mit dem System C (95 : 5 : 1) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung als schwach gelbes Öl (2,1 g) erhält, DSC (System A 80 : 20 : 2)  $R_f$  0,50.

Zwischenprodukt 22

N-[5-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]pentyl]benzomethanamin

aus 2-[2-[(5-Brompentyl)oxy]ethyl]pyridin (6,04 g) und Benzylamin (33 ml). Nach 1 Stunde bei 130 °C wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und zwischen Ethylacetat (400 ml) und 8 %igem wäßrigen Natriumbicarbonat (250 ml) aufgeteilt. Das Endprodukt wird durch FSC und Eluierung mit Ethylacetat-Triethylamin (100 : 1) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung als schwach gelbes Öl (4,18 g), DSC (Ethylacetat + wenige Tropfen Triethylamin)  $R_f$  0,14, erhält.

Zwischenprodukt 23

4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[phenylmethyl][6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzomethanol

Eine Lösung aus Zwischenprodukt 1 (1,0 g), N-[6-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]hexyl]benzomethanamin (1,01 g) und DEA (460 mg) in THF (10 ml) wird 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der entstehende Niederschlag

wird durch Filtration entfernt, das Lösungsmittel wird verdampft, und der Rückstand wird in Methanol (10 ml) in einem Eisbad gekühlt und portionsweise mit Natriumborhydrid (300 mg) unter Stickstoff behandelt. Nach 30 Minuten wird die Lösung auf Raumtemperatur gebracht, weitere 30 Minuten gerührt und dann im Vakuum zu einem schwach gelben Schaum konzentriert. Der Schaum wird zwischen Wasser (25 ml) und Ethylacetat (25 ml) verteilt, und die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem gelben Öl konzentriert, welches durch FSC-Eluieren mit dem System B (50 : 50 : 1) gereinigt wird, wodurch man die Titelverbindung als schwach gelbes Öl (1,15 g) erhält, DSC (System B 50 : 50 : 1) R<sub>f</sub> 0,26.

Die Zwischenprodukte 24 bis 32 werden auf ähnliche Weise aus dem Zwischenprodukt 1 und dem geeigneten Amin und anschließender Reduktion mit Natriumborhydrid hergestellt.

#### Zwischenprodukt 24

(Z)-4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[phenylmethyl]6-[[3-(2-pyridinyl)-2-propenyl]oxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol

aus dem Zwischenprodukt 1 (0,6 g) und N-[6-[[3-(2-Pyridinyl)prop-2-ynyl]oxy]hexyl]benzolmethanamin (0,68 g) mit Reaktionszeiten von 16 Stunden für beide Stufen und unter Verwendung von Methanol (20 ml) und THF (5 ml) als Lösungsmittel für die Reduktion. FSC-Eluierung mit Cyclohexan-Diethylether (1 : 1) ergibt die Titelverbindung als schwach gelbes Öl (0,7 g), DSC (Diethylether) R<sub>f</sub> 0,5.

#### Zwischenprodukt 25

4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[phenylmethyl]6-[3-(3-Pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol

aus dem Zwischenprodukt 1 (1,5 g) und N-[6-[3-(3-Pyridinyl)propoxy]hexyl]benzolmethanamin (1,73 g) mit Reaktionszeiten von über Nacht bis 2 Stunden für die beiden Stufen. FSC-Eluierung mit dem System B (66 : 33 : 1  $\rightarrow$  50 : 50 : 1) ergibt die Titelverbindung als schwach gelbes Öl (1,5 g), DSC (System B 50 : 50 : 1) R<sub>f</sub> 0,28.

#### Zwischenprodukt 26

4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[6-[4-(3-hydroxy-2-pyridinyl)butoxy]hexyl](phenylmethyl)amino]methyl]benzolmethanol

aus dem Zwischenprodukt 1 (0,6 g) und N-[6-[4-(3-Hydroxy-2-pyridinyl)butoxy]hexyl]benzolmethanamin (0,7 g) mit Reaktionszeiten von 18 Stunden und 2,5 Stunden für die beiden Stufen. FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) ergibt die Titelverbindung als braunes Öl (0,6 g), DSC (System A 80 : 20 : 1) R<sub>f</sub> 0,25.

#### Zwischenprodukt 27

4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[6-[2-(6-methyl-2-pyridinyl)ethoxy]hexyl](phenylmethyl)amino]methyl]benzolmethanol

aus dem Zwischenprodukt 1 (1,5 g) und N-[6-[2-(6-Methyl-2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]benzolmethanamin (1,6 g) mit Reaktionszeiten von über Nacht und 2 Stunden für die beiden Stufen. FSC-Eluierung mit dem System C (92 : 8 : 1) ergibt die Titelverbindung als schwach gelbes Öl (1,7 g), DSC (System C 92 : 8 : 1) R<sub>f</sub> 0,17.

#### Zwischenprodukt 28

4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[phenylmethyl]6-[3-(4-pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol

aus dem Zwischenprodukt 1 (870 mg) und N-[6-[3-(4-Pyridinyl)propoxy]hexyl]benzolmethanamin (1,0 g) mit Reaktionszeiten von 3 Stunden und 2 Stunden für die beiden Stufen. FSC-Eluierung mit dem System B (60 : 40 : 1) ergibt die Titelverbindung als gelbes Öl (700 mg), DSC (System B 80 : 20 : 1) R<sub>f</sub> 0,04.

#### Zwischenprodukt 29

4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[phenylmethyl]6-[4-(2-pyridinyl)butoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol

aus dem Zwischenprodukt 1 (1,75 g) und N-[6-[4-(2-Pyridinyl)butoxy]hexyl]benzolmethanamin (2,1 g) mit Reaktionszeiten von über Nacht und 2 Stunden für die beiden Stufen. FSC-Eluierung mit dem System B (60 : 40 : 1  $\rightarrow$  50 : 50 : 1) ergibt die Titelverbindung als gelbes Öl (2,7 g), DSC (System B 50 : 50 : 1) R<sub>f</sub> 0,36.

#### Zwischenprodukt 30

4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[phenylmethyl]5-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]pentyl]amino]methyl]benzolmethanol

aus dem Zwischenprodukt 1 (2,0 g) und N-[5-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]pentyl]benzolmethanamin (2,11 g) mit Reaktionszeiten von 24 Stunden und 3 Stunden für die beiden Stufen. FSC-Eluierung mit Diethylether-Hexan (3 : 2  $\rightarrow$  4 : 2) ergibt die Titelverbindung als gelbes Öl (2,74 g), DSC (System C 95 : 5 : 1) R<sub>f</sub> 0,27.

Zwischenprodukt 314-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[phenylmethyl][6-[2-(3-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolphosphonol

aus dem Zwischenprodukt 1 (2,98 g) und N-[6-[2-(3-Pyridinyl)ethoxy]hexyl]benzolphosphonolamin (3 g) mit Reaktionszeiten von über Nacht und 3 Stunden für die beiden Stufen. FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) ergibt die Titelverbindung als hellbraunes Öl (3 g), DSC (System C 95 : 5 : 1)  $R_f$  0,2.

Zwischenprodukt 324-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[phenylmethyl][5-[3-(2-pyridinyl)propoxy]pentyl]amino]methyl]benzolphosphonol

aus dem Zwischenprodukt 1 (2 g) und N-[5-[3-(2-pyridinyl)propoxy]pentyl]benzolphosphonolamin (2,2 g) mit Reaktionszeiten von über Nacht und 18 Stunden für die beiden Stufen. FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) ergibt die Titelverbindung als braunes Öl (2,3 g), DSC (System C 95 : 5 : 1)  $R_f$  0,15.

Zwischenprodukt 33(E,Z)-4-[3-(Phenylmethoxy)-2-pyridinyl]-3-buten-1-ol

Ein Gemisch aus 3-(Phenylmethoxy)pyridin-2-carboxaldehyd (3,9 g), (3-Hydroxypropyl)triphenylphosphoniumbromid (8,38 g) und Kaliumcarbonat (3,3 g) in Dioxan (30 ml), welches Wasser (0,27 ml) enthält, wird 18 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das gekühlte Gemisch wird mit Ether verdünnt, filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird durch FSC-Eluierung mit Ether-Hexan (3 : 2)  $\rightarrow$  Ether gereinigt, wodurch man die Titelverbindung als gelbes Öl (3,5 g) erhält, DSC (Ether)  $R_f$  0,23.

Zwischenprodukt 342-[4-[(6-Bromhexyl)oxy]butyl]-3-hydroxypyridin

(Z)-2-[4-[(6-Bromhexyl)oxy]-1-butenyl]-3-(phenylmethoxy)pyridin (1,5 g) wird über vorreduziertem 10 %igem Palladiumoxid auf Kohle (50 %ige wäßrige Paste, 300 mg) in Ethanol (15 ml) hydriert. Der Katalysator wird durch Hyflo abfiltriert, und das Lösungsmittel wird verdampft, wodurch man die Titelverbindung als gelbes Öl (1,18 g) erhält.

Analyse:	Gefunden:	C 54,51	H 7,41	N 4,3	Br 23,83
$C_{15}H_{14}BrNO_2$	Berechn.:	C 54,55	H 7,32	N 4,24	Br 24,19 %

Zwischenprodukt 356-[3-(2-Pyridinyl)propoxy]hex-4-in-1-ol

n-Butyllithium (1,57M in Hexan, 35 ml) wird zu einer gerührten Lösung von 2-[3-[(2-Propinyl)oxy]propyl]pyridin (9,0 g) in trockenem THF (60 ml) bei -78 °C unter Stickstoff zugegeben. Bortrifluoridetherat (6,8 ml) wird zugegeben, und das Gemisch wird 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Oxetan (10 ml) wird zugegeben, und nach 2 Stunden bei -78 °C wird das Gemisch mit mehr Oxetan (10 ml) behandelt. Das dunkle Gemisch kann sich auf 0 °C erwärmen, gesättigtes Ammoniumchlorid (100 ml) wird zugegeben, und das Gemisch wird mit Ethylacetat (2 x 50 ml) extrahiert. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem dunklen Öl konzentriert, welches durch FSC-Eluierung mit Ether gereinigt wird, wodurch man die Titelverbindung als orangefarbenes Öl (5,1 g) erhält, DSC (Ethylacetat-Triethylamin 99 : 1)  $R_f$  0,35.

Zwischenprodukt 362-[3-[(6-Brom-2-hexinyl)oxy]propyl]pyridin

Triphenylphosphin (2,89 g) in Dichlormethan (20 ml) wird tropfenweise zu einer Lösung aus 6-[3-(2-Pyridinyl)propoxy]-4-hexin-1-ol (2,33 g) und Tetrabromkohlenstoff (3,65 g) in Dichlormethan (30 ml), welches in einem Eisbad gekühlt wird, gegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft, und der Rückstand wird durch FSC-Eluierung mit Hexan-Ether (1 : 1) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung als orangefarbenes Öl (2,0 g) erhält, DSC (Hexan-Ether 1 : 1)  $R_f$  0,2.

Zwischenprodukt 37N-[6-[2-(3-Pyridinyl)ethoxy]hexyl]benzolphosphonolamin

Ein Gemisch aus 3-Pyridinethanol (4 g), 1,6-Dibromhexan (27,78 g), TAB (0,5 g) und 2N Natriumhydroxid (50 ml) wird 3 Stunden lang heftig gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser (75 ml) verdünnt, mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte werden mit Salzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das entstehende Öl wird durch FSC-Eluierung mit Hexan  $\rightarrow$  Hexan-Ethylacetat (19 : 1) gereinigt, wobei man 3-[2-[(6-Bromhexyl)oxy]ethyl]pyridin (6 g) erhält. Eine Lösung dieser Bromverbindung (5 g) und Benzylamin (15 ml) wird eine Stunde lang unter Stickstoff bei 140 °C gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch

wird zwischen Natriumbicarbonat (150 ml) und Ethylacetat (50 ml) verteilt. Die organische Schicht wird mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei man ein gelbes Öl erhält. Das überschüssige Benzylamin wird durch Destillation entfernt, und das entstehende Öl wird durch FSC-Eluieren mit dem System C (95 : 5 : 1) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung als gelbes Öl (4 g) erhält, DSC (System A 80 : 20 : 1)  $R_f$  0,5.

#### Zwischenprodukt 38

##### 3-(5-Brom-2-pyridinyl)-2-propin-1-ol

Kupfer(I)-Jodid (10 mg) wird zu einer Lösung aus 2,5-Dibrompyridin (4,74 g), Propargylalkohol (1,34 g) und BTPC (75 mg) in Diethylamin (50 ml) gegeben, und das Gemisch wird über Nacht (18 Stunden) unter Stickstoff gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird mit 8 %igem Natriumbicarbonat (50 ml) behandelt und mit Dichlormethan (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet und eingedampft, und der zurückbleibende Semifeststoff wird durch FSC gereinigt. Eluierung mit Ether ergibt die Titelverbindung (3,43 g) als rehbraune Kristalle, Fp. 121-122 °C.

#### Zwischenprodukt 39

##### 5-Brom-2-pyridinpropanol

Zu einer Suspension aus 3-(5-Brom-2-pyridinyl)-2-propin-1-ol (0,5 g) und Dikaliumazadicarboxylat (3,66 g) in Pyridin (40 ml) gibt man Essigsäure (2 ml), und das Gemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei weitere Zugaben von Essigsäure nach 2 Stunden (0,16 ml) und 17 Stunden (2,16 ml) erfolgen. Nachdem die Reduktion teilweise bis zur Beendigung gegangen ist, werden weiter Dikaliumazadicarboxylat (3,2 g) und Essigsäure (1,86 ml) zugegeben, und es wird weitere 17 Stunden gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser (15 ml) abgeschreckt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Toluol (15 ml) erneut eingedampft, und der Rückstand wird zwischen 8 %iger Natriumbicarbonatlösung (60 ml) und Ethylacetat (60 ml) geteilt, und die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird durch FSC unter Verwendung von Ether und Ether-Methanol (5 %) gereinigt, wobei das eluierte Material die Titelverbindung als gelbes Öl (0,42 g) ergibt.

Analyse:	Gefunden:	C 44,4	H 4,9	N 6,3
$C_8H_{10}BrNO$	Berechnet:	C 44,5	H 4,7	N 6,5 %.

#### Zwischenprodukt 40

##### 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[[3-(3-methoxy-2-Pyridinyl)-2-propinyl]oxy]hexyl]l(phenylmethyl)amino]methyl]benzolmethanol

Eine Lösung aus 2-Brom-3-methoxypyridin (2 g), 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[[3-(3-methoxy-2-Pyridinyl)-2-propinyl]oxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol (5,74 g), BTPC (150 mg), Kupfer(I)-Jodid (15 mg) in Diethylamin (20 ml) und THF (10 ml) wird über Nacht unter Stickstoff gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, wobei man ein braunes Öl erhält, das durch FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) gereinigt wird, wodurch man die Titelverbindung als braunes Öl (4,6 g) erhält, DSC (System A 80 : 20 : 1)  $R_f$  0,6.

#### Zwischenprodukt 41

##### 7-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]-2-heptanon

Ein Gemisch aus 2-[2-[(4-Brombutyl)oxy]ethyl]pyridin (6,2 g), 2,4-Pentandion (3,61 g), Kaliumcarbonat (4,75 g) und Kaliumjodid (3,95 g) in Ethanol (125 ml) wird gerührt und über Nacht am Rückfluß erhitzt. Die Feststoffe werden durch Filtration entfernt, und das Filtrat wird eingedampft, wobei ein dunkelbrauner Semifeststoff zurückbleibt. Zugabe von Ether (200 ml) und Filtration des Feststoffs ergeben eine braune Lösung, die eingedampft wird, wobei man ein braunes Öl (4,71 g) erhält. Reinigung durch FSC-Eluierung mit Ether-Hexan (1 : 1  $\rightarrow$  3 : 1) ergibt die Titelverbindung als schwach gelbes Öl (1,93 g).

Analyse:	Gefunden:	C 71,11	H 9,03	N 5,98
$C_{14}H_{21}NO_2$	Berechnet:	C 71,45	H 9,00	N 5,95 %.

#### Zwischenprodukt 42

##### 6-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]hexanol

Ein Gemisch aus 2-[2-[(6-Bromhexyl)oxy]ethyl]pyridin (9,0 g), Natriumacetat trihydrat (34,24 g), Trioctylpropylammoniumchlorid (1,9 g) und Wasser (25 ml) wird 2 Stunden am Rückfluß gerührt. 2N Natriumhydroxidlösung (50 ml) und Ethanol (50 ml) werden zu dem abgekühlten Gemisch zugegeben, welches weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wird. Das Ethanol wird im Vakuum verdampft, und der Rückstand wird mit Salzlösung

(150 ml) verdünnt und mit Ether extrahiert (2 x 100 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden nacheinander mit Wasser (150 ml), Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft, wodurch man ein gelbes Öl erhält. Reinigung durch FSC, Eluierung mit Ether ergibt die Titelverbindung als farbloses Öl (4,94 g), DSC (Ether)  $R_f$  0,31.

5

Zwischenprodukt 436-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]hexanal

Eine Lösung aus 6-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]hexanol (1,0 g) in Dichlormethan (8 ml) wird während 15 Minuten tropfenweise zu einer gerührten Suspension aus Pyridiniumchlorchromat (1,83 g) und Silica (Merck 7734, 2,9 g) in Dichlormethan (30 ml) gegeben. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 4 Stunden unter Stickstoff gerührt, mit Ether (100 ml) verdünnt und durch Silica (Merck 9385, 200 ml) filtriert, mit Dichlormethan und anschließend mit Methanol eluiert, wodurch man ein braunes Öl erhält. Reinigung durch FSC-Eluierung mit Ether ergibt die Titelverbindung als gelbes Öl (0,49 g), DSC (System A 40 : 10 : 1)  $R_f$  0,42.

10

15

Zwischenprodukt 446-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]hexansäure

Eine Lösung aus 6-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]hexanol (1,0 g) und Pyridiniumdichromat (5,90 g) in DMF (12 ml) wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit Ether (2 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser (100 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei man ein farbloses Öl erhält. Die ursprünglichen wäßrigen Waschlösungen werden vereinigt und mit Dichlormethan (2 x 150 ml) reextrahiert, mit Wasser (100 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei man ein braunes Öl erhält. Die ursprünglichen wäßrigen Waschlösungen werden dann unter Verwendung von Phosphatpuffer auf pH 6,5 gepuffert und festes NaCl zugegeben. Die gesättigte Lösung wird mit Dichlormethan (2 x 100 ml) extrahiert, mit Wasser (100 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei man ein braunes Öl erhält. Die drei Öle werden vereinigt und durch FSC-Eluierung mit Hexan-Ether (1 : 1) und anschließend mit Methanol gereinigt, wodurch man ein gelbes Öl erhält, welches in Dichlormethan (50 ml) gelöst und filtriert wird. Das Filtrat wird im Vakuum verdampft, wobei man die Titelverbindung als grünes Öl (0,55 g) erhält, DSC (System A 40 : 10 : 1)  $R_f$  0,6.

20

25

30

Zwischenprodukt 45N-[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexanamid

1',1-Carbonyldiimidazol (0,41 g) wird portionsweise zu einem Gemisch aus 6-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]hexansäure (0,5 g) in Acetonitril (30 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden gerührt, dann wird eine Suspension des Zwischenprodukts 2 (0,46 g) in Acetonitril (10 ml) bei Raumtemperatur tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird 2,5 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft, und der Rückstand wird durch FSC-Eluierung mit Toluol-Ethanol-Triethylamin-0,88 Ammoniak (95 : 5 : 1 : 0 → 40 : 10 : 0 : 1) gereinigt, wobei man die Titelverbindung als farbloses Öl (0,23 g) erhält, DSC (System A 40 : 10 : 1)  $R_f$  0,39.

35

40

Zwischenprodukt 46 $\alpha$ -[[Acetyl[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]-4-amino-3,5-dichlorbenzolmethanolacetat (Ester)

Essigsäureanhydrid (132 mg) in Pyridin (2 ml) wird tropfenweise zu einer Lösung von 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol (250 mg) in Pyridin (2 ml) zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff über Nacht gerührt, und weiteres Essigsäureanhydrid (66 mg) in Pyridin wird zugegeben. Nach weiterem 12stündigem Rühren wird die Lösung im Vakuum eingedampft, wobei man ein Öl erhält, welches zwischen Wasser (5 ml) und Ether (5 ml) verteilt wird. Die wäßrige Schicht wird mit Ether (5 ml) reextrahiert, und die vereinigten organischen Schichten werden getrocknet und konzentriert, wodurch man die Titelverbindung als klares Öl (190 mg) erhält, DSC (System A 80 : 20 : 1)  $R_f$  0,5.

45

50

Zwischenprodukt 476-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]hexanamin

Eine Lösung von N-[6-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]hexyl]benzolmethanamin (2,00 g) in Ethanol (10 ml) wird zu einer vorhydrierten Suspension von 10 %igem Palladium auf Kohlenstoff (50 %ige Paste, 800 mg) in Ethanol (120 ml) gegeben und bei Raumtemperatur und -druck hydriert. Der Katalysator wird durch Hyflo abfiltriert, und das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft. Das verbleibende Öl wird durch FSC-Eluierung mit dem System A (39 : 10 : 1 → 32 : 17 : 1) gereinigt, wobei man die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit (0,99 g) erhält, DSC (System A 39 : 10 : 1)  $R_f$  0,16.

55

Zwischenprodukt 481-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]ethanon

Ein Gemisch aus dem Zwischenprodukt 1 (0,51 g), 6-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]hexanamin (0,40 g), DEA (0,36 ml) und THF (10 ml) wird 5 Stunden stehen gelassen. Das Gemisch wird filtriert und im Vakuum eingedampft. Der zurückbleibende Gummi wird durch FSC-Eluierung mit Toluol-Ethanol (9 : 1) gereinigt, wodurch man die Titelverbindung als gelben Gummi (0,45 g) erhält, DSC (Toluol : Ethanol 9 : 1)  $R_f$  0,45.

Zwischenprodukt 495-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-3-[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]-2-oxazolidinon

Eine Lösung aus der Verbindung von Beispiel 3 (100 mg) und 1,1'-Carbonyldiimidazol (38 mg) in trockenem THF (20 ml) wird 5 Stunden unter Stickstoff erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft, und der Rückstand wird durch FSC-Eluierung mit Ethylacetat gereinigt, wobei man die Titelverbindung als schwach gelbes Öl (95 mg) erhält, DSC (Ethylacetat)  $R_f$  0,42.

Zwischenprodukt 502-[2-[(6-Bromhexyl)oxy]ethyl]pyridin-N-oxid

m-Chlorperbenzoesäure (1,13 g) wird in einem Teil zu einer Lösung von 2-[2-[(6-Bromhexyl)oxy]ethyl]pyridin (1,0 g) in Dichlormethan (50 ml) gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit 10 %iger G/V-Natriumsulfidlösung (50 ml) abgeschreckt und die organische Schicht mit 8 %iger Natriumbicarbonatlösung (50 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird getrocknet und eingedampft, wobei die Titelverbindung als schwach gelbes Öl (980 mg) zurückbleibt und ohne weitere Reinigung verwendet wird. Ein Teil (100 mg) wird durch FSC-Eluierung mit dem System A (80 : 20 : 1) gereinigt, wobei man ein schwach gelbes Öl (20 mg) erhält, DSC (System A 80 : 20 : 1)  $R_f$  0,48.

Zwischenprodukt 514-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolphosphor-1-oxid-(E)-Butendioatsalz (4 : 3)

Eine Lösung des Zwischenprodukts 2 (0,74 g), 2-[2-[(6-Bromhexyl)oxy]ethyl]pyridin-N-oxid (0,674 g) und DEA (346 mg) in DMF (15 ml) wird 2 Stunden bei 80 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt, und der Rückstand wird durch FSC-Eluieren mit dem System A (90 : 10 : 1) gereinigt, wodurch man die freie Base der Titelverbindung als schwach gelbes Öl (488 mg) erhält. Eine Probe der freien Base (388 mg) wird in Methanol (20 ml) gelöst und eine Lösung von Fumarsäure (51 mg) in Methanol (5 ml) zugegeben. Die Lösung wird verdampft, und der Rückstand wird unter Ether (50 ml) verrieben, wobei man die Titelverbindung als weißes Pulver erhält (378 mg), DSC (System A 80 : 20 : 1)  $R_f$  0,35.

Analyse:	Gef.: C 54,30	H 6,5	N 7,23	Cl 12,65
	$C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_3 \cdot 0,75$	$C_4H_4O_4 \cdot 0,35$	$C_4H_{10}O \cdot 0,25$	$H_2O$
	Ber.: C 54,78	H 6,0	N 7,55	Cl 12,73 %

Beispiel 14-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[3-(2-pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]methyl]benzolphosphor-1-oxid-(E)-Butendioatsalz (2 : 1)

Eine Lösung aus (Z)-4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[3-(2-pyridinyl)-2-propenyl]oxy]hexyl]amino]methyl]benzolphosphor-1-oxid (0,65 g) in Ethanol (15 ml), welche Chlorwasserstoffsäure (2,7 mmol) enthält, wird über 10 %igem Palladium-auf-Aktivkohle (0,15 g) hydriert, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird zwischen wässrigem Natriumbicarbonat (1M, 30 ml) und Ethylacetat (150 ml) verteilt, und die getrocknete organische Phase wird eingedampft, wobei man einen braunen Gummi erhält. Der Gummi wird durch FSC-Eluieren mit dem System A (93 : 7 : 1  $\rightarrow$  85 : 15 : 1) gereinigt, wobei man die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,32 g) erhält, Fp. 38 bis 41 °C.

Analyse:	Gefunden:	C 59,6	H 7,0	N 9,2
$C_{22}H_{31}Cl_2N_3O_2$	Berechnet:	C 60,0	H 7,1	N 9,5 %

(E)-Butendioat (Salz) (2 : 1), Fp. 103 bis 108 °C, Benzoat (1 : 1), Fp. 87 bis 89 °C, Hydrobromid (1:2), Fp. 67 bis 72 °C.

Beispiel 24-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[3-(3-methoxy-2-pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol-(E)-Butendioat (2 : 1) (Salz)

Gemäß dem Verfahren von Beispiel 1 wird 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[3-(3-methoxy-2-pyridinyl)-2-propinyl]oxy]hexyl](phenylmethyl)amino]methyl]benzylmethanol (14,43 g) über vorreduziertem Palladiumoxid-auf-Kohle (50 %ige wäßrige Paste, 800 mg) in Ethanol (40 ml), welches Chlorwasserstoffsäure (konz. HCl/Ethanol, 1 : 9 V/V, 14,5 ml) enthält, hydriert. Das nach der FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1  $\rightarrow$  92 : 5 : 1) erhaltene gelbe Öl wird in Methanol gelöst, mit Fumarsäure (259 mg) behandelt und im Vakuum konzentriert, wodurch man einen gelben Gummi erhält, welcher mehrmals mit Ether verrieben wird, wobei man die Titelverbindung als weißen Feststoff (2,5 g) erhält, Fp. 103 bis 105 °C.

Analyse:	Gefunden:	C 56,7	H 6,8	N 7,75	Cl 13,5
(C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	Berechnet:	C 56,82	H 6,68	N 7,95	Cl 13,42 %.

Beispiel 34-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol

4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol (1,1 g) wird über vorreduziertem 10 %igem Palladiumoxid-auf-Kohle (50 %ige wäßrige Paste, 200 mg) in Ethanol (10 ml), welches Chlorwasserstoffsäure (konz. HCl/Ethanol, 1 : 9 V/V, 4 ml) enthält, hydriert. Der Katalysator wird durch Hyflo abfiltriert, das Lösungsmittel wird eingedampft, und das zurückbleibende Öl wird zwischen 8 %igem Natriumbicarbonat (25 ml) und Ethylacetat (25 ml) verteilt. Die organische Schicht wird mit 8 %igem Natriumbicarbonat, Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem orangefarbenen Öl konzentriert, welches durch FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1  $\rightarrow$  90 : 10 : 1) gereinigt wird, wobei man ein gelbes Öl erhält, welches mit Ether-Hexan verrieben wird, wodurch man die Titelverbindung als weißen Feststoff (280 mg) erhält, Fp. 94 bis 96 °C.

Analyse:	Gefunden:	C 58,89	H 6,93	N 9,55	Cl 16,88
C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	Berechnet:	C 59,16	H 6,86	N 9,86	Cl 16,63 %.

Die Beispiele 4 bis 8 werden auf ähnliche Weise durch Hydrieren der geeigneten N-(Phenylmethyl)-Verbindung durchgeführt:

Beispiel 44-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(6-methyl-2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol. (E)-Butendioat (Salz) (2 : 1)

aus 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(6-methyl-2-pyridinyl)ethoxy]hexyl](phenylmethyl)amino]methyl]benzylmethanol (1,66 g). FSC-Eluierung mit dem System C (92 : 8 : 1) ergibt ein schwach gelbes Öl (0,9 g). Eine Lösung des Öls (870 mg) und Fumarsäure (126 mg) in Methanol (10 ml) wird zu einem Öl konzentriert, welches mehrmals mit Ether verrieben wird, wobei man die Titelverbindung als weißen Feststoff (850 mg) erhält, Fp. 122 bis 126 °C.

Analyse:	Gefunden:	C 57,48	H 6,59	N 8,07	Cl 14,18
(C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> .C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	Berechnet:	C 57,83	H 6,67	N 8,43	Cl 14,23 %.

Beispiel 54-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[3-(4-pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol. (E)-Butendioat (Salz) (2 : 1)

aus 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[3-(4-pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol (690 mg). Konzentrieren der Ethylacetatextrakte ergibt ein rotes Öl (500 mg). Eine Lösung des Öls und Fumarsäure

(70 mg) in Methanol (5 ml) wird zu einem gelben Öl eingedampft, welches mehrmals mit Ether verrieben wird, wodurch man die Titelverbindung als cremefarbenen Feststoff (380 mg) erhält, Fp. 112 bis 115 °C.

Analyse:	Gefunden:	C 56,49	H 6,52	N 7,89
$(C_{22}H_{31}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,6 H_2O$	Berechnet:	C 56,60	H 6,78	N 8,25 %

#### Beispiel 6

4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[5-[3-(2-pyridinyl)propoxy]pentyl]amino]methyl]benzylmethanol  
aus 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[phenylmethyl][5-[3-(2-pyridinyl)propoxy]pentyl]amino]methyl]benzylmethanol (2,3 g). FSC-Eluieren mit dem System C (95 : 5 : 1) ergibt die Titelverbindung als schwach gelbes Öl (1,6 g), DSC (System C 95 : 5 : 1)  $R_f$  0,1. Eine Lösung der Titelverbindung (800 mg) und Fumarsäure (100 mg) in Methanol (10 ml) wird zu einem Öl konzentriert, welches mehrmals mit Ether verrieben wird, wobei man das (E)-Butendioat (Salz) (2 : 1) als weißen Feststoff (800 mg), Fp. 135 bis 137 °C, erhält.

Analyse:	Gefunden:	C 56,80	H 6,49	N 8,30	Cl 14,31
$(C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot C_4H_4O_4$	Berechnet:	C 57,03	H 6,45	N 8,67	Cl 14,64 %

#### Beispiel 7

4-Amino-3,5-dichlor-[[[6-[4-(2-pyridinyl)butoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol  
aus 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[phenylmethyl][6-[4-(2-pyridinyl)butoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol (2,7 g). Die FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) ergibt ein gelbes Öl, welches beim Stehen fest wird, wobei man die Titelverbindung als weißen Feststoff (1,9 g) erhält, Fp. 48 bis 50 °C, DSC (System C 80 : 20 : 2)  $R_f$  0,16. (E)-Butendioat (Salz) (2 : 1), Fp. 107 bis 108 °C.

#### Beispiel 8

4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[5-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]pentyl]amino]methyl]benzylmethanol  
aus 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[phenylmethyl][5-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]pentyl]amino]methyl]benzylmethanol (2,67 g) unter Verwendung von vorreduziertem 10 %igem Palladium-auf-Aktivkohle (50 %ige wäßrige Paste, 400 mg) als Hydrierungskatalysator. Die FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) ergibt die Titelverbindung als schwach gelbes Öl (1,74 g), DSC (System C 95 : 5 : 1)  $R_f$  0,07. Eine Lösung der Titelverbindung (900 mg) in Methanol (5 ml) wird mit Fumarsäure (127 mg) in Methanol (5 ml) behandelt, und die Lösung wird konzentriert. Verreiben des entstehenden Schaums mit Diethylether ergibt das (E)-Butendioat (Salz) (2 : 1) als weißen Feststoff (0,95 g), Fp. 140 bis 142 °C.

Analyse:	Gefunden:	C 56,1	H 6,4	N 8,7	Cl 14,7
$(C_{20}H_{27}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot C_4H_4O_4$	Berechnet:	C 56,2	H 6,2	N 8,9	Cl 15,1 %

#### Beispiel 9

4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[3-(3-pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol-(E)-Butendioat (Salz) (2 : 1)  
4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[phenylmethyl][6-[3-(3-pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol (1,5 g) wird über vorreduziertem 10 %igem Palladium-auf-Kohle (50 %ige wäßrige Paste, 300 mg) in Ethanol (20 ml), welches Chlorwasserstoffsäure (konz. HCl/EtOH 1 : 9 V/V, 5 ml) enthält, hydriert. Der Katalysator wird durch Hyflo abfiltriert, und das Lösungsmittel wird verdampft. Das zurückbleibende Öl wird zwischen 8 %igem Natriumbicarbonat (50 ml) und Ethylacetat (50 ml) verteilt, und die organische Schicht wird mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem Öl konzentriert, welches durch FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1  $\rightarrow$  90 : 10 : 1) gereinigt wird, wodurch man ein leicht gefärbtes Öl (850 mg) erhält. Das Öl in Methanol (10 ml) wird mit einer Lösung von Fumarsäure (115 mg) in Methanol (2 ml) behandelt. Das Lösungsmittel wird verdampft, und der Rückstand wird mit trockenem Ether verrieben, wobei man die Titelverbindung als weißes Pulver

(770 mg) erhält, DSC (System A 80 : 20 : 2) R<sub>f</sub> 0,40.

Analyse:	Gefunden:	C 57,53	H 6,75	N 8,12	Cl 13,90
(C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	Berechnet:	C 57,83	H 6,67	N 8,43	Cl 14,23 %.

5

#### Beispiel 10

##### 4-Amino-3,5-dichlor-α-[[[6-[4-(3-hydroxy-2-pyridinyl)butoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol

10 4-Amino-3,5-dichlor-α-[[[6-[4-(3-hydroxy-2-pyridinyl)butoxy]hexyl](phenylmethyl)amino]methyl]-  
benzylmethanol (0,49 g) wird über vorreduziertem 10 %igen Palladium-auf-Kohle (50 %ige wäßrige Paste, 100 mg)  
in Ethanol (10 ml), welches Chlorwasserstoffsäure (konz. HCl/Ethanol, 1 : 9 V/V, 1,6 ml) enthält, hydriert. Der  
Katalysator wird durch Hyflo abfiltriert, das Lösungsmittel wird eingedampft, und das zurückbleibende Öl wird  
15 zwischen 8 %igem Natriumbicarbonat (15 ml) und Ethylacetat (15 ml) verteilt. Die organische Schicht wird mit  
8 %igem Natriumbicarbonat (10 ml), Wasser (10 ml) und Salzlösung (10 ml) gewaschen, getrocknet und zu einem  
gelben Öl konzentriert, welches durch FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) gereinigt wird, wodurch man  
ein schwach gelbes Öl erhält, welches mit Ether verrieben wird, wobei man die Titelverbindung als weißen Feststoff  
(215 mg) erhält, Fp. 95 bis 96 °C.

20 Analyse:	Gefunden:	C 58,32	H 7,38	N 8,7	Cl 15,21
C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	Berechnet:	C 58,72	H 7,07	N 8,93	Cl 15,07 %.

(E)-Butendioat (Salz) (2 : 1), Fp. 97 bis 99 °C.

25

#### Beispiel 11

##### 4-Amino-3,5-dichlor-α-[[[6-[2-(3-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol-(E)-Butendioat (Salz) (2 : 1)

30 4-Amino-3,5-dichlor-α-[[[6-[2-(3-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol  
(2,98 g) wird über vorreduziertem 10 %igen Palladium-auf-Kohle (50 %ige wäßrige Paste, 800 mg) in Ethanol  
(30 ml), welches Chlorwasserstoffsäure (konz. HCl/Ethanol 1 : 9 V/V, 10,5 ml) enthält, hydriert. Der Katalysator  
wird durch Hyflo abfiltriert, das Lösungsmittel wird eingedampft, und das zurückbleibende Öl wird zwischen  
35 8 %igem Natriumbicarbonat (40 ml) und Ethylacetat (40 ml) verteilt. Die organische Schicht wird mit Natriumbicarbonat  
(40 ml), Wasser (40 ml) und Salzlösung (40 ml) gewaschen und zu einem braunen Öl konzentriert, welches durch  
FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) gereinigt wird, wobei man ein gelbes Öl (1,58 g) erhält. Eine Lösung  
des Öls (1,57 g) und Fumarsäure (216 mg) in Methanol (10 ml) wird konzentriert, wobei man ein Öl erhält, welches  
mehrmals mit Ether verrieben wird, wodurch man die Titelverbindung als weißen Feststoff erhält (1,47 g),  
Fp. 103 bis 105 °C.

40

Analyse:	Gefunden:	C 57,26	H 6,59	N 8,41	Cl 14,29
(C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	Berechnet:	C 57,03	H 6,45	N 8,67	Cl 14,64 %.

45

#### Beispiel 12

##### 4-Amino-3,5-dichlor-α-[[[6-[3-(2-pyridinyl)propoxy]-4-hexinyl]amino]methyl]benzylmethanol-(E)-Butendioat (Salz) (2 : 1)

50 2-[3-[(6-Brom-2-hexinyl)oxy]propyl]pyridin (1,0 g) wird zu einer gerührten Lösung aus Zwischenprodukt 2  
(1,12 g) und DEA (1,0 g) in DMF (12 ml) bei 100 °C unter Stickstoff gegeben. Nach einer Stunde wird das  
Lösungsmittel abgedampft, und der Rückstand wird zwischen 8 %igem Natriumbicarbonat (25 ml) und Ethylacetat  
(25 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem Öl konzentriert,  
das durch FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) unter Bildung eines schwach gelben Öls (720 mg) gereinigt  
55 wird. Eine Lösung aus Öl und Fumarsäure (105 mg) in Methanol (5 ml) wird im Vakuum konzentriert, und der  
Rückstand wird mit Ether verrieben, wobei man die Titelverbindung als weißes Pulver (670 mg), Fp. 139 bis  
141 °C, erhält.

Analyse:	Gefunden:	C 57,98	H 5,99	N 8,41	Cl 13,85
$(C_{22}H_{27}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot C_4H_4O_4$	Berechnet:	C 58,30	H 5,91	N 8,50	Cl 14,34 %

5

Beispiel 134-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[3-(5-brom-2-pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]methyl]benzomethanol

10 Eine Lösung des Zwischenprodukts 2 (1,86 g), 2-[3-[(6-Bromhexyl)oxy]propyl]-5-brompyridin (2,13 g) und DEA (0,865 g) in DMF (15 ml) wird 2,5 Stunden bei 100 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft, wodurch man ein Öl erhält. Reinigung durch FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) ergibt ein gelbes Öl, welches beim Stehen einen gelben Feststoff ergibt. Verreiben mit Diethylether ergibt die Titelverbindung als weißen Feststoff (1,5 g), Fp. 52 bis 55 °C.

15 Analyse:	Gefunden:	C 50,89	H 5,85	N 7,94	Cl 15,04	Br 13,65
$C_{22}H_{30}BrCl_2N_3O_2$	Berechnet:	C 50,88	H 5,82	N 8,09	Cl 15,39	Br 13,65 %

Beispiel 14

20

4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[1-methyl-6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzomethanol-(E)-Butendioatsalz (2 : 1)

25 Eine Lösung aus Zwischenprodukt 2 (0,5 g) und 7-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]-2-heptanon (0,532 g) in Ethanol (150 ml), welches eine Lösung von konzentrierter Chlorwasserstoffsäure in Ethanol (1 : 9 V/V, 4,1 ml) enthält, wird über vorreduziertem Platinoxidkatalysator (5 % auf Kohlenstoff, 200 mg) hydriert. Der Katalysator wird durch Hyflo abfiltriert, und das Filtrat wird eingedampft. Das entstehende Öl wird zwischen 8 %igem Natriumbicarbonat (20 ml) und Ethylacetat (25 ml) verteilt. Die basische Lösung wird mit Ethylacetat (2 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet und eingedampft, wobei ein schwach orangefarbenes Öl (650 mg) zurückbleibt. Dies wird mit dem Produkt (160 mg) aus einem anderen Versuch vereinigt und durch FSC-Eluierung mit dem System A (90 : 10 : 1  $\rightarrow$  80 : 20 : 1) gereinigt, wodurch man die freie Base der Titelverbindung als schwach gelben Gummi (230 mg) erhält, DSC (System B 80 : 20 : 1)  $R_f$  0,45.

30

Die freie Base (230 mg) wird in Methanol (5 ml) gelöst, und Fumarsäure (30 mg) in Methanol (1 ml) wird zugegeben. Die Lösung wird eingedampft, und der Rückstand wird unter Ether (20 ml) verrieben, wobei man die Titelverbindung als weißes Pulver (200 mg) erhält, Fp. 122 bis 124 °C.

35

Analyse:	Gefunden:	C 57,43	H 6,80	N 8,22	Cl 14,46
$(C_{22}H_{31}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot C_4H_4O_4$	Berechnet:	C 57,83	H 6,67	N 8,43	Cl 14,23 %

40

Beispiel 154-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzomethanol,  $\alpha, \alpha$ -Diphenylbenzolat (1 : 1) (Salz)

45

Zu einer warmen Lösung der Verbindung von Beispiel 3 (100 mg) in Isopropanol (2 ml) gibt man eine warme Lösung von  $\alpha, \alpha$ -Diphenylbenzoesigsäure (67,6 mg) in Isopropanol (2 ml). Die Lösung kann sich unter einstündigem Rühren abkühlen, und der entstehende Feststoff wird abfiltriert, mit Isopropanol (1 ml) gewaschen und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet, wodurch man die Titelverbindung (128 mg) erhält, Fp. 125,5 bis 126,5 °C.

50

Assay:	Gefunden:	C 68,55	H 6,3	N 5,75
$C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2 \cdot C_{20}H_{16}O_2$	Berechnet:	C 68,9	H 6,35	N 5,9 %

Die folgenden Salze (Beispiele 16 bis 25) werden unter Behandlung von 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzomethanol (freie Base) (Verbindung von Beispiel 3) mit der geeigneten Säure hergestellt:

55

Beispiel 16Fumarat (2 : 1)

5 Die freie Base (100 mg) und Fumarsäure (13,6 mg) ergeben das Titelfumarat (56,2 mg), Fp. 116 bis 116,5 °C.

10 NMR δ (DMSO) 1,25 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 1,48 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 2,65-2,9 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>N), 2,95 (2H, t, CH<sub>2</sub>-pyr), 3,38 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3,5-4,5 (br, NH, OH, CO<sub>2</sub>H), 3,71 (2H, t, OCH<sub>2</sub>), 4,7 (1H, dd, CH), 5,48 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 6,45 (1H, s, CH-Fumarat), 7,2-7,33 (4H, 2CH aromatisch, H-3 und H-5 pyr), 7,72 (1H, dt, H-4 pyr), 8,5 (1H, d, H-6 pyr).

Beispiel 17Succinat (2 : 1)

15 Die freie Base (500 mg) und Bernsteinsäure (69,2 mg) ergeben das Titelsuccinat (320 mg), Fp. 100 bis 103 °C.

Assay:	Gefunden:	C 56,5	H 6,7	N 8,45
(C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	Berechnet:	C 56,9	H 6,65	N 8,65 %

20

Beispiel 184-Chlorbenzoat (1 : 1)

25 Die freie Base (500 mg) und 4-Chlorbenzoesäure (183 mg) ergeben das Titelchlorbenzoat (300 mg), Fp. 85 bis 86 °C.

Assay:	Gefunden:	C 57,35	H 5,85	N 7,0
C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> ClO <sub>2</sub>	Berechnet:	C 57,7	H 5,9	N 7,2 %

30

Beispiel 19Benzoat (1 : 1)

35 Die freie Base (50 mg) und Benzoesäure (14,3 mg) ergeben das Titelbenzoat (31 mg) als weißen Feststoff, Fp. 115 bis 117 °C.

Assay:	Gefunden:	C 61,0	H 6,5	N 7,45
C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	Berechnet:	C 61,3	H 6,45	N 7,65 %

40

Beispiel 20Benzolsulfonat (1 : 1)

45 Die freie Base (50 mg) und Benzolsulfonsäure (19 mg) ergeben das Titelbenzolsulfonat als rehbraun gefärbten Feststoff (20 mg), Fp. 110 bis 110,5 °C.

50 NMR δ (DMSO) 1,25 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 1,4-1,7 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 2,8-3,2 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 2,95 (2H, t, CH<sub>2</sub>-pyr), 3,38 (3H, m, CH<sub>2</sub>O, OH), 3,72 (2H, t, OCH<sub>2</sub>), 4,78 (1H, br, CH), 5,59 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 6,12 (1H, br, NH), 7,2-7,4 (7H, m, 2CH aromatisch, H-3 und H-5 pyr, H-3, H-4, H-5 Benzolsulfonat), 7,6-7,65 (2H, m, H-1 und H-6 Benzolsulfonat), 7,72 (1H, dt, H-4 pyr), 8,3-8,7 (1H, br, SO<sub>3</sub>H), 8,5 (1H, d, H-6 pyr).

Beispiel 21Sulfat (2 : 3)

55 Die freie Base (200 mg) und Schwefelsäure (93,8 mg, 98 % G/G) ergeben das Titelsulfat (0,2 g), Fp. 55 bis 65 °C (amorph).

Assay:	Gefunden:	C 44,15	H 5,9	N 6,95
$(C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot (H_2SO_4)_3$	Berechnet:	C 44,0	H 5,6	N 7,3 %.

5

Beispiel 221-Hydroxy-2-naphthoat (1 : 1)

10 Die freie Base (500 mg) und 1-Hydroxy-2-naphthoesäure (220 mg) ergeben das Titelnaphthoat (700 mg) als schwach braunen Feststoff, Fp. 41 bis 43 °C (amorph).

Assay:	Gefunden:	C 62,3	H 6,1	N 6,5
$C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2 \cdot C_{11}H_8O_3$	Berechnet:	C 62,55	H 6,05	N 6,85 %.

15

Beispiel 234-Methylbenzolsulfonat (1 : 1)

20 Die freie Base (50 mg) und p-Toluolsulfonsäure (22 mg) ergeben das Titel-4-Methylbenzolsulfonat als cremefarbenen Feststoff (60 mg), Fp. 128 bis 130 °C.

25 NMR  $\delta$  (DMSO) 1,25 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 1,4-1,7 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 2,31 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,8-3,15 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 2,95 (2H, t, CH<sub>2</sub>-pyr), 3,38 (3H, m, CH<sub>2</sub>O, OH), 3,71 (2H, t, OCH<sub>2</sub>), 4,75 (1H, d, H), 5,59 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 6,12 (1H, br, NH), 7,13 (2H, d, H-3 und H-5 Benzolsulfonat), 7,2-7,35 (4H, m, 2CH aromatisch, H-3 und H-5 pyr), 7,5 (2H, d, H-2 und H-6 Benzolsulfonat), 7,72 (1H, dt, H-4 pyr), 8,2-8,7 (1H, br, SO<sub>3</sub>H), 8,5 (1H, d, H-6 pyr).

Beispiel 24 $\alpha$ -Phenylbenzolacetat (1 : 1)

30 Die freie Base (50 mg) und  $\alpha$ -Phenylbenzoesigsäure (25 mg) ergeben das Titel- $\alpha$ -Phenylbenzolacetat als cremefarbenen Feststoff (46 mg), Fp. 105 bis 107 °C.

35 NMR  $\delta$  (DMSO) 1,24 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 1,45 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 2,6-2,9 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 2,95 (2H, t, CH<sub>2</sub>-pyr), 3,37 (2H, t, CH<sub>2</sub>O), 3,71 (2H, t, OCH<sub>2</sub>), 4,67 (1H, dd, CH), 4,9 (1H, s, CH Phenylbenzolacetat), 5,45 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7,15-7,4 (14H, m, 2CH aromatisch, H-3, H-5 pyr, 10H Phenylbenzolacetat), 7,7 (1H, dt, H-4 pyr), 8,49 (1H, d, H-6 pyr).

40

Beispiel 25Adipat (2 : 1)

Die freie Base (100 mg) und Adipinsäure (17,1 mg) ergeben das Titeladipat (54 mg), Fp. 94 bis 96 °C.

45

Assay:	Gefunden:	C 57,25	H 7,05	N 8,35
$(C_{21}H_{29}Cl_2N_3O_2)_2 \cdot C_6H_{10}O_4$	Berechnet:	C 57,7	H 6,85	N 8,4 %.

50

Beispiel 264-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolemethanol

55 Ein Gemisch aus dem Zwischenprodukt 2 (1,0 g), 2-[2-[(6-Bromhexyl)oxy]ethyl]pyridin (0,863 g), DEA (0,66 ml) und DMF (25 ml) wird 2,5 Stunden bei 100 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird verdampft, und der Rückstand wird durch FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) gereinigt, wodurch man ein farbloses Öl (0,3 g) erhält. Ein Teil wird aus Ethylacetat/Hexan kristallisiert, wobei man die Titelverbindung als weißen Feststoff erhält, Fp. 96 bis 97 °C, DSC (System A 39 : 10 : 1) R<sub>f</sub> 0,44.

Beispiel 274-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol

5 Eine Lösung des Zwischenprodukts 2 (0,4 g) und 6-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]hexanal (0,4 g) in absolutem Ethanol (10 ml), welches Chlorwasserstoffsäure (konz. HCl/Ethanol 1 : 9 V/V, 1,64 ml) enthält, wird bei Raumtemperatur über 5 %igem Platinoxid-auf-Aktivkohle-Katalysator (100 mg) in Ethanol (5 ml) hydriert. Das Gemisch wird durch Hyflo filtriert und im Vakuum eingedampft, wobei man ein braunes Öl erhält. Reinigung durch FSC, Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1) ergibt ein farbloses Öl, welches beim Verreiben mit Hexan die Titelverbindung als weißen Feststoff (0,115 g), Fp. 93,5 bis 95 °C, DSC (System A 39 : 10 : 1)  $R_f$  0,44, ergibt.

Beispiel 284-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol

15 Eine Lösung aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexanamid (0,166 g) in Benzol (5 ml) wird tropfenweise zu einer gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (0,065 g) in Ether (5 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff gegeben. Das Gemisch wird 3 Tage bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt und dann sorgfältig mit Wasser (0,5 ml), 2N Natriumhydroxid (0,5 ml) und Wasser (2 ml) abgeschreckt. Das Gemisch wird mit Ether (50 ml) verdünnt, durch Hyflo filtriert (mit zusätzlichem Dichlormethan gewaschen) und im Vakuum eingedampft, wobei man ein Öl erhält. Reinigung durch FSC-Eluierung mit dem System C (95 : 5 : 1  $\rightarrow$  90 : 10 : 1) ergibt ein farbloses Öl, welches beim Verreiben mit Ether-Hexan einen weißen Feststoff (67 mg) ergibt. Erneute Reinigung mit weiteren zwei Säulen an Silica (Merck 9385) und triethylaminaktiviertem Silica (Merck 9385, 10 ml), Eluieren mit dem System C (98 : 2 : 1  $\rightarrow$  95 : 5 : 1) bzw. Toluol-Ethanol (98 : 2) ergibt ein farbloses Öl, welches durch DSC (System A 39 : 10 : 1)  $R_f$  0,44 als Titelverbindung identifiziert wird.

Beispiel 294-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol

30 Ein Gemisch aus  $\alpha$ -[[Acetyl-[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]-4-amino-3,5-dichlorbenzolmethanolacetat (Ester) (130 mg) in Natriumhydroxid (5 ml) und Ethanol (5 ml) wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird 20 Stunden am Rückfluß erhitzt, abgekühlt, im Vakuum eingedampft und die wäßrige Schicht mit Ethylacetat (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und konzentriert, wobei man ein gelbes Öl erhält, welches in Ether/Hexan verrieben wird, wodurch man die Titelverbindung als weißen Feststoff (80 mg) erhält, Fp. 92 bis 95 °C, DSC (System A 80 : 20 : 1)  $R_f$  0,44.

Beispiel 304-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol

40 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -oxobenzolacetaldehyd (0,56 g) und 6-[2-(2-Pyridinyl)ethoxy]hexanamin (0,40 g) werden in Benzol (10 ml) gelöst und eine Stunde am Rückfluß unter Verwendung einer Dean-Stark-Wasserfalle erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt, im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird in Methanol (10 ml) gelöst. Natriumborhydrid (0,38 g) wird über 0,5 Stunde bei 0 bis 5 °C portionsweise unter Rühren zugegeben. Die Lösung kann über Nacht stehen und wird dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Wasser (50 ml), welches 2N Natriumcarbonat (4 ml) enthält, und Ethylacetat (60 ml) verteilt. Die organische Phase wird getrocknet, im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird durch FSC-Eluierung mit dem System C (90 : 10 : 1) gereinigt, wobei man einen Gummi erhält. Verreiben mit Hexan ergibt die Titelverbindung (85 mg) als farbloses Pulver, Fp. 93 bis 96 °C, DSC (System A 39 : 10 : 1)  $R_f$  0,44.

Beispiel 314-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol

55 Eine Lösung aus 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol-1-oxid

(100 mg) in Methanol (10 ml) wird über Raney-Nickel-Katalysator (ca. 100 mg) hydriert, und die Reaktion wird beendet, nachdem 1 Mol Wasserstoff adsorbiert worden ist (5 ml). Der Katalysator wird durch Hyflo abfiltriert, und das Filtrat wird eingedampft, wodurch ein hellrosa Gummi zurückbleibt. Reinigung durch FSC-Eluierung mit dem System A (80 : 20 : 1) ergibt die Titelverbindung als weißen kristallinen Feststoff (20 mg), Fp. 94 bis 95 °C, DSC (System A 39 : 10 : 1) R<sub>f</sub> 0,44.

### Beispiel 32

#### 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol

Natriumborhydrid (0,16 g) wird während 5 Minuten portionsweise zu einer Lösung aus 1-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]ethanon (0,44 g) in Methanol (7 ml) bei 0 bis 5 °C unter Rühren zugegeben. Nach 1,5 Stunden wird die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Wasser (60 ml) und Ethylacetat (100 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei ein Gummi zurückbleibt, welches durch FSC-Eluierung mit dem System C (90 : 10 : 1) gereinigt wird, wobei man ein Produkt erhält, welches mit Hexan (2 ml) verrieben wird, wodurch man die Titelverbindung als farbloses Pulver (47 mg) erhält, Fp. 94,5 bis 96,5 °C, DSC (System A 39 : 10 : 1) R<sub>f</sub> 0,44.

### Beispiel 33

#### 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol

Eine Lösung von 5-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-3-[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy]hexyl]-2-oxazolidinon (80 mg) und 2N Chlorwasserstoffsäure (1 ml) in THF (5 ml) wird 2 Stunden bei 80 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der wäßrige Rückstand mit Ethylacetat (2 x 25 ml) extrahiert. Die wäßrige Schicht wird mit 2N Natriumhydroxidlösung auf pH 10 basisch gemacht und mit Ethylacetat (3 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet und verdampft, wobei ein schwach gelber Gummi (70 mg) zurückbleibt.

Die Kristallisation aus Ethylacetat/n-Hexan ergibt die Titelverbindung als weißen kristallinen Feststoff, Fp. 97,5 bis 100 °C, DSC (System A 39 : 10 : 1) R<sub>f</sub> 0,44.

Die folgenden Beispiele sind Beispiele für geeignete Zubereitungen der erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen. Der Ausdruck „aktiver Bestandteil“ wird verwendet, um eine erfindungsgemäße Verbindung zu bezeichnen, und kann beispielsweise die Verbindung von Beispiel 3 sein.

#### Tabletten

Diese können nach an sich bekannten Verfahren, wie durch NaBgranulation oder direkte Verpressung, hergestellt werden.

#### A. Direkte Verpressung

#### mg/Tablette

Aktiver Bestandteil	2,0
Mikrokristalline Cellulose USP	196,5
Magnesiumstearat BP	1,0
Kompressionsgewicht	200,0

Der aktive Bestandteil wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt, mit den Verdünnungsmitteln vermischt und unter Verwendung von Stanzformen mit 7 mm Durchmesser verpreßt.

Tabletten anderer Stärken können hergestellt werden, indem man das Verhältnis von aktivem Bestandteil zu mikrokristalliner Cellulose oder das Kompressionsgewicht verändert und geeignete Stanzformen verwendet.

## B. Naßgranulation

		<u>mg/Tablette</u>
5	Aktiver Bestandteil	2,0
	Lactose BP	151,5
	Stärke BP	30,0
	Vorgelatinisierte Maisstärke BP	15,0
	Magnesiumstearat BP	<u>1,5</u>
10	Kompression	200,0

Der aktive Bestandteil wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit Lactose, Stärke und vorgelatinisierter Maisstärke vermischt. Geeignete Volumina gereinigtes Wasser werden zugegeben, und die Pulver werden granuliert. Nach dem Trocknen werden die Granulate gesiebt und mit dem Magnesiumstearat vermischt. Die Granulate werden dann unter Verwendung von Stanzformen mit 7 mm Durchmesser zu Tabletten verpreßt.

Tabletten anderer Stärke können hergestellt werden, indem man das Verhältnis von aktivem Bestandteil zu Lactose oder das Kompressionsgewicht ändert und geeignete Stanzformen verwendet.

20

## C. Für die bukkale Verabreichung

		<u>mg/Tablette</u>
25	Aktiver Bestandteil	2,0
	Lactose BP	94,8
	Saccharose BP	86,7
	Hydroxypropylmethylcellulose	15,0
	Magnesiumstearat BP	<u>1,5</u>
30	Kompressionsgewicht	200,0

Der aktive Bestandteil wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit Lactose, Saccharose und Hydroxypropylmethylcellulose vermischt. Geeignete Volumina gereinigtes Wasser werden zugegeben, und die Pulver werden granuliert. Nach dem Trocknen werden die Granulate gesiebt und mit dem Magnesiumstearat vermischt. Die Granulate werden dann unter Verwendung geeigneter Stanzformen zu Tabletten verpreßt.

Die Tabletten können mit geeigneten filmbildenden Materialien, wie Hydroxypropylmethylcellulose, unter Anwendung von Standardverfahrensweisen beschichtet werden. Alternativ können die Tabletten mit Zucker beschichtet werden.

40

Kapseln

		<u>mg/Kapsel</u>
45	Aktiver Bestandteil	2,0
	* Stärke 1500	97,0
	Magnesiumstearat BP	<u>1,0</u>
50	Füllgewicht	100,0

\* eine Form von direkt verpreßbarer Stärke

Der aktive Bestandteil wird gesiebt und mit den Verdünnungsmitteln vermischt. Das Gemisch wird in Nr.-2-Hartgelatine kapseln unter Verwendung einer geeigneten Vorrichtung eingefüllt. Andere Dosiseinheiten können hergestellt werden, indem man das Füllgewicht und erforderlichenfalls die Kapselgröße entsprechend ändert.

55

Sirup

Dies kann entweder eine Saccharosezubereitung oder eine saccharosefreie Zubereitung sein.

## A. Saccharosesirup

5

mg/5-ml-Dosis

Aktiver Bestandteil	2,0
Saccharose BP	2750,0
Glycerin BP	500,0
Puffer, Geschmacksstoff, Farbstoff, Konservierungsmittel	nach Bedarf
Gereinigtes Wasser BP auf	5,0 ml

10

15

Aktiver Bestandteil, Puffer, Geschmacksstoff, Farbstoff und Konservierungsmittel werden in einem Teil des Wassers gelöst, und Glycerin wird zugegeben. Der Rest des Wassers wird zur Auflösung der Saccharose erhitzt und dann abgekühlt. Die beiden Lösungen werden vereinigt, das Volumen wird eingestellt, und dann wird vermischt. Der gebildete Sirup wird durch Filtration geklärt.

20

## B. Saccharosefrei

mg/5-ml-Dosis

25

Aktiver Bestandteil	2,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose USP (Viskositätstyp 4000)	22,5 mg
Puffer, Geschmacksstoff, Farbstoff, Konservierungsmittel, Süßmittel	nach Bedarf
Gereinigtes Wasser BP auf	5,0 ml

30

35

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

Unter Druck stehendes Aerosol mit abgemessener Dosis

40

## A. Suspensions-Aerosol

mg/abgemess. DosisPro Dose

Aktiver Bestandteil, mikronisiert	0,100	26,40 mg
Ölsäure BP	0,010	2,64 mg
Trichlorfluormethan BP	23,64	5,67 g
Dichlordifluormethan BP	61,25	14,70 g

50

55

Der aktive Bestandteil wird in einer Fluidenergiemühle zu einem feinen Teilchengrößenbereich mikronisiert. Die Ölsäure wird mit dem Trichlorfluormethan bei einer Temperatur von 10 bis 15 °C vermischt, und das mikronisierte Arzneimittel wird in einer Mischvorrichtung mit hoher Scherkraft mit der Lösung vermischt. Die Suspension wird in Aluminiumaerosoldosen abgemessen, und geeignete Meßventile, die 85 mg Suspension abgeben, werden auf die Dosen aufgeschraubt, und das Dichlordifluormethan wird unter Druck durch die Ventile in die Dosen eingefüllt.

## B. Lösungs-Aerosol

	<u>mg/abgemess. Dosis</u>	<u>Pro Dose</u>	
5	Aktiver Bestandteil	0,055	13,20 mg
	Ethanol BP	11,100	2,66 g
	Dichlortetrafluorethan BP	25,160	6,04 g
	Dichlordifluormethan BP	37,740	9,06 g

10

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

15

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

20

Injektion für die intravenöse Verabreichung

25

	<u>mg/ml</u>
Aktiver Bestandteil	0,5 mg
Natriumchlorid BP	nach Bedarf
Wasser für die Injektion BP auf	1,0 ml

30

Natriumchlorid kann zur Einstellung der Tonizität der Lösung zugegeben werden, und der pH-Wert kann unter Verwendung von Säure oder Alkali eingestellt werden, so daß eine optimale Stabilität erhalten werden und/oder die Auflösung des aktiven Bestandteils erleichtert wird. Alternativ können geeignete Puffersalze zugegeben werden.

35

Die Lösung wird hergestellt, geklärt und in Ampullen geeigneter Größe abgefüllt, die durch Abschmelzen des Glases versiegelt werden. Die Injektionsprobe wird durch Erhitzen in einem Autoklaven unter Verwendung eines der annehmbaren Zyklen sterilisiert. Alternativ kann die Lösung durch Filtrieren und Abfüllen in sterile Ampullen unter aseptischen Bedingungen sterilisiert werden. Die Lösung kann unter einer inerten Stickstoffatmosphäre oder einer anderen geeigneten Gasatmosphäre abgepackt werden.

40

Patronen zur Inhalation

	<u>mg/Patrone</u>
Aktiver Bestandteil, mikronisiert	0,200
Lactose BP auf	25,0

45

Der aktive Bestandteil wird in einer Fluidenergiemühle zu einem feinen Teilchengroßenbereich vor dem Mischen mit der Lactose normaler Tablettenqualität in einer Hochenergiemischvorrichtung mikronisiert. Das Pulvergemisch wird in Nr.-3-Hartgelatinekapselform auf einer geeigneten Kapsleinfüllvorrichtung eingefüllt. Der Inhalt der Patronen wird unter Verwendung einer Pulverinhalationsvorrichtung, wie eines Glaxo-Rotahalers, verabreicht.

50

Suppositorien

55

Aktiver Bestandteil	2,0 mg
* Witepsol H15	1,0 g

\* Handelsqualität von Adeps Solidus Ph. Eur.

Eine Suspension des aktiven Bestandteils in geschmolzenem Witepsol wird hergestellt und unter Verwendung einer geeigneten Vorrichtung in Formen für Suppositorien von 1 g Größe abgefüllt.

5

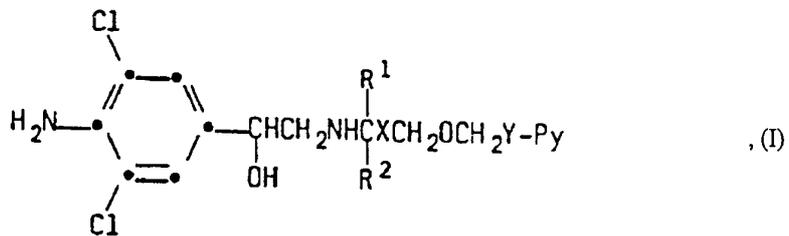
PATENTANSPRÜCHE

10

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Dichloranilinderivaten der allgemeinen Formel

15

20



25

worin

30

X eine Bindung oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylen- oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylenkette bedeutet und Y eine Bindung oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen-, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenylen- oder C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkinylenkette darstellt,

mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der C-Atome in X und Y höchstens 8 beträgt;

35

Py eine Pyridylgruppe, die gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy substituiert ist, bedeutet; und

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl sind,

mit der Maßgabe, daß die Gesamtsumme der C-Atome in R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht mehr als 4 beträgt; und

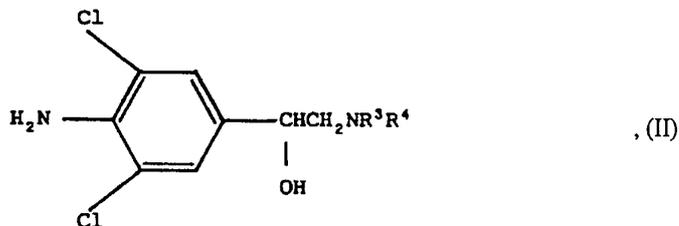
40

ihrer physiologisch annehmbaren Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man

(1a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R Wasserstoff bedeutet, ein Amin der allgemeinen Formel

45

50



55

worin R<sup>3</sup> Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeutet und R<sup>4</sup> Wasserstoff ist, mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel

5



10

worin L eine abspaltbare Gruppe, beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, oder Hydrocarbylsulfonyloxy, wie Methansulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxy, bedeutet und R<sup>2</sup>, X, Y und Py die oben angegebenen Bedeutungen haben, alkyliert und anschließend erforderlichenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet; oder

15

(1b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R<sup>1</sup> Wasserstoff ist, ein Amin der allgemeinen Formel (II), worin R<sup>3</sup> die angegebene Bedeutung hat, R<sup>4</sup> aber Wasserstoff oder eine unter den Reaktionsbedingungen in Wasserstoff umwandelbare Gruppe, beispielsweise Arylmethyl, wie Benzyl, α-Methylbenzyl oder Benzhydryl, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

20

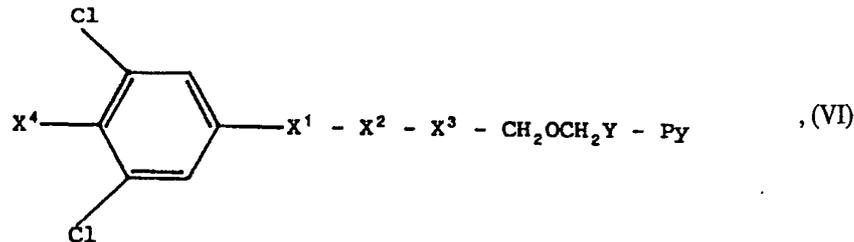


worin R<sup>2</sup>, X, Y und Py die oben angegebenen Bedeutungen haben, in Anwesenheit eines Reduktionsmittels alkyliert und anschließend erforderlichenfalls vorhandene Schutzgruppen entfernt; oder

25

(2) ein Zwischenprodukt der allgemeinen Formel

30



35

40

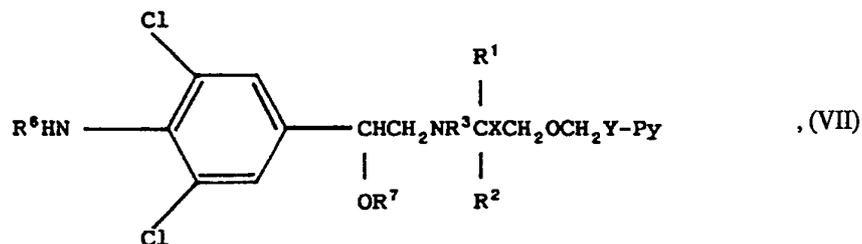
worin mindestens einer der Substituenten X<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Y und Py die folgende Bedeutung hat: X<sup>4</sup> ist -NO<sub>2</sub>; X<sup>1</sup> ist eine Gruppe >C=O; X<sup>2</sup> ist eine Gruppe -CH<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>-, wobei R<sup>5</sup> eine durch katalytische Hydrierung in Wasserstoff umwandelbare Gruppe, z. B. Arylmethyl, wie Benzyl, Benzhydryl oder α-Methylbenzyl, oder eine Imingruppe (-CH=N-) oder eine Gruppe -CONH- bedeutet; X<sup>3</sup> ist eine Gruppe -COX- oder eine Gruppe -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>X-, wobei X C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylen oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinylen bedeutet; oder -X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>- ist eine Gruppe -CH<sub>2</sub>N=CR<sup>2</sup>X-; Y ist C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenylen oder C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkinylen; und Py ist eine Pyridyl-N-Oxidgruppe, und die andere(n) Gruppe(n) folgende Bedeutung besitzt (besitzen): X<sup>4</sup> = -NHR<sup>6</sup>, wobei R<sup>6</sup> Wasserstoff oder eine Schutzgruppe darstellt; X<sup>1</sup> = -CH(OH)-; X<sup>2</sup> = -CH<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>-, wobei R<sup>3</sup> Wasserstoff oder eine Schutzgruppe darstellt; X<sup>3</sup> = -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>X-; und Py und Y haben die oben angegebene Bedeutung; reduziert und anschließend erforderlichenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet; oder

45

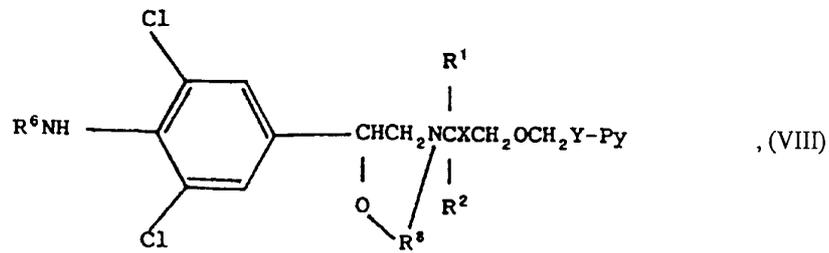
(3) von einem geschützten Zwischenprodukt der allgemeinen Formel

50

55



worin  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y und Py die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  $R^3$ ,  $R^6$  und  $R^7$  jeweils Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeuten oder  $R^3$  und  $R^7$  miteinander eine Schutzgruppe darstellen wie in einer Verbindung der Formel



15

20

worin  $R^8$  Carbonyl, Thiocarbonyl oder eine Gruppe  $CR^{10}R^{11}$  bedeutet, wobei  $R^{10}$  und  $R^{11}$  jeweils Wasserstoff oder Alkyl bedeuten oder einer der Substituenten  $R^{10}$  und  $R^{11}$  Aryl, beispielsweise Phenyl, ist, und/oder irgendein Hydroxysubstituent in der Gruppe Py geschützt ist, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Substituenten  $R^3$ ,  $R^6$  und/oder  $R^7$  eine Schutzgruppe bedeutet und/oder Py eine Schutzgruppe enthält; die Schutzgruppe abspaltet; und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer Salze in eines ihrer physiologisch annehmbaren Salze oder Solvate überführt.

25

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

30

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß Ausgangsverbindungen der Formel (III), (IV), (VI), (VII) oder (VIII) eingesetzt werden, worin -X-  $-(CH_2)_3$ ,  $-(CH_2)_4$  oder  $-(CH_2)_2C \equiv C$ - bedeutet und Y  $-CH_2$ -,  $-(CH_2)_2$ - oder  $-(CH_2)_3$ - darstellt.

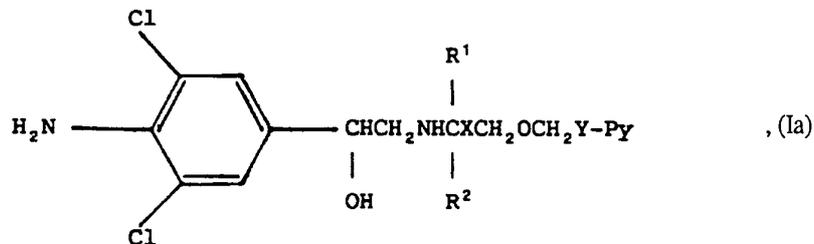
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß Ausgangsverbindungen der Formel (III), (IV), (VI), (VII) oder (VIII) eingesetzt werden, worin  $R^1$  Wasserstoff bedeutet und  $R^2$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl ist.

35

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß Ausgangsverbindungen der Formel (III), (IV), (VI), (VII) oder (VIII) eingesetzt werden, worin Py Pyridyl, das an den Rest des Moleküls in 2-, 3- oder 4-Stellung gebunden ist, darstellt und unsubstituiertes Pyridyl oder Pyridyl, das durch einen einzigen Substituenten substituiert ist, ist.

40

6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



55

worin

X  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$  oder  $-(CH_2)_2C \equiv C-$  bedeutet;

Y  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$  oder  $-(CH_2)_3-$  darstellt;

5  $R^1$  Wasserstoff ist;

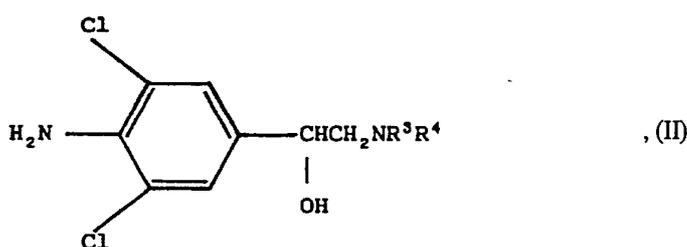
$R^2$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet und

Py Pyridyl ist, das an den Rest des Moleküls in 2-, 3- oder 4-Stellung gebunden ist und gegebenenfalls einen einzigen Substituenten, ausgewählt aus Hydroxy und Methyl, enthält;

10 und ihrer physiologisch annehmbaren Salze und Solvate, **dadurch gekennzeichnet**, daß man

a) ein Amin der allgemeinen Formel

15



20

25

worin  $R^3$  Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeutet und  $R^4$  Wasserstoff ist, mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel

30



worin L die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und  $R^2$ , X, Y und Py die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

35

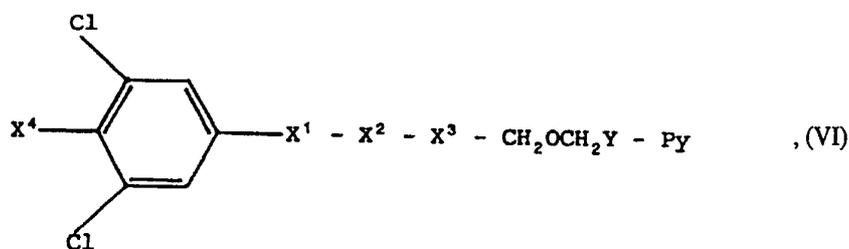


40

worin  $R^2$ , X, Y und Py die oben angegebenen Bedeutungen haben, alkyliert; oder

(2) ein Verbindung der allgemeinen Formel

45



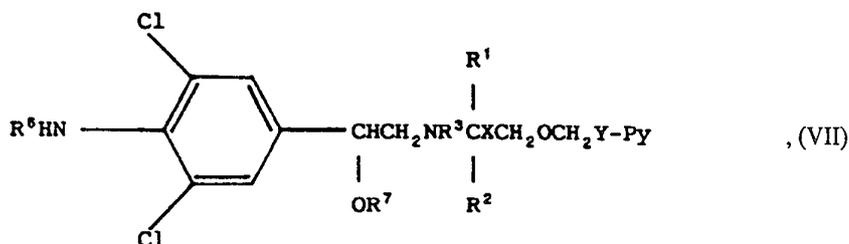
50

55

worin mindestens einer der Substituenten  $X^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , Y und Py eine reduzierbare Gruppe gemäß Anspruch 1 ist und die andere(n) Gruppe(n) folgende Bedeutung besitzt (besitzen):  $X^4 = -NHR^6$ ;  $X^1 = -CH(OH)-$ ;

$X^2 = -CH_2NR^3-$ ;  $X^3 = -CR^1R^2X-$  und Y und Py haben die oben angegebene Bedeutung, wobei  $R^3$  und  $R^6$  jeweils Wasserstoff oder eine Amino- bzw. Hydroxylschutzgruppe darstellen und  $R^1$ ,  $R^2$  und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, reduziert; oder

5 (3) von einem geschützten Zwischenprodukt der allgemeinen Formel



20 worin  $R^3$ ,  $R^6$  und  $R^7$  jeweils Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Substituenten  $R^3$ ,  $R^6$  und  $R^7$  eine Schutzgruppe bedeutet, und  $R^1$ ,  $R^2$ , X, Y und Py die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, die Schutzgruppe abspaltet.

25 7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß Ausgangsverbindungen der Formel (III), (IV), (VI) oder (VII) eingesetzt werden, worin  $R^2$  Wasserstoff bedeutet; X für  $-(CH_2)_4-$  steht; Y  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$  oder  $(CH_2)_3-$  darstellt; und Py unsubstituiertes Pyridyl, das an den Rest des Moleküls in 2- oder 3-Stellung gebunden ist, oder 2-Pyridyl, das einen einzigen Hydroxysubstituenten enthält, ist.

30 8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß Ausgangsverbindungen der Formel (III), (IV), (VI) oder (VII) eingesetzt werden, worin Py unsubstituiertes Pyridyl bedeutet, das an den Rest des Moleküls in 2-Stellung gebunden ist.

35 9. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)äthoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol oder eines physiologisch annehmbaren Salzes oder Solvates hiervon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man

- 40 (a) von 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[(phenylmethyl)-[6-[2-(2-pyridinyl)äthoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol die Schutzgruppe entfernt; oder
- (b) 4-Amino- $\alpha$ -(aminomethyl)-3,5-dichlorbenzolmethanol mit 2-[2-[(6-Bromhexyl)oxy]äthyl]pyridin alkyliert; oder
- (c) 4-Amino- $\alpha$ -(aminomethyl)-3,5-dichlorbenzolmethanol mit 6-[2-(2-Pyridinyl)äthoxy]hexanal alkyliert; oder
- 45 (d) N-[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-hydroxyäthyl]-6-[2-(2-pyridinyl)äthoxy]hexanamid reduziert; oder
- (e) von  $\alpha$ -[[Acetyl-[6-[2-(2-pyridinyl)äthoxy]hexyl]amino]methyl]-4-amino-3,5-dichlorbenzolmethanolacetat die Schutzgruppe entfernt; oder
- (f) 1-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-[[6-[2-(2-pyridinyl)äthoxy]hexyl]imino]äthanon reduziert; oder
- (g) 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)äthoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol-1-oxid reduziert; oder
- 50 (h) 1-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-[[6-[2-(2-pyridinyl)äthoxy]hexyl]amino]äthanon reduziert; oder
- (i) von 5-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-3-[6-[2-(2-pyridinyl)äthoxy]hexyl]-2-oxazolidinon die Schutzgruppe entfernt;

und, wenn die Verbindung als Enantiomerenmischung erhalten wird, die Mischung gegebenenfalls zum Erhalten des gewünschten Enantiomers trennt, und, wenn die Verbindung in Form der freien Base erhalten wird, diese gegebenenfalls in ein physiologisch annehmbares Salz überführt.

55 10. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)äthoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol in Form eines Fumaratsalzes, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-pyridinyl)äthoxy]hexyl]amino]methyl]benzolmethanol in einem Lösungsmittel mit Fumarsäure umsetzt.

11. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[3-(3-pyridinyl)propoxy]hexyl]-amino]methyl]benzylmethanol oder eines physiologisch annehmbaren Salzes oder Solvates hievon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man von 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[3-(3-pyridinyl)propoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol die Schutzgruppe entfernt.

5

12. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[4-(3-hydroxy-2-pyridinyl)butoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol oder eines physiologisch annehmbaren Salzes oder Solvates hievon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man von 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[4-(3-hydroxy-2-pyridinyl)butoxy]hexyl](phenylmethyl)-amino]methyl]benzylmethanol die Schutzgruppe entfernt.

10

13. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[3-(2-pyridinyl)propoxy]hexyl]-amino]methyl]benzylmethanol oder eines physiologisch annehmbaren Salzes oder Solvates hievon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man (Z)-4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[3-(2-pyridinyl)-2-propenyl]oxy]hexyl]-amino]methyl]benzylmethanol reduziert.

15

14. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(3-pyridinyl)äthoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol oder eines physiologisch annehmbaren Salzes oder Solvates hievon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man von 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[6-[2-(3-pyridinyl)äthoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol die Schutzgruppe entfernt.

20

15. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-Amino-3,5-dichlor- $\alpha$ -[[[1-methyl-6-[2-(2-pyridinyl)äthoxy]hexyl]amino]methyl]benzylmethanol oder eines physiologisch annehmbaren Salzes oder Solvates hievon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Amino- $\alpha$ -(aminomethyl)-3,5-dichlorbenzylmethanol mit 7-[2-(2-Pyridinyl)äthoxy]-2-heptanon alkyliert.

25

30

35

40

45

50

55