



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 244 339 A5

4(51) C 07 C 103/375
C 07 C 103/38
C 07 D 257/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

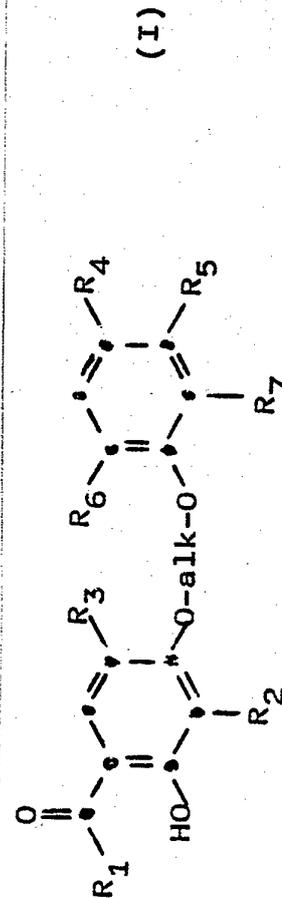
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C / 282 080 6 (22) 25.10.85 (44) 01.04.87

(71) siehe (73)
(72) Beck, Andreas, Dr., DE; Sallmann, Alfred, Dr., CH; Lang, Robert W., Dr., CH; Wenk, Paul, Dr., CH
(73) CIBA-GEIGY AG, 4002 Basel, CH

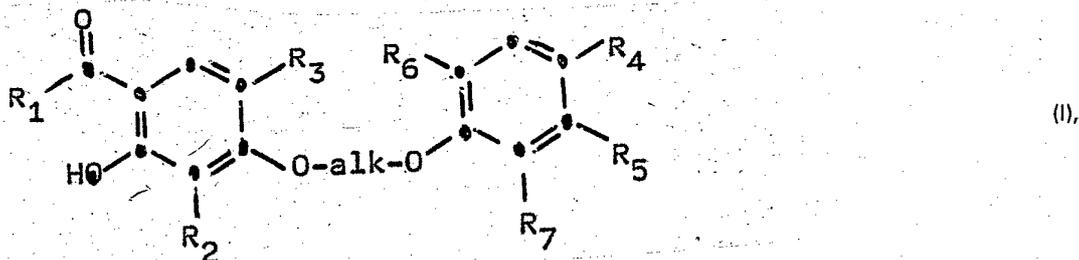
(54) Verfahren zur Herstellung neuer 2-fluoralkylierter 4-Acylresorcinether

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-fluoralkylierten 4-Acylresorcinethern für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer fluorierte Resorcinether mit breitem Wirkungsspektrum, insbesondere mit aniallergischer und antiinflammatorischer Wirkung. Erfindungsgemäß werden neue 2-fluoralkylierte 4-Acylresorcinether der Formel hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: R₁ Niederalkyl; R₂ fluoriertes Niederalkyl; R₃ Wasserstoff, Niederalkoxy, Trifluormethyl oder Halogen; alk einen ggf. durch Sauerstoff unterbrochenen Alkylen- oder Hydroxyalkylenrest; einer der Reste R₄, R₅ und R₇ eine Gruppe der Formel -NH-C(=O)-R₈; R₆ Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen u. a.; R₈ gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl. Formel (I)



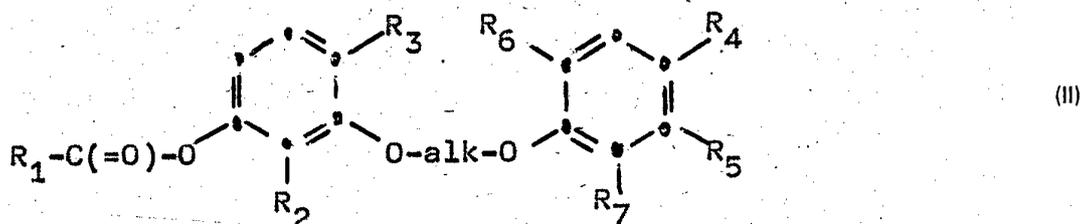
Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung 2-fluoralkylierter 4-Acylresorcinether der Formel



worin R₁ Niederalkyl bedeutet, R₂ fluoriertes Niederalkyl darstellt, R₃ Wasserstoff, Niederalkoxy, Trifluormethyl oder Halogen bedeutet, alk einen ggf. durch Sauerstoff unterbrochenen Alkyl- oder Hydroxyalkylenrest darstellt, einer der Reste R₄, R₅ und R₇ für eine Gruppe der Formel -NH-C(=O)-R₈, ein davon verschiedener Rest R₄ oder R₅ für einen Rest R₉ und ein davon verschiedener Rest R₇ für einen Rest R₁₀ steht, R₆ Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, Cyano oder Niederalkanoyl darstellt, R₈ gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, R₉ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet und R₁₀ für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy steht, und ihrer Salze, **gekennzeichnet dadurch**, daß man

a) eine Verbindung der Formel



umlagert oder

b) eine Verbindung der Formel



worin X₁ ggf. verethertes Hydroxy bedeutet, mit einer Verbindung der Formel R₁ - X₂ (IV) umsetzt, worin X₂ ggf. funktionell abgewandeltes Carboxy bedeutet, oder

c) eine Verbindung der Formel



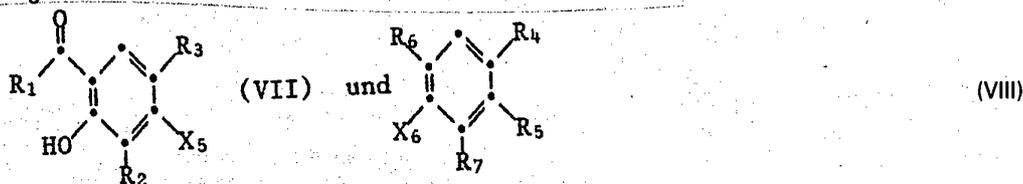
worin X₃ einen in den fluorierten Niederalkylrest R₂ überführbaren Rest bedeutet, oder in einem Salz davon X₃ in fluoriertes Niederalkyl R₂ überführt oder

d) in einer Verbindung der Formel



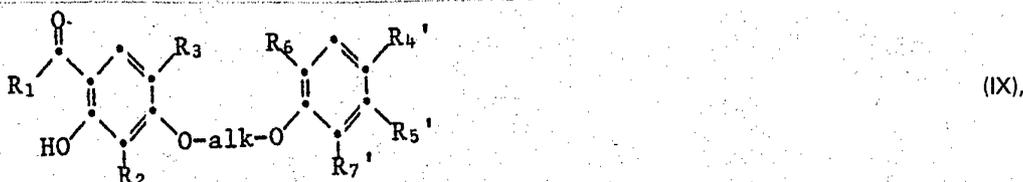
worin X₄ einen in Hydroxy überführbaren Rest bedeutet, X₄ in Hydroxy überführt oder

e) Verbindungen der Formeln

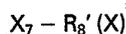


miteinander umsetzt, worin einer der Reste X_5 und X_6 gegebenenfalls in Salzform vorliegendes Hydroxy und der andere einen durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy oder Epoxy substituierten Rest $-O-alkH$, d. h. einen durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy substituierten Alkoxyrest Mono-, Di- oder Trioxaalkylrest oder durch Epoxy substituierten Alkoxy- oder Mono- oder Dioxalkylenrest, darstellt, oder

f) eine Verbindung der Formel

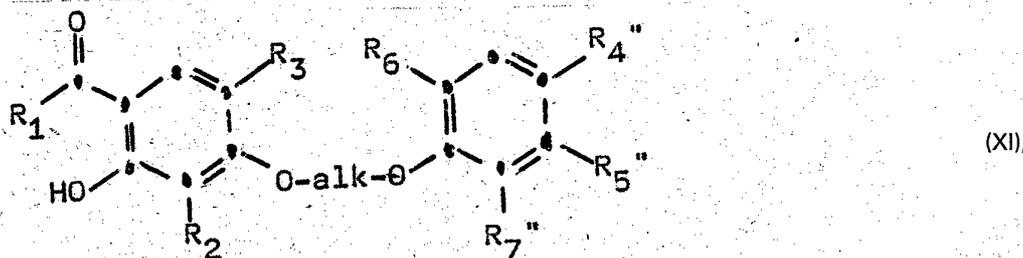


worin einer der Reste R_4' , R_5' und R_7' die Aminogruppe, ein davon verschiedener Rest R_4' bzw. R_5' einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7' einen Rest R_{10} darstellt, oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel



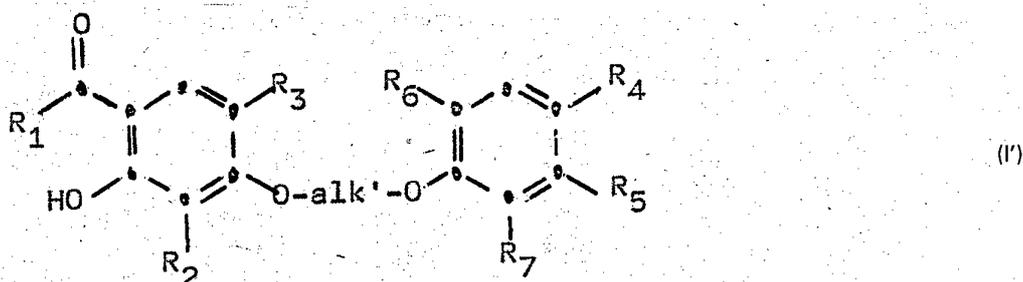
umsetzt, worin R_8' eine gegebenenfalls veresterte oder amidierte Carboxygruppe oder gegebenenfalls in 1-Stellung geschütztes 5-Tetrazolyl und X_7 eine gegebenenfalls veresterte, amidierte, anhydridisierte oder, sofern R_8' für in 1-Stellung geschütztes 5-Tetrazolyl steht, in Salzform vorliegende Carboxygruppe bedeutet, und gegebenenfalls die Schutzgruppe in 1-Stellung einer Tetrazolylgruppe R_8 abspaltet oder

g) in einer Verbindung der Formel



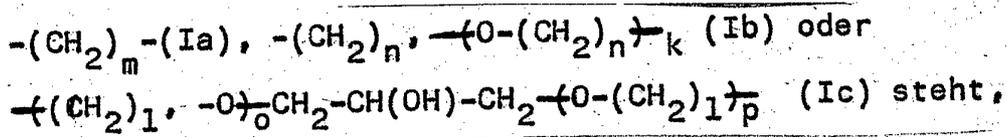
worin einer der Reste R_4'' , R_5'' und R_7'' einen Rest X_8 , ein davon verschiedener Rest R_4'' bzw. R_5'' einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7'' einen Rest R_{10} darstellt und X_8 einen in die gewünschte Gruppe der Formel $-NH-C(=O)-R_8$ überführbaren Rest bedeutet, X_8 in diese überführt oder

h) in einer Verbindung der Formel



worin alk' einen in eine Gruppe alk überführbaren Rest bedeutet, alk' in eine Gruppe alk überführt und gewünschtenfalls jeweils eine verfahrensgemäß erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäß erhältliches Isomerengemisch auftrennt und das oder die gewünschte(n) Isomere(n) isoliert und/oder eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz umwandelt.

- Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, worin R_1 Niederalkyl bedeutet, R_2 fluoriertes Niederalkyl mit bis und mit 3 Fluoratomen bedeutet, R_3 Wasserstoff, Niederalkoxy, Trifluormethyl oder Halogen darstellt, alk' für gegebenenfalls durch Sauerstoff unterbrochenes Niederalkyl bzw. Hydroxyniederalkyl, insbesondere einen Rest der Formeln



- worin k für 1, 2 oder 3 steht, 1 und 1' unabhängig voneinander 2 oder 3 bedeuten, m eine ganze Zahl von 2 bis und mit 9 bedeutet, n und n' unabhängig voneinander 2, 3 oder 4 bedeuten und o und p unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, einer der Reste R₄, R₅ und R₇ für eine Gruppe der Formel -C(C=O)-R₈, ein davon verschiedener Rest R₄ oder R₅ für einen Rest R₉ und ein davon verschiedener Rest R₇ für einen Rest R₁₀ steht, R₈ Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Niederalkanoyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Cyano, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl bedeutet, R₉ einerseits Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, N,N-Diniederalkylaminoniederalkoxycarbonyl, N,N-Niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl, N,N-Niederalkylen- oder N,N-(Aza)niederalkylen-, N,N-(Oxa)niederalkylen- bzw. N,N-(Thia)niederalkylen-carbamyl oder andererseits 5-Tetrazolyl bedeutet, R₁₀ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet und R₁₀ für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Cyano, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl — steht, und ihrer Salze.
3. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, worin R₁ Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen ist, R₂ ω-Fluor-, ω,ω-Difluor- oder ω,ω,ω-Trifluorniederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R₃ für Wasserstoff steht, R₄ Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 bedeutet, R₅ Oxaloamino, Niederalkoxyoxalylamino mit 3 bis und mit 6 C-Atomen oder 5-Tetrazolylcarbonylamino darstellt, R₆ für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, Trifluormethyl, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen, Cyano oder Carbamyl steht, R₇ Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, Carbamyl oder Cyano bedeutet und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit 2 bis und mit 5 C-Atomen oder Hydroxyniederalkylen mit 3 bis und mit 7 C-Atomen, in dem die Hydroxygruppe in höherer als der α-Stellung und in niedriger als der ω-Stellung gebunden ist, bedeutet, und ihrer Salze.
 4. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, worin R₁ Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen ist, R₂ ω-Fluor-, ω,ω-Difluor- oder ω,ω,ω-Trifluorniederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R₃ für Wasserstoff steht, R₄ Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 bedeutet, R₅ Oxaloamino, Niederalkoxyoxalylamino mit 3 bis und mit 6 C-Atomen oder 5-Tetrazolylcarbonylamino ist, R₆ für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, Trifluormethyl oder Cyano steht, R₇ Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Cyano oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 darstellt und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit 2 bis und mit 5 C-Atomen oder Hydroxyniederalkylen mit 3 bis und mit 7 C-Atomen, in dem die Hydroxygruppe in höherer als der α-Stellung und in niedriger als der ω-Stellung gebunden ist, bedeutet, und ihrer Salze.
 5. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, worin R₁ Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R₂ ω,ω,ω-Trifluorniederalkyl mit bis und mit 3 C-Atomen bedeutet, R₃ Wasserstoff bedeutet und R₅ Oxaloamino, Niederalkoxyoxalylamino mit 3 bis und mit 6 C-Atomen oder 5-Tetrazolylcarbonylamino darstellt, R₄ für Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen steht, R₆ Halogen der Atomnummer bis und mit 35 oder Cyano darstellt und R₇ Wasserstoff ist und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit 2 bis und mit 5 C-Atomen oder Hydroxyniederalkylen mit 3 bis und mit 7 C-Atomen, in dem die Hydroxygruppe in höherer als der α-Stellung und in niedriger als der ω-Stellung gebunden ist, darstellt, und ihrer Salze.
 6. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I, worin R₁ Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R₂ ω-Fluor-, ω,ω-Difluor- oder ω,ω,ω-Trifluorniederalkyl mit bis und mit 3 C-Atomen bedeutet, R₃ und R₇ für Wasserstoff stehen, einer der Reste R₄ und R₆ Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen und der andere Halogen der Atomnummer bis und mit 35 bedeutet, R₅ Oxaloamino oder 5-Tetrazolylcarbonylamino ist und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit 2 bis und mit 5 C-Atomen oder Hydroxyniederalkylen mit 3 bis und mit 7 C-Atomen, in dem die Hydroxygruppe in höherer als der α-Stellung und in niedriger als der ω-Stellung gebunden ist, darstellt, und ihrer Salze.
 7. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propyloxy)-4-chlor-6-methyl-phenyl))-1H-tetrazol-5-carboxamid oder ein Salz davon hergestellt wird.
 8. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propyloxy)-4-brom-6-methyl-phenyl))-1H-tetrazol-5-carboxamid oder ein Salz davon hergestellt wird.
 9. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propyloxy)-4-brom-6-methyl-phenyl))-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
 10. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propyloxy)-4-brom-6-methyl-phenyl))-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
 11. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propyloxy)-6-methyl-phenyl))-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
 12. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propyloxy)-phenyl))-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
 13. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propyloxy)-6-methyl-phenyl))-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
 14. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propyloxy)-phenyl))-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
 15. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propyloxy)-2-methyl-phenyl))-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
 16. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-pentyloxy)-phenyl))-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.

52. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-2-hydroxy-propoxy)-4-cyano-6-methyl-phenyl))-1H-tetrazol-5-carboxamid oder ein Salz davon hergestellt wird.
53. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-2-hydroxy-propoxy)-4-fluor-6-methyl-phenyl))-1H-tetrazol-5-carboxamid oder ein Salz davon hergestellt wird.
54. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propoxy)-4-chlor-6-methyl-phenyl))-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
55. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propoxy)-4-fluor-6-methyl-phenyl))-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
56. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propoxy)-4-cyano-6-methyl-phenyl))-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
57. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propoxy)-4-chlor-6-methyl-phenyl))-oxaminsäureethylester hergestellt wird.
58. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propoxy)-4-fluor-6-methyl-phenyl))-oxaminsäureethylester hergestellt wird.
59. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propoxy)-4-cyano-6-methyl-phenyl))-oxaminsäureethylester hergestellt wird.
60. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propoxy)-4-chlor-6-methyl-phenyl))-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
61. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propoxy)-4-fluor-6-methyl-phenyl))-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
62. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy)-propoxy)-4-cyano-6-methyl-phenyl))-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
63. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine salzbildende Verbindung hergestellt wird, erhältlich gemäß einem der Punkte 1, 2 und 6-53 in Form des Natrium-, Kalium-, Triethanolammonium-, Diethanolammonium-, Tris(hydroxymethyl)-methylammonium- oder Diethylammoniumsalzes.
64. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine salzbildende Verbindung hergestellt wird, erhältlich gemäß einem der Punkte 3-5 und 54-63 in Form des Natrium-, Kalium-, Triethanolammonium-, Diethanolammonium-, Tris(hydroxymethyl)-methylammonium- oder Diethylammoniumsalzes.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-fluoralkylierten 4-Acylresorcinethern mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antiallergischer, antiinflammatorischer und hautphlogistischer Wirkung.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von Asthma, Heufieber, entzündlicher Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises u. a.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind bereits Verbindungen ähnlicher Struktur bekannt, die eine antiallergische Wirksamkeit aufweisen.

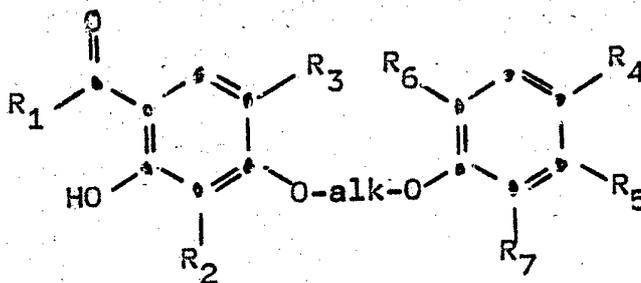
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften und breitem Wirkungsspektrum.

Darlegung des Wesens der Erfindung

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

Erfindungsgemäß werden neue 2-fluoralkylierte 4-Acylresorcinether der Formel



hergestellt, worin R₁ Niederalkyl bedeutet, R₂ fluoriertes Niederalkyl darstellt, R₃ Wasserstoff, Niederalkoxy, Trifluormethyl oder Halogen bedeutet, alk einen ggf. durch Sauerstoff unterbrochenen Alkyl- oder Hydroxyalkylenrest darstellt, einer der Reste R₄, R₅ und R₇ für eine Gruppe der Formel -NH-C(=O)-R₈, ein davon verschiedener Rest R₄ oder R₅ für einen Rest R₉ und ein davon verschiedener Rest R₇ für einen Rest R₁₀ steht, R₆ Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, Cyano oder Niederalkanoyl darstellt, R₈ gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder

5-Tetrazolyl bedeutet, R_9 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet und R_{10} für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy steht, und ihrer Salze.

Alkylenreste alk können bis und mit 9 Kettenglieder aufweisen und sind beispielsweise geradkettige Alkylenreste der Formel



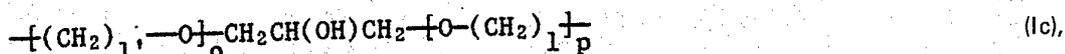
worin m eine ganze Zahl von 2 bis und mit 9 bedeutet, können aber auch verzweigte, insbesondere in höherer als der α - und in niedriger als der ω -Stellung verzweigte, Alkylenreste sein und sind vorzugsweise Niederalkylenreste (geradkettig und verzweigt) der genannten Art.

Durch Sauerstoff unterbrochene Alkylenreste sind beispielsweise Mono-, Di- oder Trioxaalkylenreste, z. B. der Formel



worin n und n' unabhängig voneinander 2, 3 oder 4 bedeuten und k für 1, 2 oder 3 steht, und bedeuten insbesondere Oxa- oder Dioxaniederalkylenreste, z. B. der Formel 1b, worin n und n' für 2 und k für 1 oder 2 steht.

Gegebenenfalls durch Sauerstoff unterbrochene Hydroxyalkylenreste sind beispielsweise Hydroxyalkylen-, Hydroxy(oxa)alkylen- oder Hydroxy(dioxa)alkylenreste, in denen die Hydroxygruppe in höherer als der α - und in niedriger als der ω -Stellung gebunden ist, z. B. Reste der Formel



worin l und l' unabhängig voneinander 2 oder 3 bedeuten und o und p unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, und stellen insbesondere entsprechende Hydroxyniederalkylenreste, ferner Hydroxy(oxa)niederalkylreste dar.

Verestertes Carboxy ist beispielsweise Niederalkoxycarbonyl, kann im Falle von R_9 aber auch N,N-Diniederalkylaminoniederalkoxycarbonyl, N,N-Niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes N,N-(Aza)niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl, N,N-(Oxa)-niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl oder N,N-(Thia)niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl sein.

Amidiertes Carboxy ist beispielsweise Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl, ferner N,N-Niederalkylen- bzw. N,N-(Aza)-niederalkylen-, N,N-(Oxa)niederalkylen- oder N,N-(Thia)niederalkylencarbamyl.

Vor- und nachstehend sind unter „niederer“ organischen Verbindungen und davon abgeleiteten Gruppen beispielsweise solche zu verstehen, die bis und mit 7, insbesondere bis und mit 4, Kohlenstoffatome (C-Atome) aufweisen.

Fluoriertes Niederalkyl weist beispielsweise bis und mit 3, insbesondere terminal gebundene, Fluoratome auf und bedeutet beispielsweise Mono-, Di- oder Trifluor-C₁-C₄-alkyl, wie Trifluormethyl, 3-Fluorpropyl, 3,3-Difluorpropyl oder 3,3,3-Trifluorpropyl.

Niederalkyl bedeutet beispielsweise C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl, ferner Sekundär- oder Tertiärbutyl.

Niederalkoxy bedeutet beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy, Ethoxy, Propyloxy, Isopropyloxy oder Butyloxy.

Halogen weist beispielsweise die Atomnummer bis und mit 53, insbesondere 17 bis und mit 53, auf und bedeutet beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

Niederalkanoyl ist beispielsweise C₁-C₇-Alkanoyloxy, wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeroyl oder Pivaloyl.

Geradkettiges Niederalkylen ist beispielsweise geradkettiges C₂-C₇-Alkylen, wie Ethylen, 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen, 1,6-Hexylen oder 1,7-Heptylen, kann aber auch 1,2-Propylen, 1,3-Butylen oder 2,4-Pentylen sein.

Verzweigtes Niederalkylen ist beispielsweise verzweigtes C₄-C₆-Alkylen, wie 1,3-(2-Methyl)-propylen oder 1,3-(2,2-Dimethyl)propylen.

Oxaniederalkylen ist beispielsweise 3- oder 4-Oxa-C₅-C₇-alkylen, wie 1,5-(3-Oxa)pentylen oder 1,7-(4-Oxa)heptylen;

Dioxaniederalkylen ist beispielsweise 1,7-(3,5-dioxa)heptylen.

Hydroxyniederalkylen ist beispielsweise 2-, 3- oder 4-Hydroxy-C₃-C₇-alkylen, wie 1,3-(2-Hydroxy)propylen, 1,4-(2-Hydroxy)butylen, 1,5-(3-Hydroxy)pentylen, 1,6-(2-Hydroxy)hexylen oder 1,7-(4-Hydroxy)heptylen. Hydroxy(oxa)niederalkylen ist beispielsweise 2-Hydroxy-4-oxa-C₆-C₇-alkylen, wie 1,6-(2-Hydroxy-4-oxa)hexylen oder 1,7-(2-Hydroxy-4-oxa)heptylen.

Niederalkoxycarbonyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy-, Isopropyloxy- oder Butyloxy-carbonyl.

N,N-Diniederalkylaminoniederalkoxycarbonyl ist beispielsweise N,N-Di-C₁-C₄-alkylamino-C₂-C₄-alkoxycarbonyl, wie 2-(Dimethylamino)ethoxycarbonyl, 2-(Diethylamino)ethoxycarbonyl oder 3-(Dimethylamino)propyloxy-carbonyl.

N,N-Niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl ist beispielsweise 5- bis 7gliedriges N,N-Alkylenamino-C₂-C₄-alkoxycarbonyl, wie 2-(Pyrrolidino)-, 2-(Piperidino)- oder 2-(Tetrahydroazepino)ethoxycarbonyl.

Gegebenenfalls substituiertes N,N-(Aza)niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl ist beispielsweise 5- bis 7gliedriges N,N-(Aza)alkylenamino-C₂-C₄-alkoxycarbonyl, wie 2-(Piperazino)ethoxycarbonyl, 2-(4-Methylpiperazino)ethoxycarbonyl.

N,N-(Oxa)- bzw. N,N-(Thia)niederalkylaminoniederalkoxycarbonyl ist beispielsweise 5- bis 7gliedriges N,N-(Oxa)- bzw. N,N-(Thia)-alkylenamino-C₂-C₄-alkoxycarbonyl, wie 2-(Morpholino)- bzw. 2-(Thiomorpholino)ethoxycarbonyl.

N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl ist beispielsweise N-C₁-C₇-Alkyl- oder N,N-Di-C₁-C₄-Alkylcarbamyl, wie N-Methyl-, N-Ethyl- oder N,N-Dimethylcarbamyl.

N,N-Niederalkylencarbamyl bzw. N,N-(Aza)-, N,N-(Oxa)- oder N,N-(Thia)niederalkylencarbamyl ist beispielsweise 5- bis 7gliedriges N,N-Alkylen-, N,N-(Aza)alkylen-, N,N-(Oxa)-alkylen- oder N,N-(Thia)alkylencarbamyl, wie Pyrrolidino-, Piperidino-, Pyridazino-, (4-Methyl)piperazino-, Morpholino- oder Thiomorpholinocarbonyl.

Als Salze von Verbindungen der Formel I kommen vorzugsweise pharmazeutisch verwendbare Salze in Frage, wie Metallsalze, Ammoniumsalze oder Salze mit organischen Basen. Metallsalze sind beispielsweise entsprechende Alkali-, Erdalkalimetallsalze, z. B. Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, ferner pharmazeutisch verwendbare Übergangsmetall-, wie Zink- oder Kupfersalze. Salze mit organischen Basen werden beispielsweise von Verbindungen der Formel I, worin R_6 und/oder R_7 Carboxy und/oder R_8 Carboxy oder 5-Tetrazolyl ist, mit mono-, di- oder trisubstituierten organischen Aminen, wie

entsprechenden Alkylaminen, Hydroxyalkylaminen, geeigneten, mindestens ein N-Atom aufweisenden Heterocyclen, wie Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin oder Pyrrolidin, gegebenenfalls N-substituierten Amino-sacchariden, z. B. mit N-Methyl-D-glucamin, oder basischen Aminosäuren, wie Lysin, Arginin, Histidin oder Ornithin, wobei jene mit L-Konfiguration bevorzugt sind, gebildet. Als Alkylamine kommen z. B. Mono-, Di- oder Triniederalkylamine, wie Ethyl-, tert-Butyl-, Diethyl-, Diisopropyl-, Trimethyl- oder Triethylamin, in Betracht. Hydroxyalkylamine sind beispielsweise Mono-, Di- oder Trihydroxyalkylamine, wie Mono-, Di- bzw. Triethanolamin oder Diisopropanolamin, oder Hydroxyniederalkyl-niederalkylamine, wie N,N-Dimethyl- bzw. N,N-Dimethylamino-ethanol oder Tri-(hydroxymethyl)methylamin.

Als weitere Salze sind pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze, wie Hydrohalogenide, Methansulfonate, N-Cyclohexylsulfamate, Maleinate, Fumarate, Maleate oder Tartrate von Verbindungen der Formel I, worin der Rest R₈ zur Bildung entsprechender Salze befähigt ist, zu nennen.

Die Verbindungen der Formel I mit chiralen C-Atomen können je nach der Anzahl derselben in zueinander enantiomeren bzw. diastereomeren Formen oder als Gemische derselben, wie Diastereomeregemische, Racemate oder Racematgemische vorliegen.

Die neuen Verbindungen zeichnen sich durch wertvolle pharmakologische Eigenschaften aus.

So weisen sie auf einem ausgeprägten LTD₄-(Leucotrien-D₄)- sowie PAF-(PAF-Acether)-Antagonismus beruhende antiallergische Wirkung auf. Die LTD₄-antagonistischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise *in vitro* anhand ihrer in Konzentrationen ab etwa 0,03 bis etwa 0,10 µMol/l nachweisbaren Hemmwirkung auf durch LTD₄ ausgelöste Kontraktionen des isolierten Meerschweinchen-Ileums und *in vivo* anhand ihrer bei intravenöser Behandlung in Dosen ab etwa 0,08 mg/kg bzw. bei Aerosolbehandlung ab einem Wirkstoffgehalt von etwa 0,025 Gew.-% nachweisbaren Hemmwirkung auf durch LTD₄ ausgelöste Bronchospasmen des Meerschweinchens gezeigt werden. Sie weisen ferner eine ausgeprägte LTD₄-Synthesehemmung auf, die *in vitro* anhand der Aggregationshemmung von peritonealen PMN der Ratte gezeigt werden kann.

Antiallergisch wirksamen Verbindungen ähnlicher Struktur gegenüber zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch längere Wirkungsdauer aus und weisen zusätzlich zu der erwähnten LTD₄-antagonistischen Wirkung für diese Verbindungsklasse neuartige Phospholipase-hemmende Eigenschaften und eine ausgeprägte anti-inflammatorische bzw. hautphlogistische Wirkung ebenso eine ausgeprägte Hemmwirkung auf die Leukotrien-B₄-biosynthese, wie sich *in vitro* in Konzentrationen ab etwa 0,5 µMol/l zeigen läßt, auf, die selbst schon sehr wertvoll sind und zudem die antiallergische Wirkung in wünschenswerter Weise ergänzen. Die Phospholipase-hemmenden Eigenschaften können beispielsweise *in vitro* anhand der in Konzentrationen ab etwa 10 µMol/l nachweisbaren Hemmung der Aktivität von Phospholipasen A₂ (aus menschlichen Leukozyten) und C (aus menschlichen Thrombozyten) und die antiinflammatorischen bzw. hautphlogistischen Eigenschaften *in vivo* anhand der Hemmwirkung auf das experimentelle Crotonöl-Öhroedem der Ratte in Konzentrationen ab etwa 10 mg/ml gezeigt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können dementsprechend als Antiallergika, beispielsweise zur Behandlung von Asthma, Heufieber, Rhinitis und Hautallergien, insbesondere aber als Antiinflammatorika, vor allem zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, sowie als Haut- bzw. Schleimhautphlogistika, zur Behandlung entzündlicher Dermatosen verschiedenartiger, insbesondere jedoch allergischer, Genese, beispielsweise zur Behandlung entzündlicher Hautirritationen, Kontaktdermatiden, Exanthenen, Verbrennungen und von Mukosaentzündungen der Augen, Lippen, des Mundes sowie der Genital- bzw. Analregion eingesetzt werden.

Die Hemmwirkung auf das experimentelle Öhroedem der Ratte kann nach G. Tonelli und L. Thibault, *Endocrinology* **77**, 625 (1965) erfolgen. Zur Ermittlung der übrigen der erwähnten Eigenschaften können z. B. folgende Versuchsanordnungen herangezogen werden.

Hemmwirkung auf LTD₄-induzierte Kontraktionen des Meerschweinchen-Ileums

An Ileumsegmenten, die aus Meerschweinchen von 300 bis 400 g Körpergewicht entnommen, in einem Organbad in Tyrodelösung (38°C, Begasung mit 95% O₂ und 5% CO₂) befestigt und mit 1p belastet wurden, werden durch synthetisches LTD₄ (Leukotrien D₄, Kaliumsalz) Kontraktionen ausgelöst, deren Ausmaß registriert wird. Das Ausmaß der auf die LTD₄-antagonistische Wirkung der Testsubstanz zurückführende Hemmung dieser Kontraktionen wird gemessen. Man ermittelt diejenige, als IC₅₀ bezeichnete Konzentration der Testsubstanz, die durch LTD₄ induzierte Kontraktionen auf 50% des Ausgangswertes reduziert. In dieser Versuchsanordnung wurde beispielsweise für das Natriumsalz der N-(3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenyloxy)-propyloxy)-2-cyan-phenyl)-oxaminsäure gemäß US-PS Nr. 444 872 ein IC₅₀-Wert von 0,087 µMol/l und für das anmeldungsgemäße Natriumsalz der N-((3-(3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenyloxy)-propyloxy)-4-brom-6-methyl-phenyl))-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamid ein IC₅₀-Wert von 0,012 µMol/l erhalten.

In vitro-Test zur Bestimmung der Hemmung von Phospholipase A₂ aus menschlichen Leukozyten

Neutrophile polymorphkernige menschliche Leukozyten werden ausgehend von „buffy coats“ durch mehrstufige fraktionierte Sedimentation isoliert und tiefgefroren. Die Phospholipase A₂ wird aus der Zellsuspension durch Homogenisieren unter Zusatz von eiskalter 0,36 n-H₂SO₄ in 2m-NaCl extrahiert und der nach Zentrifugieren bei 10000g erhaltene Überstand gegen Natriumacetatpuffer pH4,5 dialysiert.

Für die Bestimmung der Enzymaktivität wird Enzym (10–30 µg Protein) in 0,1 M Tris/HCl-Puffer pH7 unter Zusatz von 1 mM CaCl₂ und Substrat, bestehend aus biosynthetisch mit ¹⁴C-Ölsäure radioaktiv markiertem Phospholipiden (2 µM) von *Escherichia coli* bei 37°C während 1 Stunde inkubiert. Die Reaktion wird abgestoppt durch Zugabe von Dole-Reagens (Isopropanol/Heptan/IN H₂SO₄ 40:10:1, v/v) und die durch Phospholipase A₂ selektiv freigesetzte ¹⁴C-Ölsäure extrahiert. Ebenfalls mitextrahiertes Substrat wird durch Filtration des Extraktes durch eine Säule von Kieselgel vollständig entfernt. Die Bestimmung der ¹⁴C-Ölsäure im Eluat erfolgt durch Radiometrie.

Zur Ermittlung einer Hemmwirkung von Prüfsubstanzen auf die Phospholipase A₂ werden diese als Lösungen in Wasser, Dimethylsulfoxid (Endkonzentration im Ansatz bis 5Vol.-%) oder Ethanol (Endkonzentration im Ansatz bis 2,5Vol.-%) dem Inkubationsansatz zugesetzt. Die Wirkungsstärke der Prüfsubstanzen wird ausgedrückt durch die IC₅₀, d. h. die Konzentration, welche eine Hemmung von 50% der Kontrollaktivität bewirkt. Die IC₅₀ wird graphisch ermittelt durch Auftragen der prozentualen Hemmung auf der Ordinate gegen den Logarithmus der Konzentration (µM) auf der Abszisse.

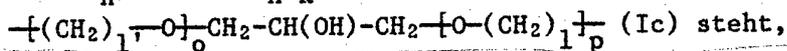
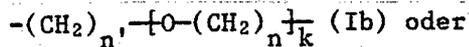
In dieser Versuchsanordnung wurde beispielsweise für das Natriumsalz von N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-4-brom-6-methyl-phenyl}}}-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamid ein IC₅₀-Wert von 12 µMol/L und für N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-chlor-6-methyl-phenyl}}}-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamid ein IC₅₀-Wert von 13 µMol/L erhalten, wohingegen das Natriumsalz der N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl}}-phenoxy}}-2-hydroxy-propyloxy}}-2-cyan-phenyl]-oxaminsäure gemäß US-Patentschrift Nr. 4448729 auch bei 100 µMol/L noch keine Wirkung zeigte.

Calcium-Ionophor-induzierte Synthese von LTB₄

Peritoneal-Exudat (Neutrophile) von Wistar-Ratten (RA25, männlich) gewinnt man 24 Stunden nach i.p.-Injektion von 12% Natriumcaseinat. Zellen (1 × 10⁷/ml) werden durch Ca-Ionophor A23187 (1 × 10⁻⁶ M) während 4 Minuten stimuliert. Überstände werden auf ihre Fähigkeit, PMN-Aggregation in vitro auszulösen, untersucht. Hemmsubstanzen in DMSO werden 5 Minuten vor der Zugabe des Ionophors zugegeben.

Die Resultate werden in % Hemmung der Kontrolle (ohne Hemmer) und als IC₅₀ angegeben.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I, worin R₁ Niederalkyl bedeutet, R₂ fluoriertes Niederalkyl mit bis und mit 3 Fluoratomen bedeutet, R₃ Wasserstoff, Niederalkoxy, Trifluormethyl oder Halogen darstellt, alk für gegebenenfalls durch Sauerstoff unterbrochenes Niederalkyl bzw. Hydroxyniederalkyl, insbesondere einen Rest der Formeln -(CH₂)_m- (Ia),



worin k für 1, 2 oder 3 steht, l und l' unabhängig voneinander 2 oder 3 bedeuten, m eine ganze Zahl von 2 bis und mit 9 bedeutet, n und n' unabhängig voneinander 2, 3 oder 4 bedeuten und o und p unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, einer der Reste R₄, R₅ und R₇ für eine Gruppe der Formel -C(C=O)-R₈, ein davon verschiedener Rest R₄ und R₅ für einen Rest R₉ und ein davon verschiedener Rest R₇ für einen Rest R₁₀ steht, R₆ Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Niederalkanoyl, Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, Cyano, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl bedeutet, R₈ einerseits Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, N,N-Diniederalkylaminoniederalkoxy-carbonyl, N,N-Niederalkylaminoniederalkoxy-carbonyl, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl, N,N-Niederalkyl- oder N,N-(Aza)niederalkyl-, N,N-(Oxa)niederalkyl- bzw. N,N-(Thia)niederalkylencarbamyl oder andererseits 5-Tetrazolyl bedeutet, R₉ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet und R₁₀ für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, Cyano, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl steht, und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl ist, R₂ ω-Fluor-, ω,ω-Difluor- oder ω,ω,ω-Trifluorniederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Trifluormethyl, 3,3,3-Trifluor-3-Fluorpropyl oder 3,3-Difluorpropyl bedeutet, R₃ für Wasserstoff steht, R₄ Wasserstoff, Niederalkyl, wie Methyl, Trifluormethyl oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, bedeutet, R₅ Oxaloamino, Niederalkoxyoxalylamino mit 3 bis und mit 6 C-Atomen, wie Methoxy- oder Aethoxyoxalylamino oder 5-Tetrazolylcarbonylamino darstellt, R₆ für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogen oder Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, Trifluormethyl, Niederalkoxy-carbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen, wie Ethoxy-carbonyl, Cyano oder Carboxy steht, R₇ Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogen oder Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, Carbamyl oder Cyano bedeutet und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkyl mit 2 bis und mit 5 C-Atomen, wie 1,3-Propylen, oder Hydroxyniederalkyl mit 3 bis und mit 7 C-Atomen, in dem die Hydroxygruppe in höherer als der α-Stellung und in niederer als der ω-Stellung gebunden ist, wie 1,3-(2-Hydroxy)propylen, bedeutet, und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze, mit Basen.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I, worin R₁ Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, ist, R₂ ω-Fluor-, ω,ω-Difluor- oder ω,ω,ω-Trifluorniederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie 3,3,3-Trifluorpropyl, ferner 3-Fluorpropyl oder 3,3-Difluorpropyl, bedeutet, R₃ für Wasserstoff steht, R₄ Wasserstoff, Niederalkyl, wie Methyl, Trifluormethyl oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, bedeutet, R₅ Oxaloamino, Niederalkoxyoxalylamino mit 3 bis und mit 6 C-Atomen, wie Methoxy- oder Ethoxyoxalylamino oder 5-Tetrazolylcarbonylamino ist, R₆ für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, Trifluormethyl oder Cyano steht, R₇ Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Cyano oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, darstellt und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkyl mit 2 bis und mit 5 C-Atomen, wie 1,3-Propylen, oder Hydroxyniederalkyl mit 3 bis und mit 7 C-Atomen, in dem die Hydroxygruppe in höherer als der α-Stellung und in niederer als der ω-Stellung gebunden ist, wie 1,3-(2-Hydroxy)propylen, bedeutet, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze, mit Basen.

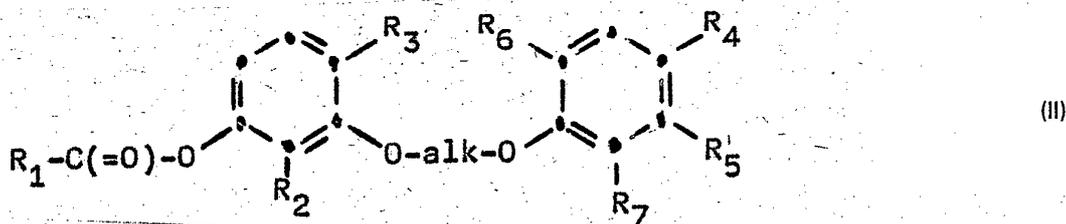
Die Erfindung betrifft ganz besonders die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, bedeutet, R₂ ω,ω,ω-Trifluorniederalkyl mit bis und mit 3 C-Atomen, wie 3,3,3-Trifluorpropyl bedeutet, R₃ Wasserstoff bedeutet und R₅ Oxaloamino, Niederalkoxyoxalylamino mit 3 bis und mit 6 C-Atomen, wie Methoxy- oder Aethoxyoxalylamino oder 5-Tetrazolylcarbonylamino darstellt, R₄ für Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, steht, R₆ Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, oder Cyano darstellt und R₇ Wasserstoff ist und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkyl mit 2 bis und mit 5 C-Atomen, wie 1,3-Propylen, ferner Hydroxyniederalkyl mit 3 bis und mit 7 C-Atomen, in dem die Hydroxygruppe in höherer als der α-Stellung und in niederer als der ω-Stellung gebunden ist, wie 1,3-(2-Hydroxy)propylen, darstellt, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze, mit Basen.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, bedeutet, R₂ ω-Fluor-, ω,ω-Difluor- oder ω,ω,ω-Trifluorniederalkyl mit bis und mit 3 C-Atomen, wie 3,3,3-Trifluorpropyl, bedeutet, R₃ und R₇ für Wasserstoff stehen, einer der Reste R₄ und R₆ Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, und der andere Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder Brom, bedeutet, R₅ Oxaloamino oder 5-Tetrazolylcarbonylamino ist und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkyl mit 2 bis und mit 5 C-Atomen, wie 1,3-Propylen, ferner Hydroxyniederalkyl mit 3 bis und mit 7 C-Atomen, in dem die Hydroxygruppe in höherer als der α-Stellung und in niederer als der ω-Stellung gebunden ist, wie 1,3-(2-Hydroxy)propylen, darstellt, und ihrer Salze, insbesondere

Die Erfindung betrifft namentlich die in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze, mit Basen.

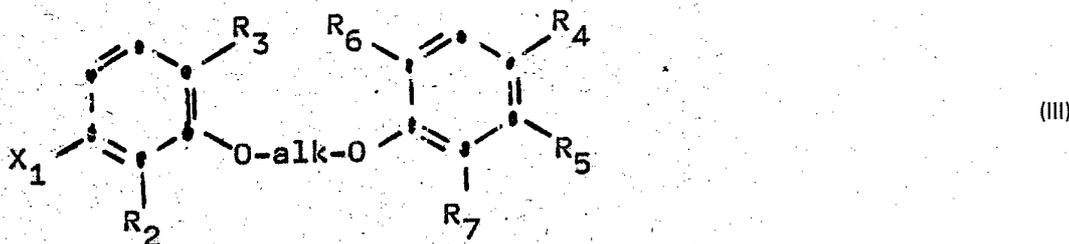
Die Erfindung betrifft ferner ein auf an sich bekannten Methoden beruhendes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihre Salze. Dieses ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel



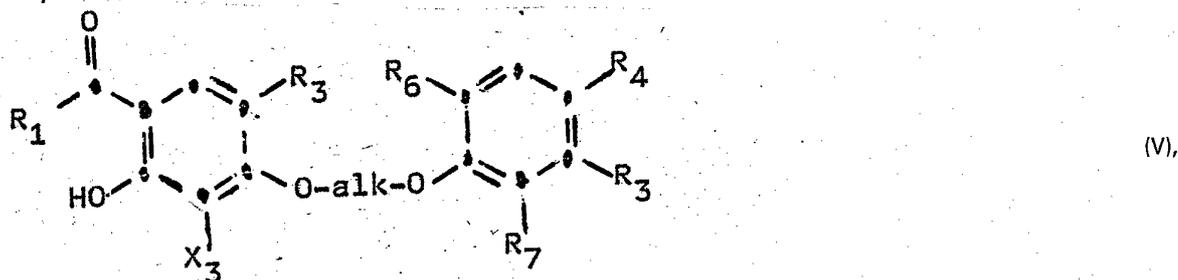
umlagert oder

b) eine Verbindung der Formel



worin X₁ ggf. verethertes Hydroxy bedeutet, mit einer Verbindung der Formel R₁-X₂ (IV) umgesetzt, worin X₂ ggf. funktionell abgewandeltes Carboxy bedeutet, oder

c) in einer Verbindung der Formel

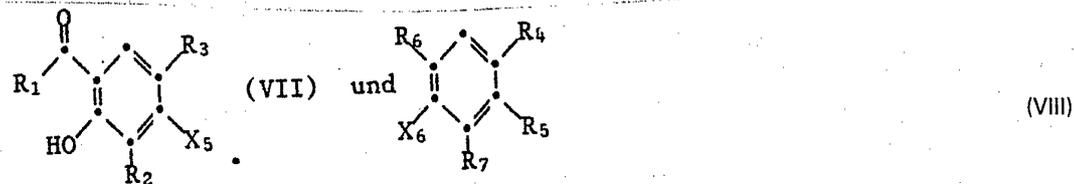


d) in einer Verbindung der Formel



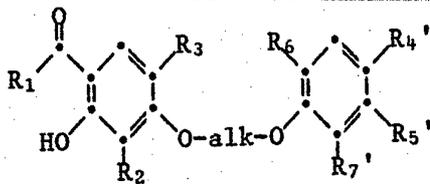
worin X₄ einen in Hydroxy überführbaren Rest bedeutet, X₄ in Hydroxy überführt oder

e) Verbindungen der Formeln



miteinander umsetzt, worin einer der Reste X₅ und X₆ gegebenenfalls in Salzform vorliegendes Hydroxy und der andere einen durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy oder Epoxy substituierten Rest -O-alkH, d. h. einen alk entsprechenden, durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy substituierten Alkoxyrest, Mono-, Di- oder Trioxaalkylrest oder durch Epoxy substituierten Alkoxy- oder Mono- oder Dioxalkylenrest darstellt, oder

f) eine Verbindung der Formel



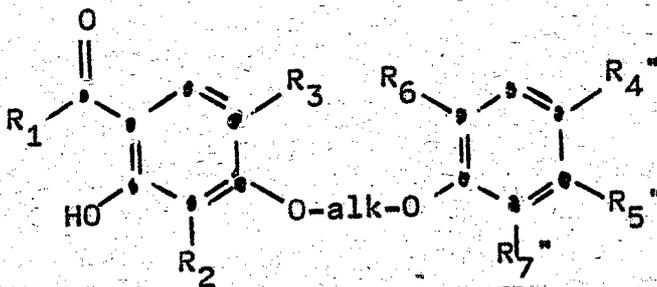
(IX),

worin einer der Reste R_4' , R_5' und R_7' die Aminogruppe, ein davon verschiedener Rest R_4' bzw. R_5' einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7' einen Rest R_{10} darstellt, oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel

X_7-R_8'

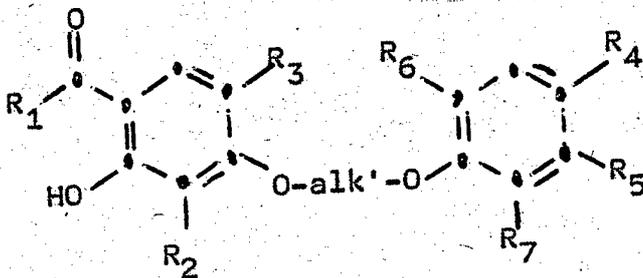
(X)

umsetzt, worin R_8' eine gegebenenfalls veresterte oder amidierte Carboxygruppe oder gegebenenfalls in I-Stellung geschütztes 5-Tetrazolyl und X_7 eine gegebenenfalls veresterte, amidierte, anhydridisierte oder, sofern R_8' für in I-Stellung geschütztes 5-Tetrazolyl steht, in Salzform vorliegende Carboxygruppe bedeutet, und gegebenenfalls die Schutzgruppe in I-Stellung einer Tetrazolylgruppe R_8 abspaltet oder
g) in einer Verbindung der Formel



(XI),

worin einer der Reste R_4'' , R_5'' und R_7'' einen Rest X_8 , ein davon verschiedener Rest R_4'' bzw. R_5'' einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7'' einen Rest R_{10} darstellt und X_8 einen in die gewünschte Gruppe der Formel $-NH-C(=O)-R_8$ überführbaren Rest bedeutet, X_8 in diese überführt oder
h) in einer Verbindung der Formel



(I'),

worin alk' einen in eine Gruppe alk überführbaren Rest bedeutet, alk' in eine Gruppe alk überführt und gewünschtenfalls jeweils eine verfahrensgemäß erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäß erhältliches Isomerenmisch aufzutrennt und das oder die gewünschte(n) Isomere(n) isoliert und/oder eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz umwandelt.

Gegebenenfalls verethertes Hydroxy X_1 in Formel III bedeutet beispielsweise Niederalkoxy, wie Methoxy.

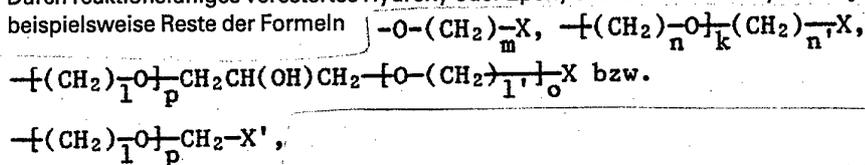
Ggf. funktionell abgewandeltes Carboxy X_2 in Formel IV bedeutet beispielsweise freies, verestertes oder anhydridisiertes Carboxy, wie Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, z. B. Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, Halogencarbonyl, z. B. Chlorcarbonyl, oder anhydridisiertes Carboxy der Formel $-C(=O)-O-C(=O)-R_1$ (IVa).

In fluorierte Niederalkylreste R_2 überführbare Reste X_3 in Formel V sind beispielsweise fluorierte Niederalkenylreste, wie 3-Fluor-, 3,3-Difluor- oder 3,3,3-Trifluor-prop-1-enyl bzw. 3-Fluor- oder 3,3-Difluor-prop-2-enyl, fluorierte Niederalkinylreste, wie 3-Fluor-, 3,3-Difluor- oder 3,3,3-Trifluor-prop-1-ynyl, ferner fluorierte Hydroxyniederalkylreste, wie 3-Fluor-, 3,3-Difluor- oder 3,3,3-Trifluor-1-hydroxy-propyl, ferner Halogen der Atomnummer 19 bis und mit 53, wie Brom oder Jod, ferner Chlor.

In Hydroxy überführbare Reste X_4 in Formel VI sind beispielsweise veretherte oder veresterte Hydroxygruppen. Als verethertes Hydroxy X_4 kommen beispielsweise aliphatisch verethertes Hydroxy, z. B. Niederalkoxy, wie Methoxy, oder Niederalkenylxy, wie Allyloxy, Phenylniederalkoxy, insbesondere gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxy, wie Benzylxy, ferner Tetrahydropyran-2-yloxy oder Silyloxy, insbesondere Triniederalkylsilyloxy, z. B. Trimethylsilyloxy, in Betracht. Verestertes Hydroxy X_4 ist beispielsweise mit einer Carbonsäure, wie einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure oder mit einem aliphatischen oder aromatischen Halbestere der Kohlensäure verestertes Hydroxy, wie Niederalkanoyloxy, z. B. Acetoxy, gegebenenfalls substituiertes Benzoyloxy, z. B. der Formel $R_1-C(=O)-O-$, gegebenenfalls halogeniertes Niederalkoxycarbonyl, z. B. Methoxy-, Ethoxy- oder Tertiärbutoxyloxyloxy, 2,2,2-Triäthoxyloxy- oder 2,2,2-Trichlorethoxyloxyloxy, gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxycarbonyl, insbesondere 1-Phenylniederalkoxycarbonyl, z. B. Benzylxyloxyloxy, oder gegebenenfalls substituiertes Phenoxyloxyloxy.

In Salzform vorliegendes Hydroxy X_5 in Formel VII bzw. X_6 in Formel VIII bzw. Carboxy in Formel X liegt insbesondere in einer Alkalimetallsalzform, z. B. als Natrium- oder Kaliumsalz, vor.

Durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy oder Epoxy substituierte Alkoxyreste X_5 in Formel VII bzw. X_6 in Formel VIII sind beispielsweise Reste der Formeln



worin X reaktionsfähiges verestertes Hydroxy und X' 1,2-Epoxyethyl ist. Reaktionsfähiges verestertes Hydroxy ist dabei beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, oder organisches Sulfonyloxy, wie Niederalkansulfonyloxy, z. B. Methansulfonyloxy, oder gegebenenfalls substituiertes Benzolsulfonyloxy, z. B. Benzol-, p-Brombenzol- oder p-Toluolsulfonyloxy.

Gegebenenfalls verestertes, amidiertes oder anhydridisiertes Carboxy X_7 in Formel X ist beispielsweise freies Carboxy, verestertes Carboxy R_8 oder mit einem gegebenenfalls substituierten Phenol verestertes Carboxy, wie Phenoxy-, 4-Nitrophenoxy- oder 2,4-Dinitrophenoxy-carbonyl, amidiertes Carboxy R_8 oder aktiviertes Carbamyl, wie 1-Imidazolyl- bzw. 1-(2,5-Dimethylimidazolyl)-carbonyl, oder mit einer Halogenwasserstoffsäure anhydridisiertes Carboxy, wie Halogencarbonyl, z. B. der Formel $Hal-C(=O)-$, worin Hal Chlor, Brom oder Jod, vor allem Chlor, ist.

Als Ausgangsstoffe X kommen insbesondere solche der Formeln $R_8''-R_8''$ (Xa), worin R_8'' gegebenenfalls verestertes Carboxy bedeutet, oder $Hal-C(=O)-R_8'$ (Xb) in Betracht. In geschützter Form vorliegende 5-Tetrazolylreste R_8' sind beispielsweise gegebenenfalls im Arylteil substituierte 1-(α -Aralkyl)-tetrazolyl-(5)-reste, wie 1-Benzyltetrazolyl-(5) oder 1-(p-Methoxybenzyl)-tetrazolyl-(5).

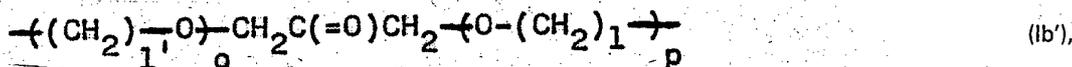
Ein in die Gruppe der Formel $-NH-C(=O)-R_8$ überführbarer Rest X_8 in Formel XI ist beispielsweise ein durch Solvolyse, d. h. Hydrolyse, Alkohololyse (Umsetzung mit dem der gewünschten veresterten Carboxygruppe R_8 entsprechenden Alkohol) und/oder Aminolyse (Umsetzung mit Ammoniak oder einem der gewünschten amidierten Carboxygruppe R_8 entsprechenden Amin) in diese überführbarer Rest, beispielsweise eine Gruppe der Formel $-NH-X_A$, in der X_A eine von einer gegebenenfalls veresterten oder amidierten Oxalgruppe verschiedene und in diese überführbare funktionell abgewandelte Oxalgruppe bedeutet.

Derartige funktionell abgewandelte Oxalgruppen sind vorzugsweise solche, die als funktionell abgewandelte α -Carbonylgruppierung Thioxomethylen, Iminomethylen oder eine veresterte und/oder veretherte Dihydroxymethylengruppierung und/oder als funktionell abgewandelte Carboxygruppe eine von einer veresterten oder amidierten Carboxygruppe verschiedene funktionell abgewandelte Carboxygruppe aufweisen. Veresterte und/oder veretherte Dihydroxymethylengruppierungen sind beispielsweise mit einer Halogenwasserstoffsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, veresterte und/oder mit einem Niederalkanol, wie Methanol oder Ethanol, veretherte Dihydroxymethylengruppen. Als Beispiele seien vor allem Dihalogenmethylengruppierungen, wie Dichlormethylen, Niederalkoxyhalogenmethylengruppierungen, wie Methoxy- oder Ethoxychloromethylen, oder Diniederalkoxymethylengruppierungen, wie Dimethoxy- oder Diethoxymethylen, genannt. Von veresterten oder amidierten Carboxylgruppen verschiedene funktionell abgewandelte Carboxygruppierungen sind beispielsweise die Cyanogruppe, anhydridisierte Carboxygruppen, wie Halogen-, z. B. Chloro-carbonyl, Iminoester-, wie Imid- bzw. Aminhalogenidgruppierungen, z. B. Iminochlor- oder Aminodichlormethyl, Iminoethergruppierungen, wie Niederalkyl- oder Niederalkyleniminoethergruppierungen, z. B. Methoxy- oder Ethoxyiminomethylen, 4,4- oder 5,5-Dimethyloxazolinyll(2) oder 4,4,6-Trimethyl-dihydro-oxazinyl-(2), Amidinogruppen, wie Amidino oder Niederalkyl-, z. B. Methylamidino, mit einer Halogenwasserstoffsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, veresterte und/oder mit einem Niederalkanol veretherte Orthosäuregruppierungen, wie Triniederalkoxy-, Niederalkoxyhalogen- oder Trihalogenmethylgruppen, vor allem Trimethoxy- oder Triethoxymethyl, Ethoxydichlormethyl oder Trichlormethyl, oder gegebenenfalls veresterte Thiocarboxylgruppen, wie Niederalkylthiocarbonylgruppen, z. B. Ethylthiocarbonyl.

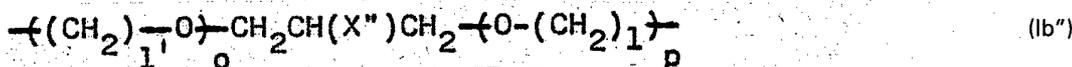
Ein in die Gruppe der Formel $-NH-C(=O)-R_8$, worin R_8 5-Tetrazolyl bedeutet, überführbarer Rest X_8 ist beispielsweise die Gruppe der Formel $-NH-C(=O)-CN$ oder eine Gruppe der Formel $-NH-C(=O)-R_8'$, worin R_8' in 1-Stellung geschütztes 5-Tetrazolyl ist. In geschützter Form vorliegende 5-Tetrazolylreste R_8' sind beispielsweise gegebenenfalls im Arylteil substituierte 1-(α -Aralkyl)-tetrazolyl-(5)-reste, wie 1-Benzyltetrazolyl-(5) oder 1-(p-Methoxybenzyl)-tetrazolyl-(5).

Weitere in Gruppen der Formel $-NH-C(=O)-R_8$ überführbare Reste X_8 sind beispielsweise oxydativ in diese überführbare Gruppen der Formel $-NH-X_B$, worin X_B die oxydativ in die Oxalgruppe der Formel $-C(=O)-R_8$, worin R_8 Carboxy darstellt, überführbare gegebenenfalls hydratisierte Glyoxylgruppe bedeutet. Diese kann vorteilhaft im Verlaufe der Oxydationsreaktion, z. B. aus der Acylgruppe einer gegebenenfalls α,β -ungesättigten oder α,β -dihydroxylierten aliphatischen oder araliphatischen Carbonsäure, einer gegebenenfalls an der Hydroxygruppe veresterten Glykoloylgruppe oder der Glycylgruppe, in situ gebildet oder aus einem ihrer funktionellen Derivate, z. B. einem ihrer Acetale oder Imine, in Freiheit gesetzt werden. Acylgruppen von gegebenenfalls α,β -ungesättigten oder α,β -dihydroxylierten Carbonsäuren sind beispielsweise Alkanoylgruppen, wie Niederalkanoyl, z. B. Acetyl, Acylgruppen von α,β -ungesättigten aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren, z. B. Acryloyl, Crotonyl oder die Acylgruppe der gegebenenfalls funktionell abgewandelten Fumar- oder Maleinsäure, Acylgruppen von α,β -ungesättigten araliphatischen Carbonsäuren, z. B. gegebenenfalls substituiertes Cinnamoyl, oder Acylgruppen von aliphatischen, α,β -Dihydroxydicarbonsäuren, wie der Weinsäure, oder monofunktioneller Carboxyderivate, wie Estern oder Amidin, derselben. Veresterte Glykoloylgruppen sind beispielsweise an der Hydroxygruppe mit einer Mineralsäure, wie einer Halogenwasserstoffsäure, z. B. mit Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, oder mit einer Carbonsäure, z. B. mit Essigsäure oder der gegebenenfalls substituierten Benzoesäure, veresterte Glykoloylgruppen. Acetalisierte Glyoxyloylgruppen sind beispielsweise mit Niederalkanolen oder einem Niederalkandiol acetalisierte Glyoxyloylgruppen, wie Dimethoxy-, Diethoxy- oder Ethylendioxyacetyl. Imine von Glyoxyloylgruppen sind beispielsweise gegebenenfalls substituierte N-Benzylimine oder N-(2-Benzothiazolyl)-imine derselben oder Imine mit 3,4-Ditert.-butyl-o-chinon. Weitere oxydativ in die Oxalgruppe überführbare Reste sind z. B. gegebenenfalls substituierte, wie in 5-Stellung eine acetalisierte Formylgruppe, wie Diethoxymethyl, aufweisende 2-Furoylgruppen. Zu veresterten Oxalgruppen der Formel $-C(=O)-R_8$, worin R_8 für verestertes Carboxy steht, oxydierbare Gruppen sind veretherte Glykoloylgruppen, wie Niederalkoxyacetyl. Zu gegebenenfalls veresterten oder amidierten Oxaloaminogruppen oxydierbare Reste X_8 sind ferner gegebenenfalls hydratisierte oder acetalisierte Formylmethylaminogruppen oder gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxymethylaminogruppen bzw. Carboxymethyleniminogruppen, z. B. der Formel $-NH-CH_2-CH=O$, $-NH-CH_2-R_8$ bzw. $-N=CH-R_8$.

In Reste alk überführbare Gruppen sind beispielsweise durch Oxo oder verethertes oder verestertes Hydroxy substituierte Reste alk, wie Oxoalkylen-, Oxo(oxa)alkylen- oder Oxo(dioxa)-alkylenreste, z. B. der Formel



bzw. veretherte oder veresterte Hydroxyalkylen-, Hydroxy(oxa)alkylen- oder Hydroxy(dioxa)alkylenreste der Formel



worin X'' verethertes oder verestertes Hydroxy bedeutet.

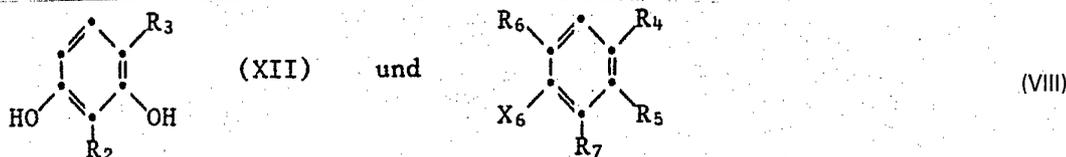
Verethertes Hydroxy X'' ist dabei beispielsweise mit einem α -Aralkanol oder einem Silanol verethertes Hydroxy, wie gegebenenfalls substituiertes Benzyloxy oder Triniederalkylsilyloxy, z. B. Trimethylsilyloxy.

Verestertes Hydroxy X'' ist beispielsweise mit einer Carbonsäure, wie einer Niederalkansäure oder einem Halbester der Kohlensäure verestertes Hydroxy, wie Niederalkanoyloxy, z. B. Acetoxy oder Pivaloyloxy, Niederalkoxycarbonyloxy, z. B. Tertiärbutoxycarbonyloxy, oder gegebenenfalls substituiertes Benzyloxycarbonyl, z. B. Carbobenzyloxy.

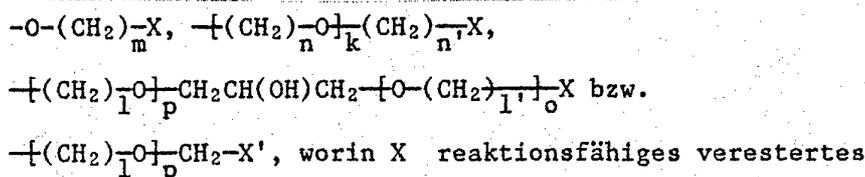
Die Durchführung der verfahrensgemäßen Reaktionen sowie die Herstellung neuer Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte erfolgt in Analogie zur Reaktions- und Bildungsweise bekannter Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte. Dabei werden, auch wenn nachstehend nicht ausdrücklich erwähnt, die jeweils üblichen Hilfsmittel, wie Katalysatoren, Kondensations- sowie Solvolysenmittel und/oder Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel, und Reaktions-, wie Temperatur- und Druckbedingungen, sowie gegebenenfalls Schutzgase verwendet.

Die Umlagerung von Verbindungen II gemäß **Verfahrensvariante a)** erfolgt beispielsweise photochemisch oder in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels. Geeignete saure Kondensationsmittel sind beispielsweise Lewissäuren, insbesondere komplexe Metallhalogenide der Formel M^mY_n (XIX), worin M ein n-wertiges, koordinativ ungesättigtes Metallatom der Gruppe II b, III a, III b, IV a, IV b, Va oder VIII b des Periodischen Systems der Elemente, z. B. ein Zink^{II}-, Bor^{III}-, Aluminium^{III}-, Gallium^{III}-, Zinn^{IV}-, Titan^{IV}-, Antimon^V- oder Eisen^{III}-atom und Y ein Halogenatom, insbesondere der Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder Brom darstellt. Vorzugsweise verwendet man Bortrifluorid, Aluminiumtrichlorid, Galliumchlorid, Zinntetrachlorid oder insbesondere Zinkchlorid. Weitere geeignete saure Kondensationsmittel sind komplexe Sauerstoffsäuren, vor allem des Schwefels oder Phosphors, wie Schwefelsäure, Pyroschwefelsäure, Phosphorsäure, Pyrophosphorsäure oder Polyphosphorsäure. Geeignete inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrachlormethan, Tetrachlorethan, Trichlorethylen, Schwefelkohlenstoff oder Nitrobenzol. Erforderlichenfalls arbeitet man unter Kühlen oder Erwärmen, z. B. bei etwa -10 bis etwa 40°C, insbesondere bei +5 bis +30°C.

Ausgangsstoffe II können z. B. hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formeln



worin X₆ einen durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy oder Epoxy substituierten Alkoxyrest, z. B. der Formeln

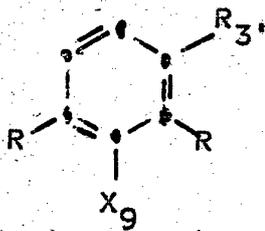


Hydroxy, z. B. Halogen, und X' 1,2-Epoxyethyl bedeutet, darstellt, in üblicher Weise miteinander umgesetzt und das Reaktionsprodukt der Formel



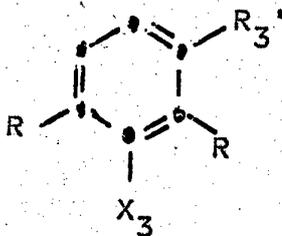
in üblicher Weise, z. B. durch Umsetzung mit einer Verbindung R₁-X₁ (IV), worin X₁ z. B. Halogen-carbonyl oder anhydridisiertes Carboxy der Formel -C(=O)-O-C(=O)-R₁ bedeutet, O-acyliert.

Verbindungen XII werden beispielsweise erhalten, indem man Verbindungen der Formeln



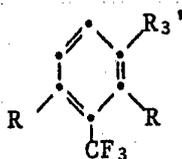
(XIV) und X₁₀ - R₂ (XV),

worin die Reste R gleiche oder verschiedene veretherte Hydroxygruppen bedeuten, R₃' Wasserstoff, Niederalkoxy, Trifluormethyl, Fluor oder Nitro bedeutet und eine der Gruppen X₉ und X₁₀ einen metallischen Rest, wie ein Alkalimetallatom, z. B. Natrium oder Lithium, ferner Kupfer oder eine Halogenerdalkalimetallgruppe, z. B. der Formel -Mg-Hal bedeutet, und der andere für eine Gruppe -Hal steht, die Halogen, z. B. Brom oder Jod, darstellt, miteinander umgesetzt, beispielsweise in einem Diniederalkyl- oder Niederalkylenether, wie Diethylether, Tertiärbutoxymethan, Dioxan oder Tetrahydrofuran, Nitro R₃' zu Amino reduziert und durch Behandeln mit Natriumnitrit und einer Halogenwasserstoffsäure in Halogen R₃ überführt und die Gruppen R, z. B. durch Behandeln mit Bromwasserstoff in Dichlormethan, zu Hydroxy spaltet. In einer Abwandlung dieses Verfahrens kann man die metall-organische Komponente *in situ* bilden, indem man von der entsprechenden Halogenverbindung ausgeht und die Umsetzung, vorzugsweise unter Erwärmen in Gegenwart des entsprechenden Metalles in feinverteilter Form, z. B. von Kupferpulver, durchführt. In einer anderen Abwandlung dieses Verfahrens gelangt man zu Bisetherderivaten von Verbindungen XII, indem man eine Verbindung XIV, worin X₉ einen der genannten metallischen Reste, vorzugsweise ein Alkalimetallatom oder eine Gruppe -MHal ist, mit einem fluorierten Niederalkanal bzw. Niederalkanon umsetzt, in der gebildeten Verbindung der Formel



(XVI)

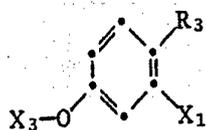
worin X₃ fluoriertes Hydroxyniederalkyl ist, die Hydroxyniederalkylgruppe, ggf. nach Wasserabspaltung, z. B. durch Acetylierung und anschließende Behandlung mit Zink und Ammonchlorid, zur entsprechenden fluorierten Niederalkenylgruppe, zu dem gewünschten fluorierten Rest R₂ hydriert, Nitro in Halogen umwandelt und R zu Hydroxy spaltet. In einer weiteren Abwandlung dieses Verfahrens kann man auch eine Verbindung XIV, worin X₉ Brom oder Jod ist, in Gegenwart von Kupferpulver mit Trifluorjodmethan zu der entsprechenden Verbindung der Formel



(XVII)

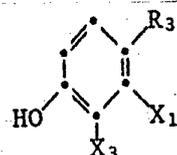
umsetzen und nachfolgend ggf. Nitro in Halogen und die Reste R in Hydroxy umwandeln.

Verbindungen XII, worin R₂ 3-Fluor- oder 3,3-Difluorpropyl ist, werden besonders elegant erhalten, indem man eine Verbindung der Formel



(XVIII)

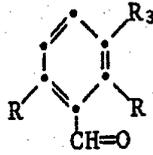
worin X₁ ggf. verethertes Hydroxy und X₃ einen 1-Fluor- oder 1,1-Difluorprop-2-enylrest bedeutet, die ihrerseits durch Umsetzung des entsprechenden R₃-Resorcins bzw. Resorcinmonoethers mit einem 1-Fluor- oder 1,1-Difluorniederalkylbromid erhältlich ist, der Allylumlagerung unterwirft, beispielsweise durch Erwärmen auf etwa 150 bis 250°C, vorzugsweise auf etwa 190 bis 220°C, vorteilhaft in einem Lösungsmittel, wie Diphenylether oder N,N-Dimethyl- oder N,N-Diethylanilin und in dem Reaktionsprodukt der Formel



(XIX),

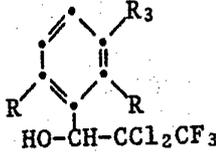
die gebildete 3-Fluor- bzw. 3,3-Difluorprop-2-enylgruppe zu 3-Fluor- bzw. 3,3-Difluor-propyl hydriert und erforderlichenfalls verethertes Hydroxy X₁ zu Hydroxy spaltet.

Verbindungen XII, worin R₂ 3,3,3-Trifluorpropyl bedeutet, werden gemäß einer neuartigen Verfahrensweise besonders elegant erhalten, indem man einen Aldehyd der Formel



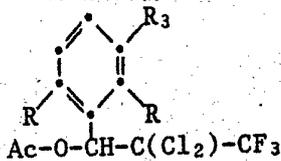
(XX),

worin R z. B. Methoxy ist, z. B. in Gegenwart von Dimethylformamid, mit der Verbindung der Formel CF₃CCl₂ZnCl(C₂H₅)₂O(XXI) zu der entsprechenden Verbindung der Formel



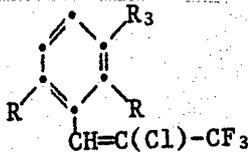
(XXII)

umsetzt, diese, z. B. durch Umsetzung mit Acetanhydrid in Gegenwart von Pyridin, in der Seitenkette acyliert, das Reaktionsprodukt der Formel



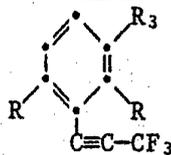
(XXIIa),

worin Ac für Acyl, z. B. Acetyl, steht, durch Behandlung mit einem metallischen Reduktionsmittel, z. B. mit aktiviertem Zinkstaub in Gegenwart von Ammoniumchlorid, in die entsprechende Verbindung der Formel



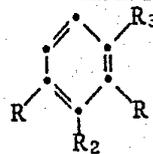
(XXIII)

überführt, aus dieser, z. B. durch Behandeln mit Kaliumtertiärbutanolat, Chlorwasserstoff abspaltet, in der erhaltenen Verbindung der Formel



(XXIV)

die Seitenkette, z. B. in Gegenwart von Palladiumkohle, hydriert und in der erhaltenen Verbindung der Formel

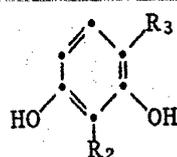


(XXV),

z. B. durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure in Dichlormethan, die Hydroxygruppen freisetzt.

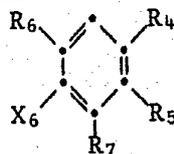
Die Herstellung von Verbindungen VIII ist unter der Verfahrensvariante e) beschrieben.

Die Umsetzung von Verbindungen III und IV, als welche insbesondere solche geeignet sind, in denen X₂ Carboxy ist, gemäß **Verfahrensvariante b)** erfolgt üblicherweise in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels, vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel, erforderlichenfalls unter Kühlen oder Erwärmen, beispielsweise bei etwa +80 bis +140°C, vor allem bei etwa 80 bis etwa 120°C. Als saure Kondensationsmittel kommen beispielsweise die für Verfahrensvariante a) angegebenen in Betracht. Ausgangsstoffe III können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formeln



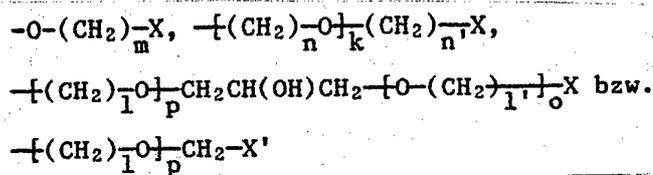
(XII)

und



(VIII)

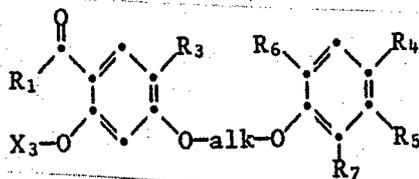
miteinander umsetzt, wobei die Verbindung XII auch in Monoether- und/oder in Salzform vorliegen kann und X₆ einen durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy substituierten Rest -O-alkH, d. h. einen reaktionsfähigen veresterten Hydroxyalkoxyrest oder einen Epoxyalkoxyrest, z. B. eine Gruppe der Formeln



worin X reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, wie Halogen, und X' 1,2-Epoxyethyl bedeutet, darstellt. Die Umsetzung erfolgt z. B. in analoger Weise wie in der Verfahrensvariante e) angegeben.

Die Überführung der genannten Fluor aufweisenden Reste X₃ in Gruppen R₂ gemäß **Verfahrensvariante c)** erfolgt beispielsweise durch Reduktion. Als Reduktionsmittel kommt beispielsweise Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie eines Platin-, Palladium- oder Rhodiumkatalysators, z. B. von Platinoxid, in Betracht. Die Behandlung mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff (Hydrierung) erfolgt unter normalen oder höchstens geringfügig erhöhten Druck- und Temperaturbedingungen, z. B. unter etwa 0 bis 5 bar Überdruck und/oder im Temperaturbereich von etwa 20 bis etwa 80°C. Die Überführung von Halogen in z. B. Trifluormethyl erfolgt beispielsweise durch Erhitzen mit Trifluorjodmethan und Kupferpulver.

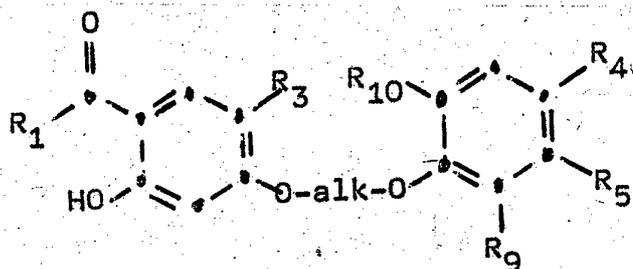
Ausgangsstoffe V, worin X₃ einen mono- oder difluorierten Niederalkenylrest bedeutet, werden beispielsweise erhalten, indem man eine Verbindung der Formel



(XXVI)

der Allylumlagerung unterwirft, beispielsweise durch Erwärmen auf etwa 150 bis 250°C, vorzugsweise auf etwa 190 bis 220°C, vorteilhaft in einem Lösungsmittel, wie Diphenylether oder N,N-Dimethyl- oder N,N-Diethylanilin.

Verbindungen XXVI werden ihrerseits erhalten, indem man eine entsprechende Verbindung der Formel



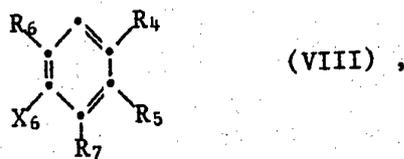
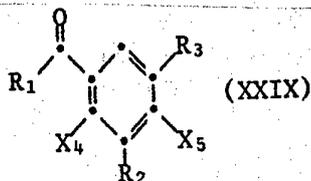
(XXVII)

mit einer in Allylstellung zur Doppelbindung durch Chlor, Brom oder Jod substituierten fluorierten Niederalken der Formel X₃-H (XXVIII) umsetzt, z. B. in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie Kaliumcarbonat.

Die Überführung von Gruppen X₄ in Hydroxy gemäß der **Verfahrensvariante d)** erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Behandeln mit einem komplexen Metallhalogenid der Formel MⁿY_n (XIX), worin M ein n-wertiges, koordinativ ungesättigtes Metallkation der Gruppe II a, II b, III a, III b, IV a, IV b, V a oder VIII b des periodischen Systems der Elemente, z. B. Magnesium-, Zink^{II}-, Bor^{III}-, Aluminium^{III}-, Gallium^{III}-, Zinn^{IV}-, Titan^{IV}-, Antimon^V- oder Eisen^{III}- bzw. Eisen VI-ion, Y ein Halogenatom der Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor oder Chlor bedeutet, z. B. Aluminiumtrichlorid, oder mit einem tertiären organischen Ammoniumsalz, wie einem Pyridinium- oder Triniederalkylammoniumhalogenid, z. B. mit Pyridiniumchlorid oder -bromid oder Triethylammoniumchlorid, kann aber auch durch Solvolyse, insbesondere durch Hydrolyse, erforderlichenfalls in Gegenwart eines, vorzugsweise sauren, Hydrolysemittels, erfolgen. Hydrolysemittel sind neben üblichen basischen Hydrolysemitteln, wie Alkalimetallhydroxiden, als saure Hydrolysemittel beispielsweise Mineralsäuren, z. B. Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure, ebenso komplexe Metallsäuren, z. B. Hexachloroantimonsäure, Tetrafluorborsäure und dergleichen, im Falle von mit organischen Carbonsäuren veresterten Hydroxygruppen X₄ ferner Niederalkancarbonsäuren, wie Essigsäure. Lösungsmittel sind bei der Hydrolyse beispielsweise mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel. Vorzugsweise arbeitet man jeweils in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels bzw. eines Lösungsvermittlers, unter Kühlen oder Erwärmen, z. B. im Temperaturbereich von etwa 0 bis 120°C, und/oder unter Inertgas.

In als Gruppe X₄ eine gegebenenfalls substituierte α-Phenylniederalkoxygruppe oder eine andere übliche durch Reduktion spaltbare geschützte Hydroxygruppe aufweisenden Verbindungen VI kann die Hydroxygruppe vorteilhaft reaktiv freigesetzt werden. So kann man beispielsweise hydrieren, d. h. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z. B. eines Palladium-, Platin-, Nickel- oder Rhodiumkatalysators, z. B. von Palladium auf Kohle oder von Raney-Nickel, reduzieren. Ferner kann man ausgehend von Verbindungen VI, worin X₄ mit einer organischen Carbonsäure verestertes Hydroxy ist, die Hydroxygruppe durch Umesterung, d. h. durch Behandlung mit einem Alkohol, z. B. Niederalkanol, in Gegenwart eines sauren oder basischen Mittels, wie einer Mineralsäure, z. B. von Schwefelsäure oder eines Alkalimetallhydroxides oder -alkoholates, z. B. von Natriumhydroxid oder eines Natriumniederalkanolates, freisetzen.

Ausgangsstoffe VI werden beispielsweise hergestellt, indem man Verbindungen der Formeln



miteinander umsetzt, worin einer der Reste X_5 und X_6 gegebenenfalls in Salzform vorliegendes Hydroxy und der andere einen durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy oder Epoxy substituierten Rest

-O-alkH, z.B. eine Gruppe der Formeln

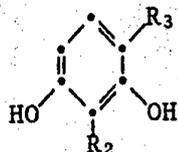
$-O-(CH_2)_m-X$, $-[(CH_2)_n-O]_k-(CH_2)_n-X$,

$-[(CH_2)_1-O]_p-CH_2CH(OH)CH_2-[(CH_2)_1-O]_q-X$ bzw.

$-[(CH_2)_1-O]_p-CH_2-X'$, in der X

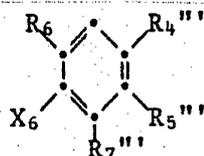
reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, z.B. Halogen, und X' 1,2-Epoxyethyl bedeutet, darstellt.

Die Umsetzung von Verbindungen VII und VIII gemäß **Verfahrensvariante e)** erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie eines Hydroxides oder Carbonates eines Alkali- oder Erdalkalimetalles, wie von Natrium- oder Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Calciumcarbonat, vorteilhaft in einem Niederalkanol, z.B. Methanol oder Amylalkohol, Diniederalkylketon, z.B. in Aceton oder Diethylketon, oder N,N-Diniederalkylniederalkansäureamid oder N-Niederalkylniederalkansäurelactam, z.B. in Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidinon. Die Ausgangsstoffe VII werden beispielsweise hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel

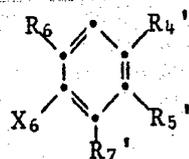


in Gegenwart einer Lewisäure, z.B. von Zinkchlorid, mit einer Verbindung der Formel $R_1 - X_2$ [IV; $X_2 = \text{Carboxy}$] umsetzt und gewünschtenfalls in der erhaltenen Verbindung VII, worin X_5 Hydroxy ist, die Hydroxygruppe in p-Stellung zu $R_1-C(=O)-$ durch Umsetzung mit einem Dihalogenalkan, Epoxyalkan oder Halogenalkanol in einen durch Halogen oder Hydroxy substituierten Alkoxyrest überführt und gegebenenfalls Hydroxyalkoxy reaktionsfähig verestert, z.B. durch Behandeln mit Thionylchlorid, Phosphortribromid oder einem Sulfonsäurechlorid.

Verbindungen VIII können beispielsweise erhalten werden, indem man in einer Verbindung der Formel



worin einer der Reste R_4''' , R_5''' und R_7''' die Nitrogruppe, ein davon verschiedener Rest R_4''' oder R_5''' einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7''' einen Rest R_{10} darstellt, die Nitrogruppe zu Amino reduziert, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, und die Verbindung der Formel

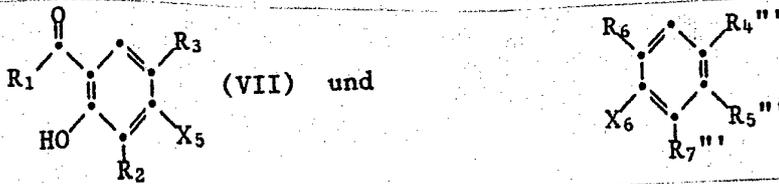


worin einer der Reste R_4' , R_5' und R_7' die Aminogruppe, ein davon verschiedener Rest R_4' oder R_5' eine Gruppe R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7' einen Rest R_{10} bedeutet, in Gegenwart einer Base, z.B. von Triethylamin oder Pyridin, mit einer Verbindung der Formel $Hal-C(=O)-R_8$ (X_b ; Hal = Halogen) umsetzt und gewünschtenfalls in der erhaltenen Verbindung VIII, worin X_6 Hydroxy ist, die Hydroxygruppe durch Umsetzung mit einem Dihalogenalkan, Epoxyalkan oder Halogenalkanol, Dihalogen(hydroxy)alkan, Halogen(epoxy)alkan oder Halogenalkandiol in einen durch Halogen, Epoxy oder Hydroxy substituierten Alkoxyrest überführt und gegebenenfalls Hydroxyalkoxy bzw. Dihydroxyalkoxy reaktionsfähig monoverestert, z.B. durch Behandeln mit Thionylchlorid, Phosphortribromid oder einem Sulfonsäurechlorid.

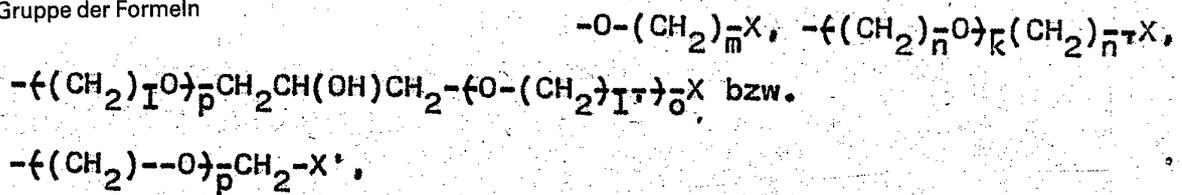
Die Umsetzung von Verbindungen IX und X gemäß **Verfahrensvariante f)** kann in üblicher, insbesondere in der aus der Literatur für analoge Umsetzungen, bekannten Weise erfolgen, erforderlichenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels, bei der Umsetzung mit einem Esterhalogenid oder Amidhalogenid der Oxalsäure beispielsweise eines basischen Kondensationsmittels, wie einer tertiären organischen Stickstoffbase, z.B. von Triethylamin oder Pyridin, oder eines Alkalimetallhydroxides oder -carbonates, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder bei der Umsetzung mit Oxalsäure beispielsweise eines die Dehydratisierung des primär gebildeten Ammoniumsalzes bewirkenden Kondensationsmittels, wie eines wasserbindenden Mittels, z.B. von Dicyclohexylcarbodiimid oder eines Isonitrils, wie von Tertiärbutylisonitril, oder einer Mineralsäure, z.B. von Chlorwasserstoffsäure, oder eines Säureanhydrids, z.B. von Phosphorpentoxid, jeweils in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Halogenalkan, z.B. in Dichlormethan, oder einem N,N-Dialkylamid, z.B. in N,N-Dimethylformamid oder -acetamid.

Die 1-Schutzgruppe von 5-Tetrazolyresten R'_8 kann anschließend z. B. durch Acidolyse, d. h. Behandeln mit einer Säure, z. B. mit Trifluoressigsäure/Anisol, oder hydrogenolytisch, insbesondere mittels Wasserstoff und Palladium auf Kohle, abgespalten werden.

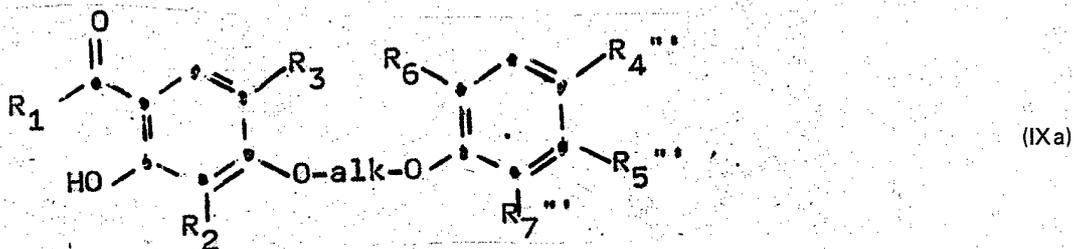
Ausgangsstoffe IX können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formeln



worin einer der Reste R_4''' , R_5''' und R_7''' die Nitrogruppe, ein davon verschiedener Rest R_4''' oder R_5''' einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7''' einen Rest R_{10} darstellt, miteinander umgesetzt, worin einer der Reste X_5 und X_6 gegebenenfalls in Salzform vorliegendes Hydroxy und der andere einen durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy oder Epoxy substituierten Rest $-O-alkH$, z. B. eine Gruppe der Formeln



in der X reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, z. B. Halogen, und X' 1,2-Epoxyethyl bedeutet, darstellt, und in der erhaltenen Verbindung der Formel



die Nitrogruppe zu Amino reduziert, beispielsweise durch Umsetzung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie von Palladium auf Kohle oder vor allem Raney-Nickel, beispielsweise in Tetrahydrofuran. In 1-Stellung geschützte Tetrazole X werden vorzugsweise in situ hergestellt, z. B. durch Umsetzung eines Alkalimetall-, z. B. des Kaliumsalzes, einer in 1-Stellung geschützten, z. B. α -aralkylierten Tetrazol-5-carbonsäure mit Oxalylchlorid in Gegenwart von Pyridin.

Die Überführung der Gruppe X_5 in Verbindungen XI in solche der Formel $-NH-C(=O)-R_8$ gemäß **Verfahrensvariante g)** erfolgt beispielsweise durch Solvolyse oder Oxidation oder ausgehend von Gruppen X_8 der Formel $-NH-C(=O)-CN$ durch Umsetzung mit Stickstoffwasserstoffsäure bzw. ausgehend von Gruppen X_8 der Formel $-NHC(=O)-R_8'$, worin R_8' in 1-Stellung geschütztes 5-Tetrazolyl bedeutet, durch Abspaltung der Schutzgruppe. So können die genannten Gruppen X_A in Resten X_8 der Formel $-NH-X_A$ hydrolytisch in die Oxalogruppe überführt werden. Als funktionell abgewandelte Carboxygruppe eine Iminoether-, Orthoester- oder Esterhalogenidgruppierung und/oder als funktionell abgewandelte α -Carbonylgruppe Thioxo- oder Iminomethylen oder eine veresterte oder veretherte Dihydroxymethylengruppe aufweisende Gruppe X_A kann ferner zu veresterten Oxalogruppen $-C(=O)-R_8$ hydrolysiert werden. Ebenso können als funktionell abgewandelte Carboxygruppe die Cyanogruppe, eine Amidino- oder Imid- bzw. Amidhalogenidgruppierung und/oder als funktionell abgewandelte α -Carbonylgruppe Thioxo- oder Iminomethylen oder eine veretherte oder veresterte Dihydroxymethylengruppe aufweisende Gruppen X_A zu amidierten Oxalogruppen $-C(=O)-R_8$ hydrolysiert werden. Die Hydrolyse kann in üblicher Weise durchgeführt werden, erforderlichenfalls in Gegenwart eines basischen oder vorzugsweise sauren Hydrolysemittels, wie eines Alkalimetallhydroxides, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder vorzugsweise einer Protonensäure, vorzugsweise einer Mineralsäure, z. B. einer Halogenwasserstoffsäure, wie Salzsäure oder einer organischen Carbon- oder Sulfonsäure, z. B. von Essigsäure oder p-Toluolsulfonsäure.

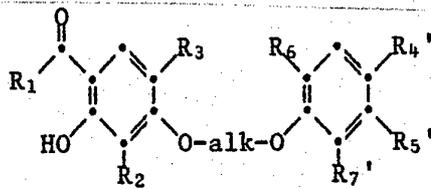
Als funktionell abgewandelte Carboxygruppe eine anhydridisierte Carboxygruppe, wie Halogenacetyl, z. B. Chloracetyl, Cyanocarbonyl oder eine Niederalkyleniminethergruppierung, z. B. 4,4- oder 5,5-Dimethyl-oxazoliny-(2), oder 4,4,6-Trimethyl-dihydro-oxaziny-(2), aufweisende funktionell abgewandelte Oxalogruppen X_A , können ferner durch übliche Alkoholyse, d. h. Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol, in veresterte Oxalogruppen $-C(=O)-R_8$ überführt werden. Bei der Alkoholyse von anhydridisierten Carboxygruppen arbeitet man vorteilhaft in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, z. B. von Pyridin oder Triethylamin, während man die Alkoholyse von Carboxy oder einer Niederalkyleniminoethergruppierung vorzugsweise sauer, z. B. in Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Essigsäure, durchführt. In analoger Weise kann man eine anhydridisierte Carboxygruppe aufweisende funktionell abgewandelte Oxalogruppe auch durch Ammono- bzw. Aminolyse, d. h. Umsetzung mit Ammoniak oder eines entsprechenden primären oder sekundären Amins, vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, z. B. von Natriumhydroxid, Pyridin oder Triethylamin, in eine amidierte Oxalogruppe $-C(=O)-R_8$ überführen.

Die Überführung der genannten Gruppen X_8 in solche der Formel $-NH-C(=O)-R_8$ erfolgt beispielsweise oxidativ. Die Oxidation kann in üblicher Weise durch Umsetzung mit einem geeigneten Oxydationsmittel erfolgen. Geeignete Oxydationsmittel sind insbesondere oxydierende Schwermetallverbindungen, wie Silberverbindungen, z. B. Silbernitrat oder Silberpicolinat, Sauerstoffsäuren von Schwermetallen, z. B. von Mangan-IV, Mangan-VII, Chrom-VI und Eisen-III, oder von Halogenen bzw. deren Anhydride oder Salze, wie Chromsäure, Chromdioxid, Kaliumdichromat, Kaliumpermanganat, Mangandioxid, Kaliumhexacyanoferrat, Natriumchlorit in Gegenwart von Sulfaminsäure, Natriumhypochlorit in Gegenwart von Nickelchlorid oder Natriumjodat, Natriumperjodat oder Bleitetraacetat. Die Umsetzung mit diesen Oxydationsmitteln erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie Aceton, Essigsäure, Pyridin oder Wasser, oder einem, vorzugsweise wäßrigen, inerten Lösungsmittelgemisch, bei Normaltemperatur oder erforderlichenfalls unter Kühlen oder Erwärmen, z. B. bei etwa 0 bis etwa 100°C. Die Oxydation von gegebenenfalls veretherten Glykoloylgruppen zu gegebenenfalls veresterten Oxalgruppen wird z. B. vorteilhaft mit Kaliumpermanganat in wäßrigem Pyridin oder Aceton bei Raumtemperatur vorgenommen. Acetalisierte Glyoxylgruppen und Iminoacetylgruppen werden vorzugsweise sauer oxydiert, z. B. mit Kaliumdichromat in Schwefelsäure, Acylgruppen von α,β -dihydroxylierten aliphatischen Carbonsäuren, wie der Acylrest der Weinsäure, werden vorteilhaft mit Perjodsäure oxydiert, während man für die Oxydation der Glycylgruppe vorzugsweise Kaliumferrat in alkalischem Milieu, z. B. bei pH 10-13, z. B. 11,5, oder organische Silbersalze, wie Silberpicolinat, verwendet. Gruppen der Formel $-N=CH-R_8$ werden vorzugsweise mit einer organischen Persäure, z. B. mit Peressigsäure oder m-Chlorperbenzoesäure, in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Dichlormethan, Chloroform oder Benzol, oxydiert. Die Umsetzung von Gruppen X_8 der Formel $-NH-C(=O)-CN$ mit Stickstoffwasserstoffsäure erfolgt vorzugsweise unter Bildung derselben *in situ* durch Behandeln eines Alkalimetallazides mit einer Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, vorzugsweise in Toluol oder ähnlichen Lösungsmitteln.

Die Abspaltung der Schutzgruppe aus Gruppen X_8 der Formel $-NH-C(=O)-R_8'$, worin R_8' in 1-Stellung geschütztes 5-Tetrazolyl ist, erfolgt in üblicher Weise, insbesondere durch Acidolyse, d. h. Behandeln mit einer Säure, z. B. mit Trifluoressigsäure in einem Ether, wie Anisol, oder durch katalytische Hydrierung, z. B. in Gegenwart von Palladium.

Behandeln mit einer Säure, z. B. mit Trifluoressigsäure in einem Ether, wie Anisol, oder durch katalytische Hydrierung, z. B. in Gegenwart von Palladium.

Die Ausgangsstoffe XI werden beispielsweise hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel



(IX),

worin einer der Reste R_4' , R_5' und R_7' die Aminogruppe, ein davon verschiedener Rest R_4' bzw. R_5' einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7' einen Rest R_{10} darstellt oder ein Säureadditionssalz davon mit einer entsprechenden Säure, z. B. der Formel X_8-OH (XXXII a) bzw. X_8-OH (XXXII b) oder $R_8'-COOH$ (XXXII c) oder einem funktionellen Derivat davon umgesetzt. Funktionelle Derivate von Säuren XXXII a bis XXXII c sind vor allem eine veresterte, amidierte oder anhydridisierte Carboxygruppe, wie Niederalkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Carbamyl, z. B. Carbamyl oder Imidazolyl-1-carbonyl, oder Halogencarbonyl, z. B. Chlor- oder Bromcarbonyl, oder eine Gruppe der Formel $-CON_3$ oder $-CON_2^{\oplus} Hal^{\ominus}$ enthaltende Säurederivate. Als Beispiele für Säuren XXXII a bis XXXII c und deren funktionelle Derivate seien insbesondere genannt: Als funktionelle Derivate von Säuren XXXII a Oxalylhalogenide, wie Oxalylchlorid oder Oxalylbromid, Triniederalkoxy- und Dihalogenniederalkoxyessigsäureniederalkylester, wie Oxalsäuretetraethylester oder Dichloroxalsäurediethylester, Oxalsäureiminodialkylester, wie Oxalsäuremono- oder -diiminodiethylester, Oxalsäureamidine, wie N-Niederalkyloxalsäureesteramidine, Oxalsäuredithioniederalkyl-, wie -dimethylester, Cyanoformylchlorid oder Cyanogen und als Säuren XXXII b und deren funktionelle Derivate Glykolsäuren und ihre Niederalkylester bzw. das entsprechende Lactid, Mono- oder Diniederalkoxyessigsäureniederalkyl-, wie -ethylester, z. B. Ethoxy- oder Diethoxyessigsäureethylester, Halogenacetanhydride, wie Chloracetanhydrid oder Chloracetylchlorid und Weinsäure, bzw. 2,3-Diacetoxybernsteinsäureanhydrid, ferner Cinnamoylchlorid, Acetylchlorid und Glycin. Funktionelle Derivate von Säuren XXXII c sind insbesondere deren Chloride.

Die Umsetzung von Verbindungen IX und XXXII a bis XXXII c oder ihrer Derivate kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels, wie eines Säureanhydrides, z. B. von Phosphorpentoxid, oder von Dicyclohexylcarbodiimid, oder eines z. B. sauren oder basischen Kondensationsmittels, wie einer Mineralsäure, z. B. von Chlorwasserstoffsäure, oder eines Alkalimetallhydroxides oder -carbonates, z. B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einer organischen Stickstoffbase, z. B. von Triethylamin oder Pyridin. Bei der Umsetzung mit einem Säureanhydrid, wie Säurechlorid, verwendet man vorzugsweise eine organische Stickstoffbase als Kondensationsmittel 1. Die Umsetzung mit Carbonsäuren führt man vorzugsweise in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels durch.

Erforderlichenfalls arbeitet man jeweils in einem inerten Lösungsmittel, bei normaler Temperatur oder unter Kühlen oder Erwärmen, z. B. in einem Temperaturbereich von etwa 0 bis etwa 100°C, in einem geschlossenen Gefäß und/oder unter Inertgas, z. B. Stickstoff.

Analog kann man Verbindungen XI, in denen X_8 eine Gruppe $R_8-CH=N-$ bedeutet, durch Kondensation von Verbindungen IX mit der gegebenenfalls veresterten oder amidierten Glyoxylsäure herstellen.

Verbindungen XI, in denen X_8 für eine Gruppe $-NH-X_8$ und X_8 für Glyoxyloyl steht, können ferner hergestellt werden, indem man eine entsprechende Halogen-, wie Bromacetylverbindung mit Hexamethylentetramin, vorzugsweise in einem wäßrigen Alkohol, erhitzt oder mit Silbertetrafluorborat in Dimethylsulfoxid oxidiert. Analog kann man auch eine Chloracetylverbindung mit Kaliumdichromat in Hexamethylphosphorsäuretriamid in Gegenwart von Dicyclohexyl-18-crown-6-ether oxydieren.

Verbindungen XI, in denen X_8 eine Gruppe $-NH-X_8$ und X_8 eine Iminoacetylgruppe, z. B. gegebenenfalls substituiertes Benzyliminoacetyl, bedeutet, können ausgehend von den entsprechenden Glycylverbindungen hergestellt werden, indem man diese mit der entsprechenden Carbonylverbindung, z. B. mit Benzaldehyd, umsetzt und das so erhältliche Zwischenprodukt, z. B. eine N-Benzylidenglycylverbindung, vorzugsweise unter den Reaktionsbedingungen, umlagert.

Als funktionell abgewandelte Carboxygruppe eine Iminoethergruppierung aufweisende funktionell abgewandelte Oxalgruppen können ausgehend von der entsprechenden Cyanocarbonylverbindung durch Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol, z. B. Niederalkan(di)ol oder Aminoniederalkanol, hergestellt werden.

Die Überführung des Restes alk' einer Verbindung I' gemäß der **Verfahrensvariante h)** erfolgt in üblicher Weise, ausgehend von Verbindungen I', worin alk' einen durch Oxo, mit einem α -Alkanol veräthertes oder einem Kohlensäuremono- α -aralkylrest verestertes Hydroxy substituierten Rest alk' bedeutet, beispielsweise reaktiv und ausgehend von Verbindungen IX, worin alk' einen durch andere verätherte oder veresterte Hydroxygruppen als die vorstehend genannten substituierten Rest alk' bedeutet, solvolytisch.

Als Reduktionsmittel für die Reduktion von durch Oxo substituierten Resten alk' zu den entsprechenden durch Hydroxy substituierten Resten alk' kommen beispielsweise Alkalimetallborhydride, wie Lithiumborhydrid, Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, oder sekundäre Alkohole, wie sekundäre Niederalkanoole oder Cycloniederalkanoole, z. B. Isopropanol oder Cyclohexanol, in Gegenwart eines Aluminiumalkoholats, insbesondere Isopropanol in Gegenwart von Aluminiumisopropanolat, in Betracht. Die Umsetzung mit den genannten Alkalimetallborhydriden wird vorteilhaft in einem Niederalkanol, einem Diniederalkylether oder Niederalkylenether oder Gemischen dieser Lösungsmittel, z. B. in Aethanol, durchgeführt. Bei der Umsetzung mit Alkoholen in Gegenwart eines Aluminiumalkoholats arbeitet man zweckmäßigerweise in einem Überschuß des als Reduktionsmittel verwendeten Alkohols.

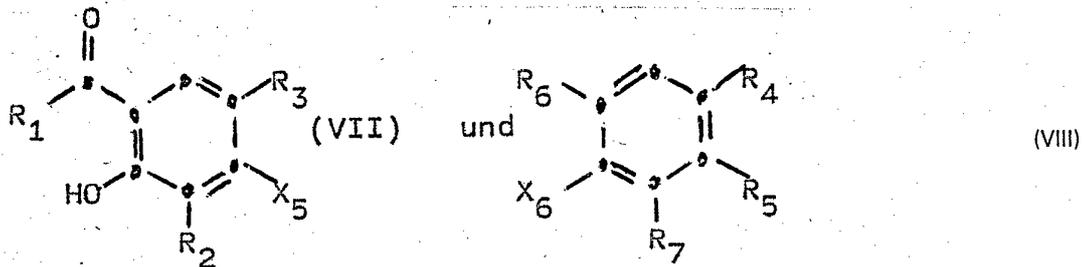
Durch Oxo substituierte Reste alk' können aber auch unter Ersatz der Oxogruppe durch 2 Wasserstoffatome zu den entsprechenden unsubstituierten Resten alk' reduziert werden, indem man mit Hydrazin bzw. Semicarbazid und einer Base, z. B. einem Alkalimetallniederalkanolat, wie Natriummethanolat, oder in einem hochsiedenden Alkohol, z. B. Di- oder Triethylenglykol oder Diethylenglykolmonomethylether, mit Hydrazin und einem Alkalimetallhydroxid, wie Kaliumhydroxid umsetzt, vorzugsweise unter Erwärmen, z. B. bei der Siedehitze. Dabei werden intermediär die entsprechenden Hydrazone bzw. Semicarbazone gebildet. Man kann aber auch mit einem Sulfonsäurehydrazid, z. B. mit p-Toluolsulfonsäurehydrazid, zu den entsprechenden N'-Sulfonylhydrazonen, z. B. N'-(p-Toluolsulfonyl)-hydrazonen, umsetzen und diese mit einem Alkalimetallborhydrid, z. B. mit Lithium- oder Natriumborhydrid, reduzieren.

Die reduktive Spaltung von α -Aralkoxy bzw. α -Aralkoxycarbonyloxy zu Hydroxy erfolgt vorzugsweise durch Hydrogenolyse, d. h. Einwirkung von Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie eines Palladium-, Platin-, Iridium- oder Nickel-Katalysators, z. B. von Palladium auf Kohle, Platinoxid oder Raney-Nickel, vorteilhaft in einem Niederalkanol, z. B. in methanolischer Lösung, erforderlichenfalls unter Überdruck und/oder Erwärmen, z. B. bei etwa 1 bis 10 bar und 20 bis 60°C.

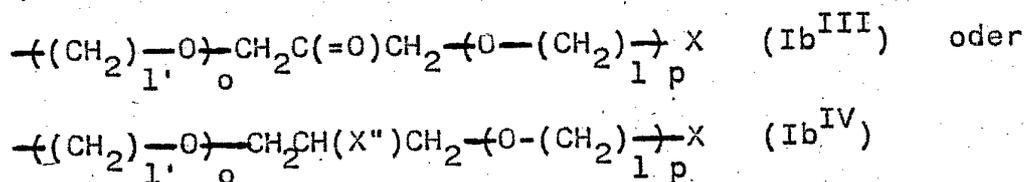
Die solvolytische Freisetzung von Hydroxy aus anderen als den genannten verätherten oder veresterten Hydroxygruppen, wie aus Silyloxy, Niederalkanoxyloxy oder Niederalkoxycarbonyloxy, erfolgt beispielsweise durch Hydrolyse (Umsetzung mit Wasser), Alkohololyse (Umsetzung mit einem Alkohol) oder Ammono- bzw. Aminolyse (Umsetzung mit Ammoniak oder einem mindestens ein freies Wasserstoff aufweisenden Amin), erforderlichenfalls in Gegenwart eines sauren oder basischen Mittels und/oder unter Erwärmen, z. B. bei etwa 20 bis

dioxid oder Kaliumhydroxid, für die Alkohololyse ferner entsprechende Alkoholate, wie Alkalimetallniederalkanolate, z. B. Natriummethanolat.

Ausgangsstoffe I' können beispielsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel



untereinander umsetzt, worin einer der Reste X_5 und X_6 ggf. in Salzform vorliegendes Hydroxy und der andere einen Rest $-O-alk'-X$, d. h. einen durch Oxo oder veräthertes oder verestertes Hydroxy substituierten Rest $-O-alk'-X$, wie einen durch X substituierten Oxoalkylen-, Oxo(oxa)alkylen-, Oxo(dioxa)alkylen-, oder verätherten oder veresterten Hydroxy(oxa)alkylen- oder Hydroxy(dioxa)alkylenrest, z. B. der Formeln



bedeutet, worin X reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, z. B. Halogen, bedeutet.

Eine erfindungsgemäß erhältliche Verbindung der allgemeinen Formel I kann in an sich bekannter Weise in eine andere Verbindung der allgemeinen Formel I umgewandelt werden.

So kann man beispielsweise eine freie Carboxylgruppe R_6 , R_7 und/oder R_8 in üblicher Weise, z. B. durch Behandeln mit einem Diazoniederalkan oder Triniederalkyloxonium-, Triniederalkylcarboxonium- oder Diniederalkylcarboniumsalz, wie -hexachloroantimonat oder -hexafluorophosphat, oder vor allem durch Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol oder einem reaktionsfähigen Derivat, wie einem Carbon-, Phosphorig-, Schweflig- oder Kohlensäureester davon, z. B. einem Niederalkanol, N,N-Diniederalkylaminoniederalkanol, N,N-Niederalkylenaminoniederalkanol, gegebenenfalls substituiertem N,N-(Aza)-niederalkylenaminoniederalkanol, N,N-(Oxa)niederalkylenaminoniederalkanol oder N,N-(Thia)niederalkylenaminoniederalkanol bzw. mit einem Niederalkancarbonsäureester, Triniederalkylphosphit oder Diniederalkylsulfid, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R_6 , R_7 und/oder R_8 verestertes Carboxy ist, umsetzen. Die Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol selbst kann vorteilhaft in Gegenwart eines sauren Katalysators erfolgen, wie einer Protonensäure, z. B. von Chlor- oder Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Bor-, Benzolsulfon- und/oder Toluolsulfonsäure, in einem inerten Lösungsmittel, insbesondere einem Überschuß des eingesetzten Alkohols und erforderlichenfalls in Gegenwart eines wasserbildenden Mittels und/oder unter destillativer, z. B. azeotroper, Entfernung des Reaktionswassers und/oder bei erhöhter Temperatur. Die Umsetzung mit einem reaktionsfähigen Derivat des entsprechenden Alkohols kann in üblicher Weise durchgeführt werden, ausgehend von einem Carbon-, Phosphorig-, Schweflig- oder Kohlensäureester beispielsweise in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie eines der vorstehend genannten, in einem inerten Lösungsmittel, z. B. in Toluol, oder einem Überschuß des eingesetzten Alkoholderivates oder des entsprechenden Alkohols, erforderlichenfalls unter, z. B. azeotroper Abdestillation des Reaktionswassers. Ausgehend von einem Mineralsäure- oder Sulfonsäureester setzt man die zu veresternde Säure vorteilhaft in Form eines Salzes, z. B. des Natrium- oder Kaliumsalzes, ein und arbeitet erforderlichenfalls in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie einer anorganischen Base, z. B. von Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid oder -carbonat, oder einer tertiären organischen Stickstoffbase, z. B. von Triethylamin oder Pyridin, und/oder in einem inerten Lösungsmittel, wie einer der vorstehenden tertiären Stickstoffbasen oder eines polaren Lösungsmittels, z. B. in Dimethylformamid und/oder bei erhöhter Temperatur. Die Umsetzung mit einem Olefin kann beispielsweise in Gegenwart eines sauren Katalysators, z. B. einer Lewissäure, z. B. von Bortrifluorid, einer Sulfonsäure, z. B. von p-Toluolsulfonsäure, oder vor allem eines basischen Katalysators, z. B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Ether, z. B. in Diethylether oder Tetrahydrofuran, erfolgen.

Eine freie Carboxylgruppe R_6 , R_7 und/oder R_8 kann ferner durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin in üblicher Weise, unter Dehydratisieren des intermediär gebildeten Ammoniumsalzes, z. B. durch azeotrope Destillation mit Benzol oder Toluol oder trockenes Erhitzen, in eine amidierete Carboxylgruppe überführt werden.

Die vorstehend beschriebenen Umwandlungen von Carboxy in veresterte oder amidierete Carboxylgruppen können aber auch so durchgeführt werden, daß man eine Verbindung der Formel I, worin R_6 , R_7 und/oder R_8 Carboxy ist, zunächst in üblicher Weise in ein reaktionsfähiges Derivat, beispielsweise mittels eines Halogenides des Phosphors oder Schwefels, z. B. mittels Phosphortrichlorid oder -bromid, Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid, in ein Säurehalogenid oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin in einen reaktiven Ester, d. h. Ester mit elektronenanziehenden Strukturen, wie den Ester mit Phenol, Thiophenol, p-Nitrophenol oder Cyanmethylalkohol, oder ein reaktives Amid, z. B. das von Imidazol oder 3,5-Dimethylpyrazol abgeleitete Amid, überführt und das erhaltene reaktionsfähige Derivat dann in üblicher Weise, z. B. wie nachstehend für die Umesterung, Umamidierung bzw. gegenseitige Umwandlung veresterter und amidierter Carboxylgruppen beschrieben, mit einem entsprechenden Alkohol, Ammoniak oder dem entsprechenden mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin zu der gewünschten Gruppe R_4 , R_6 und/oder R_8 umsetzt.

Eine veresterte Carboxylgruppe R_6 , R_7 und/oder R_8 sowie Cyano R_6 und/oder R_7 kann in üblicher Weise, z. B. durch Hydrolyse in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise eines basischen oder sauren Mittels, wie einer starken Base, z. B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einer Mineralsäure, z. B. von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, zur freien Carboxylgruppe, Cyano R_6 und/oder R_7 ferner zu Carbamyl hydrolysiert werden. Ebenso kann man verestertes Carboxy R_6 , R_7 und/oder R_8 z. B. durch Umsetzung mit Ammoniak oder dem entsprechenden, mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin, in eine amidierete Carboxylgruppe überführt.

Eine veresterte Carboxylgruppe R_6 , R_7 und/oder R_8 kann ferner in üblicher Weise, z. B. durch Umsetzung mit einem Metallsalz, wie dem Natrium- oder Kaliumsalz, eines entsprechenden Alkohols oder mit diesem selbst in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise einer starken Base, z. B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einer starken Säure, wie einer Mineralsäure, z. B. von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder einer organischen Sulfonsäure, z. B. von p-Toluolsulfonsäure, oder einer Lewissäure, z. B. von Bortrifluorid-Etherat, zu einer anderen veresterten Carboxylgruppe umgeestert werden.

Eine amidierete Carboxylgruppe R_6 , R_7 und/oder R_8 kann in üblicher Weise, z. B. durch Hydrolyse in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise einer starken Base, wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxids oder -carbonats, z. B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat, oder einer starken Säure, wie einer Mineralsäure, z. B. von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, in die freie Carboxylgruppe umgewandelt werden.

In einer erfindungsgemäß erhältlichen Verbindung kann man weiterhin in einen oder beide Phenylringe Substituenten einführen und/oder vorhandene Substituenten in andere Substituenten umwandeln. So kann man durch Umsetzung mit einem Niederalkylhalogenid oder Niederalken bzw. einem Niederalkansäurehalogenid oder -anhydrid, jeweils in Gegenwart einer Lewissäure, wie Aluminiumtrichlorid, Niederalkyl

Die neuen Verbindungen können, wie erwähnt, je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomeren oder als Gemisch derselben, z. B. je nach der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome, als reine optische Isomere, wie Antipoden oder als Isomerengemische, wie Racemate, Diastereoisomerengemische oder Racematgemische, vorliegen.

Erhaltene Diastereomerengemische und Racematgemische können aufgrund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Isomeren, Diastereomeren oder Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen, oder durch Umsetzen eines sauren Endstoffes mit einer mit der racemischen Säure Salze bildenden optisch aktiven Base und Trennung der auf diese Weise erhaltenen Salze, z. B. aufgrund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen die Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Vorteilhaft isoliert man den wirksameren der beiden Antipoden. Erhaltene freie Verbindungen der Formel I, z. B. solche, worin R_6 und/oder R_7 für Carboxy und/oder R_8 für Carboxy oder 5-Tetrazolyl steht, können in an sich bekannter Weise in Salze überführt werden, z. B. durch Behandeln mit einer Base oder mit einem geeigneten Salz einer Carbonsäure, üblicherweise in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels. Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in die freien Verbindungen bzw. erhaltene freie Verbindungen, worin R_8 zur Bildung von Säureadditionssalzen befähigt ist, in deren Säureadditionssalze z. B. durch Behandeln mit einer Base oder mit einem geeigneten Salz einer Carbonsäure, üblicherweise in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels.

Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in die freien Verbindungen bzw. erhaltene freie Verbindungen, worin R_8 zur Bildung von Säureadditionssalzen befähigt ist, in deren Säureadditionssalze umgewandelt werden, z. B. durch Behandeln mit einem sauren Reagens, wie einer Mineralsäure bzw. einer der genannten salzbildenden Säuren.

Die Verbindungen einschließlich ihrer Salze können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschließen.

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen oder ihren Salzen sinn- und zweckgemäß gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes und/oder Racemates bzw. Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Die bei den erfindungsgemäßen Verfahren und ihren Vorstufen auftretenden neuen Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte sowie Verfahren zu ihrer Herstellung bilden ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Vorzugsweise werden solche Ausgangsstoffe verwendet und die Reaktionsbedingungen so gewählt, daß man zu den vorstehend als besonders bevorzugt aufgeführten Verbindungen gelangt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche eine der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon enthalten. Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche, die zur topischen und lokalen sowie enteralen, wie oralen oder rektalen, sowie parenteralen Verabreichung an und zur Inhalation durch Warmlüfter, bestimmt sind und den pharmakologischen Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten. Die Dosierung des Wirkstoffes hängt von der Warmlüfter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand, sowie von der Applikationsweise ab.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten z. B. von etwa 10% bis etwa 95%, vorzugsweise von etwa 20% bis etwa 90% des Wirkstoffes. Erfindungsgemäße pharmazeutische Präparate sind z. B. solche in Aerosol- oder Sprayform oder in Dosisinheitsformen, wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen.

Die pharmazeutischen Präparate der vorliegenden Erfindung werden in an sich bekannter Weise, z. B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z. B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z. B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister, z. B. Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärkekleister, Gelatine, Tragaganth, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, z. B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Überzügen versehen, wobei man u. a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z. B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigefügt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Stechkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Stechkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z. B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z. B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffes mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z. B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffes mit einer Grundmasse enthalten; als Grundmassenstoffe kommen z. B. flüssige Triglyceride, Polyethylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wäßrige Lösungen eines Wirkstoffes in wasserlöslicher Form, z. B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffes, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z. B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z. B. Ethyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder wäßrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z. B. Natrium

Inhalationspräparate für die Behandlung der Atemwege durch nasale oder buccale Verabreichung sind z. B. Aerosole oder Sprays, welche den pharmakologischen Wirkstoff in Form eines Puders oder in Form von Tropfen einer Lösung oder Suspension verteilen können. Präparate mit Puder-verteilenden Eigenschaften enthalten außer dem Wirkstoff üblicherweise ein flüssiges Treibgas mit einem Siedepunkt unter der Raumtemperatur, sowie, wenn erwünscht, Trägerstoffe, wie flüssige oder feste nicht-ionische oder anionische oberflächenaktive Mittel und/oder Verdünnungsmittel. Präparate, in welchen der pharmakologische Wirkstoff in Lösung vorliegt, enthalten außer diesem ein geeignetes Treibmittel, ferner, falls notwendig, ein zusätzliches Lösungsmittel und/oder einen Stabilisator. Anstelle des Treibgases kann auch Druckluft verwendet werden, wobei diese mittels einer geeigneten Verdichtungs- und Entspannungsvorrichtung nach Bedarf erzeugt werden kann.

Pharmazeutische Präparate für topische und lokale Verwendung sind z. B. für die Behandlung der Haut Lotionen und Cremes, die eine flüssige oder semifeste Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion enthalten, und Salben (wobei solche vorzugsweise ein Konservierungsmittel enthalten), für die Behandlung der Augen Augentropfen, welche die aktive Verbindung in wäßriger oder ölgiger Lösung enthalten und Augensalben, die vorzugsweise in steriler Form hergestellt werden, für die Behandlung der Nase Puder, Aerosole und Sprays (ähnlich den oben beschriebenen für die Behandlung der Atemwege), sowie grobe Puder, die durch schnelles Inhalieren durch die Nasenlöcher verabreicht werden, und Nasentropfen, welche die aktive Verbindung in wäßriger oder ölgiger Lösung enthalten, oder für die lokale Behandlung des Mundes Lutschbonbons, welche die aktive Verbindung in einer im allgemeinen aus Zucker und Gummiarabikum oder Tragacanth gebildeten Masse enthalten, welcher Geschmacksstoffe beigegeben sein können, sowie Pastillen, die den Aktivstoff in einer inerten Masse, z. B. aus Gelatine und Glycerin oder Zucker und Gummiarabikum, enthalten.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der neuen Verbindungen der Formel I und ihrer Salze als pharmakologisch aktive Verbindungen, beispielsweise als Antiallergika oder insbesondere Antiinflammatorika vorzugsweise in der Form von pharmazeutischen Präparaten. Die tägliche Dosis, die einem Warmblüter von etwa 70 kg verabreicht wird, beträgt von etwa 200 mg bis etwa 1200 mg.

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1: Eine Lösung von 3 g (4,5 mMol) N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-chlor-6-methyl-phenyl}}-1-{{4-methoxybenzyl}}-tetrazol-5-carboxamid in 90 ml Trifluoressigsäure und 9 ml Anisol wird 60 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, mit etwa 150 ml Ether sowie 300 ml Petroleather versetzt und die Kristalle abfiltriert. Das so erhaltene N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propoxy}}-4-chlor-6-methyl-phenyl}}-1H-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 236–238°C (Zersetzung) wird in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einem Äquivalent Natrium, gelöst in 5 ml Methanol versetzt. Nach Zugabe von Ether setzt Kristallisation ein. Man erhält so das Natriumsalz von N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluor-propyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-chlor-6-methyl-phenyl}}-1H-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 90°C (Zersetzung).

In analoger Weise erhält man ausgehend von N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-brom-6-methyl-phenyl}}-1-{{4-methoxybenzyl}}-tetrazol-5-carboxamid das propyloxy-4-brom-6-methyl-phenyl}}-1H-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 245–248°C (Zersetzung) und dessen Natriumsalz vom Smp. 120–130°C.

Das Ausgangsmaterial kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:

Stufe A: 1,1-Dichlor-2,2,2-trifluor-ethylzinkchlorid-diethyletherat, $\text{CF}_3\text{CCl}_2\text{ZnCl}(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$

In einem 1 l Dreihalsrundkolben werden unter Argon 65,4 g (1 Mol) Zinkstaub (aktiviert nach Fieser & Fieser) in 800 ml Diethylether suspendiert und langsam mit 188 g (1 Mol) CF_3CCl_3 versetzt. Man läßt 20 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren.

Anschließend wird die Reaktionsmischung über Filterflockenmasse „Selecta“ filtriert, wobei nach Erkalten oder Kühlen des Filtrats der Komplex in kristalliner Form ausfällt. Der Komplex wird zur weiteren Reinigung aus Diethylether umkristallisiert. Der überschüssige Diethylether wird abdekantiert und der farblos kristalline Rückstand im Vakuum getrocknet. Man erhält 1,1-Dichlor-2,2,2-trifluor-ethylzinkchlorid-diethyletherat vom Smp. 105°C, Ausbeute 80%.

Stufe B: 1,3-Dimethoxy-2-(1-hydroxy-2,2-dichlor-3,3,3-trifluorpropyl)-benzol

In einem Dreihalsrundkolben (1000 ml) mit Thermometer, Blasenähler und Argon-Anschluß werden nach 3maligem Vakuum/Argon-Spülen 130,1 g (0,40 Mol) 1,1-Dichlor-2,2,2-trifluor-ethylzinkchlorid-diethyletherat in 700 ml absolutem Dimethylformamid vorgelegt. Anschließend werden 51,0 g (0,32 Mol) 2,6-Dimethoxybenzaldehyd auf einmal zugegeben. Die gelbe, klare Reaktionslösung wird über 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann auf eine Mischung von 600 g Eis und 600 ml 10%ige Salzsäure gegossen. Nach Ausethern, Waschen mit 2%iger Salzsäure, Sole, Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen erhält man ein dunkelrotes Öl, aus welchem rotbraune Kristalle von 1,3-Dimethoxy-2-(1-hydroxy-2,2-dichlor-3,3,3-trifluor-propyl)-benzol ausfallen, **Ausbeute** 99%. Dieses braucht für die Weiterarbeit nicht nachgereinigt zu werden.

Kristalle von 1,3-Dimethoxy-2-(1-hydroxy-2,2-dichlor-3,3,3-trifluor-propyl)-benzol ausfallen, **Ausbeute** 99%. Dieses braucht für die Weiterarbeit nicht nachgereinigt zu werden.

Stufe C: 1,3-Dimethoxy-2-(1-acetoxy-2,2-dichlor-3,3,3-trifluor-propyl)-benzol

In einem 500 ml Birnenkolben werden 97,6 g (0,30 Mol) 1,3-Dimethoxy-2-(1-hydroxy-2,2-dichlor-3,3,3-trifluor-propyl)-benzol bei Raumtemperatur mit 31 ml (0,33 Mol) Essigsäureanhydrid versetzt. Anschließend werden zur dunkelroten Lösung 30 ml (0,36 Mol) Pyridin zugegeben (schwach exotherm). Die Reaktionslösung wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit 10%iger Salzsäure angesäuert. Es wird mit Ether extrahiert, mit Wasser und Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das zurückbleibende 1,3-Dimethoxy-2-(1-acetoxy-2,2-dichlor-3,3,3-trifluorpropyl)-benzol (**Ausbeute** 87%) wird ohne weitere Reinigung für Stufe D eingesetzt.

Stufe D: 1,3-Dimethoxy-2-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-enyl)-benzol

In einem 1,5 l Sulfierkolben mit Thermometer, Kühler und Blasenähler werden 96,5 g (0,266 Mol) 1,3-Dimethoxy-2-(1-hydroxy-2,2-dichlor-3,3,3-trifluor-propyl)-benzol in 1000 ml Ethanol gelöst und mit 30 g (0,56 Mol) Ammonchlorid versetzt. Zur erhaltenen bräunlichen Suspension wird portionsweise das nach Fieser & Fieser aktivierte Zink (36,9 g = 0,564 Mol) zugegeben, wobei die

Reaktionstemperatur bis auf 42°C ansteigt. Es wird über Nacht weitergerührt und dann das graugelbe Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, mit Ether extrahiert, mit Wasser (3×) und Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 1,3-Dimethoxy-2-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-enyl)-benzol (**Ausbeute:** 94%) als rötliches Öl.

Stufe E: 1,3-Dimethoxy-2-(3,3,3-trifluorprop-1-ynyl)-benzol

In einem 1,5l Sulfierkolben mit Thermometer, Kühler, Blasenähler und Tropftrichter werden 30,7g Kaliumtertiärbutanolat in 900ml Tertiärbutanol vorgelegt. Zu dieser klaren, farblosen Lösung werden 63,7g (0,25 Mol) 1,3-Dimethoxy-2-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-enyl)-benzol in 100ml Tertiärbutanol zugetropft (schwach exotherm) und 24 Stunden bei Raumtemperatur ausgerührt. Die orange Suspension wird auf Eis gegossen; mit Ether extrahiert, mit Wasser, n-Bicarbonatlösung und Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, bis Kristalle ausfallen. Die Kristallmasse wird gekühlt, in der Kälte filtriert und mit wenig eiskaltem Petrolether nachgewaschen. Man erhält das 1,3-Dimethoxy-2-(3,3,3-trifluorprop-1-ynyl)-benzol in Form von hellbeigen, feinen Kristallen vom Smp. 110–111°C, (**Ausbeute** 73%).

Stufe F: 1,3-Dimethoxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-benzol

41,5g (0,18 Mol) 1,3-Dimethoxy-2-(3,3,3-trifluorprop-1-ynyl)-benzol werden in Tetrahydrofuran gelöst und in Gegenwart von Palladium auf Kohle bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird über Diatomenerde abfiltriert, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und das Filtrat eingeeengt. Nach Trocknen unter vermindertem Druck erhält man kristallines 1,3-Dimethoxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-benzol (**Ausbeute** 87%).

Stufe G: 2-(3,3,3-Trifluorpropyl)-resorcin

In einem 1,5l Sulfierkolben mit Thermometer, Blasenähler, Tropftrichter mit Kühlmantel, Argonanschluß, werden 30,5g (0,13 Mol) 1,3-Dimethoxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-benzol in 275ml Dichlormethan vorgelegt und auf –75°C gekühlt. Nun werden 340ml einer vorgekühlten 1-molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan so zugetropft, daß die Reaktionstemperatur –70°C nicht übersteigt (ca. 90 Min.). Nach 6 Stunden Nachrühren bei Raumtemperatur wird die rote Reaktionslösung auf 800ml Eiswasser gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt, die Wasserphase nochmals ausgeethert, und die vereinigten organischen Phasen mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 2-(3,3,3-trifluorpropyl)-resorcin in Form roter Kristalle vom Smp. 82–84°C (**Ausbeute** 100%).

Stufe H: 2,4-Dihydroxy-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-acetophenon

In einem 100ml Dreihalsrundkolben mit Kühler, Blasenähler, Thermometer werden 21,0g (0,154 Mol) Zinkchlorid in 27ml Eisessig vorgelegt und auf 120°C erhitzt, wobei eine klare, farblose Lösung entsteht. Bei dieser Temperatur werden 27,0g (0,13 Mol) 2-(3,3,3-Trifluorpropyl)-resorcin zugegeben, wobei die Temperatur auf 82°C absinkt. Die rote, klare Lösung wird noch 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt (132°C) und erkalten gelassen. Man erhält eine rote Suspension; diese wird auf 440ml halbkonzentrierte Salzsäure gegossen und 3× mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und stark eingeeengt. Die erhaltenen rötlichen Kristalle werden in Pentan aufgeschlämmt, abgenutscht und mit Pentan nachgewaschen. Man erhält 2,4-Dihydroxy-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-acetophenon, **Ausbeute:** 26,5g gelbe Kristalle vom Smp. 180–184°C; 82%

Stufe I: 4-(3-Brompropyloxy)-2-hydroxy-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-acetophenon

Zu einer Lösung von 2,45ml 1,3-Dibrompropan in 30ml Aceton gibt man 3,32g Kaliumcarbonat und 0,5g Kaliumjodid und erhitzt zum Rückfluß. Innert 2 Stunden tropft man die Lösung von 1,98g 2,4-Dihydroxy-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-acetophenon in 10ml Aceton zu und erhitzt noch weitere 3 Stunden zum Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 50ml Dichlormethan gelöst und mit 10ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit an 100g Kieselgel mit Dichlormethan als Laufmittel chromatographiert. In der ersten Fraktion eluiert man 4-(3-Brompropyloxy)-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-acetophenon, das nach Eindampfen in Form farbloser Kristalle vom Smp. 70–72°C anfällt.

Stufe J: 3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-chlor bzw. brom-6-methyl-nitrobenzol

Eine Suspension von 1,87g (10 mMol) 2-Chlor-4-methyl-5-nitro-phenol und 1,5g (10,5 mMol) geglühten Kaliumcarbonates in 30ml Ethylmethylketon wird mit einer Spatelspitze Kaliumjodid und 3,5g (9,5 mMol) 4-(3-Brompropyloxy)-2-hydroxy-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-acetophenon versetzt und 10 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Kristallisation des Rückstandes aus Ether/Petroläther liefert das 3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-chlor-6-methyl-nitrobenzol vom Smp. 118–120°C.

In analoger Weise erhält man ausgehend von 2-Brom-4-methyl-5-nitro-phenol das 3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-brom-6-methyl-nitrobenzol vom Smp. 106–109°C.

Stufe K: 3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-chlor bzw. brom-6-methyl-anilin

Eine Lösung von 3,7g 3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-chlor-6-methyl-nitrobenzol in 40ml Tetrahydrofuran wird mit 1,0g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran nachgewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Ether/Petroläther kristallisiert. Man erhält so das 3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-chlor-6-methyl-anilin vom Smp. 111–113°C.

In analoger Weise erhält man ausgehend von 3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-brom-6-methyl-nitrobenzol das 3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-brom-6-methyl-anilin vom Smp. 124–126°C.

Stufe L: N-{{3-[3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy]-4-chlor bzw. brom-6-methyl-phenyl}}-1-(p-methoxy-benzyl)-tetrazol-5-carboxamid

Zu einer Suspension von 2,07 g (7,7 mMol) Kalium[1-(4-methoxy-benzyl)-tetrazol]-5-carboxylat in 30 ml Benzol und 0,5 ml Pyridin gibt man bei 0–5°C 0,66 ml (7,7 mMol) Oxalylchlorid und läßt 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Benzol aufgenommen und erneut unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Dichlormethan suspendiert und bei 0–5°C innerhalb von 10 Minuten zu einer Lösung von 2,6 g (5,8 mMol) 3-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-chlor-6-methyl-anilin und 0,61 ml Pyridin in 30 ml Dichlormethan zugetropft. Anschließend wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Ether liefert N-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-chlor-6-methyl-phenyl}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 148–150°C.

In analoger Weise erhält man ausgehend von 3-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-brom-6-methyl-anilin das N-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 140–142°C.

Beispiel 2: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1,75 g (3,57 mMol) 3-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-brom-6-methyl-anilin (Beispiel 1) und 0,55 ml (3,57 mMol) Triethylamin in 15 ml Dichlormethan wird innerhalb von 5 Minuten eine Lösung von 0,36 ml (3,57 mMol) Chloroxalsäuremethylester in 5 ml Dichlormethan zugetropft. Man läßt 90 Minuten bei Raumtemperatur nachrühren, gießt das Reaktionsgemisch auf Eiswasser und trennt die organische Phase ab. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Kristallisation des Rückstandes aus Dichlormethan/Ether ergibt den N-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester vom Smp. 139–140°C.

Beispiel 3: Eine Suspension von 1,75 g (3 mMol) N-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester (Beispiel 2) in 30 ml Methanol und 3,2 ml n-Natronlauge wird 60 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, in Aceton und verdünnter Natronlauge gelöst und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen. Man erhält so die N-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure vom Smp. 207–209°C.

Beispiel 4: 1,55 g (2,76 mMol) N-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure (Beispiel 3) werden in 300 ml Aceton heiß gelöst und mit einer Lösung von 411 mg (2,8 mMol) Triethanolamin in 10 ml Aceton versetzt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck auf 50 ml aufkonzentriert. Nach Zugabe von Ether beginnt die Kristallisation. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und mit Ether gewaschen. Man erhält so das Triethanolammoniumsalz der N-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure; Smp. 133–135°C.

Beispiel 5: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 7,5 g 3-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-6-methyl-anilin und 3,0 g Triethylamin in 60 ml Dichlormethan wird innerhalb von etwa 5 Minuten eine Lösung von 1,9 ml (21 mMol) Chloroxalsäuremethylester in 8 ml Dichlormethan zugetropft. Man läßt 90 Minuten bei Raumtemperatur nachrühren, gießt das Reaktionsgemisch auf Eiswasser und trennt die organische Phase ab. Die Dichlormethan-Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Kristallisation des Rückstandes aus Dichlormethan/Ether ergibt den N-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-6-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester.

In analoger Weise erhält man ausgehend von 3-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-anilin N-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-phenyl}-oxaminsäuremethylester.

Das Ausgangsmaterial kann man z. B. folgendermaßen herstellen.

Eine Suspension von 5,1 g 4-Methyl-3-nitro-phenol und 4,6 g geglähten Kaliumcarbonates in 100 ml Ethylmethylketon wird mit einer Spatelspitze Kaliumjodid und 9,5 g 4-(3-Brompropoxy)-2-hydroxy-3-Kristallisation des Rückstandes liefert das 3-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-6-methyl-nitrobenzol.

In analoger Weise erhält man ausgehend von m-Nitrophenol 3-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-nitrobenzol.

Eine Lösung von 9,1 g (23,5 mMol) 3-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy]-propyloxy}-6-methyl-nitrobenzol in 90 ml Tetrahydrofuran wird mit 1,0 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Man erhält so das 3-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-6-methyl-anilin.

In analoger Weise erhält man ausgehend von 3-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-nitrobenzol 3-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-anilin (Ether/Petrolether).

Beispiel 6: Eine Suspension von 8,60 g (19,4 mMol) N-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-6-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester in 60 ml Methanol und 20 ml Wasser wird mit 20 ml In-Natronlauge versetzt und 10 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Man erhält so das Natriumsalz der N-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure. In analoger Weise kann das Natriumsalz der N-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-phenyl}-oxaminsäure hergestellt werden.

In analoger Weise kann das Natriumsalz der N-{-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-phenyl}-oxaminsäure hergestellt werden.

Beispiel 7: In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man:

N-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-2-methyl-phenyl}}-oxaminsäuremethylester;
 N-{{3-{{5-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-pentyloxy}-phenyl}}-oxaminsäuremethylester;
 N-{{4-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-3-methoxy-phenyl}}-oxaminsäuremethylester;
 N-{{4-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-2-methyl-phenyl}}-oxaminsäuremethylester;
 N-{{2-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-phenyl}}-oxaminsäuremethylester;
 N-{{4-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-phenyl}}-oxaminsäuremethylester;
 N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-4-chlor-6-trifluormethyl-phenyl}}-oxaminsäuremethylester;
 N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-2,4,6-trichlor-phenyl}}-oxaminsäuremethylester
 als Öl und N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-4,6-dimethyl-phenyl}}-oxaminsäuremethylester.

Die Ausgangsmaterialien können z. B. in analoger Weise, wie in Beispiel 1 beschrieben, hergestellt werden:

Beispiel 8: In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben erhält man N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-2-methyl-phenyl}}-oxaminsäure und deren Triethanolammoniumsalz sowie

N-{{3-{{5-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-pentyloxy}-phenyl}}-oxaminsäure sowie deren Triethanolammoniumsalz;
 N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-4-chlor-6-trifluormethyl-phenyl}}-oxaminsäure und deren Triethanolammoniumsalz;
 N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-2,4,6-trichlor-phenyl}}-oxaminsäure und deren Triethanolammoniumsalz und
 N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-4,6-dimethyl-phenyl}}-oxaminsäure und deren Triethanolammoniumsalz.

Beispiel 9: Eine Lösung von 7,95g N-{{4-{{3-{{4-Acetyl-2-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-3-methoxy-phenyl}}-oxaminsäuremethylester in 100ml Methanol wird mit 18ml einer n-Natronlauge versetzt und 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird anschließend in 200ml 0,1n-Salzsäure gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank über Phosphorpentoxid getrocknet. Die so erhaltene N-{{4-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-3-methoxy-phenyl}}-oxaminsäure wird erneut in 100ml Methanol heiß gelöst und mit einem Äquivalent Triethanolamin in 10ml Methanol versetzt. Nach Zugabe von 400ml Ether setzt Kristallisation ein. Man erhält so das Triethanolammoniumsalz der N-{{4-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-3-methoxy-phenyl}}-oxaminsäure.

In analoger Weise erhält man:

N-{{4-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-2-methyl-phenyl}}-oxaminsäure und deren Triethanolammoniumsalz;
 N-{{2-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-phenyl}}-oxaminsäure und deren Triethanolammoniumsalz;
 N-{{4-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-phenyl}}-oxaminsäure und deren Triethanolammoniumsalz.

Beispiel 10: In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man:

N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-phenyl}}-1H-tetrazol-5-carboxamid und dessen Triethanolammoniumsalz.

Beispiel 11: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 43,6g 3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-4-brom-6-methyl-anilin und 15,3ml Triethylamin in 400ml Dichlormethan wird innerhalb von etwa 5 Minuten eine Lösung von 12,3ml Chloroxalsäureethylester in 30ml Dichlormethan zugetropft und anschließend noch 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Kristallisation aus Essigester/Ether/Petrolether liefert den N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäureethylester.

Beispiel 12: Eine Suspension von 4,0g N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäuremethylester in 400ml Ethanol werden mit 448mg (7,5mMol) Kaliumhydroxid versetzt und 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Man erhält so das Kaliumsalz der N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäure.

In analoger Weise kann man auch das Natriumsalz der N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäure herstellen.

Beispiel 13: 4,06g N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäure werden in 40ml Aceton gelöst und mit einer Lösung von 840mg Diethanolamin in 5ml Aceton versetzt. Nach Zugabe von Ether beginnt die Kristallisation. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und mit Ether gewaschen. Man erhält so das Diethanolammoniumsalz der N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäure.

In analoger Weise kann man auch das Tris(hydroxymethyl)-methyllumoniumsalz der N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy}-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäure herstellen.

Beispiel 14: Eine Lösung von 7,05g N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-2-cyano-phenyl}}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid in 150 ml Trifluoressigsäure und 15 ml Anisol wird 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, mit etwa 200 ml Ether sowie 300 ml Petrolether versetzt und die Kristalle abfiltriert. Das so erhaltene N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-2-cyano-phenyl}}-1H-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 206–208°C wird in 50 ml Aceton heiß gelöst und mit der berechneten Menge Triethanolamin in 30 ml Aceton versetzt. Nach Zugabe von Ether setzt Kristallisation ein. Man erhält so das Triethanolammoniumsalz von N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)phenoxy]-propyloxy}-2-cyano-phenyl}}-1H-tetrazol-5-carboxamid.

In analoger Weise kann man herstellen:

N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-cyano-6-methyl-phenyl}}-1-H-tetrazol-5-carboxamid, N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-fluor-6-methyl-phenyl}}-1-H-tetrazol-5-carboxamid.

Das Ausgangsmaterial kann man z. B. folgendermaßen herstellen:

Eine Suspension von 13,1 g 2-Cyano-3-nitro-phenol und 13,8 g geglähten Kaliumcarbonates in 100 ml Ethylmethylketon wird mit einer Spatelspitze Kaliumjodid und 31,5 g 4-(3-Brompropoxy)-2-hydroxy-3-Kristallisation des Rückstandes aus Ether/Hexan liefert das 2-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-6-nitro-benzonitril.

Zur Lösung von 10 g 2-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-6-nitro-benzonitril und 10 g Cyclohexan in 500 ml Ethanol gibt man 2,5 g 10% Pd auf Kohle und erhitzt 30 Minuten zum Rückfluß. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit Ether versetzt und die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert. Man erhält 2-Amino-6-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-benzonitril.

Zu einer Suspension von 5,8 g Kalium-[1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol]-5-carboxylat in 110 ml Benzol und 1,0 ml Pyridin gibt man bei 0–5°C 1,84 ml (21,5 mMol) Oxalylchlorid und läßt 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Benzol aufgenommen und erneut unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 80 ml Dichlormethan gelöst und bei 0–5°C innerhalb von etwa 10 Minuten zu einer Lösung von 6,3 g 2-Amino-6-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-benzonitril und 1,72 ml Pyridin in 40 ml Dichlormethan zugetropft. Anschließend wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Ethylacetat/Hexan liefert das N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-2-cyano-phenyl}}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid.

Beispiel 15: In analoger Weise wie in den Beispielen 1–14 beschrieben erhält man ferner:

N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-methyl-6-chlor-phenyl}}-oxaminsäuremethylester;

N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-methyl-6-brom-phenyl}}-oxaminsäuremethylester;

N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-methyl-6-chlor-phenyl}}-oxaminsäure und deren Triethanolammoniumsalz;

N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-methyl-6-chlor-phenyl}}-1H-tetrazol-5-carboxamid und dessen Triethanolammoniumsalz;

N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-methyl-6-brom-phenyl}}-1H-tetrazol-5-carboxamid und dessen Triethanolammoniumsalz;

N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-2-cyano-phenyl}}-oxaminsäureethylester;

N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-2-cyano-phenyl}}-oxaminsäure und deren Triethanolammoniumsalz.

Beispiel 16: Zu einer auf –78°C gekühlten Lösung von 2,2 g N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-methoxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propoxy}-phenyl}}-oxaminsäuremethylester in 20 ml Dichlormethan tropft man innerhalb von 5 Minuten 3,0 g Bortribromid hinzu. Dnn wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unter Kühlung gibt man 5 ml Wasser zu, trennt die organische Phase ab und dampft unter vermindertem Druck ein. Nach Umkristallisieren aus Dichlormethan/Ether erhält man den N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluor-propyl)-phenoxy]-propoxy}-phenyl}}-oxaminsäuremethylester.

Das Ausgangsmaterial kann man z. B. wie folgt herstellen:

Zu einer Lösung von 7,46 g 3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-nitrobenzol in 75 ml Dimethylformamid gibt man 5530 mg Natriumhydrid und erwärmt das Reaktionsgemisch auf 40°C. Innert 15 Minuten werden 5,7 g Methyljodid zugetropft. Danach hält man die Reaktionsmischung noch 1 Stunde bei 40°C. Nach Abkühlen gießt man auf verdünnte Salzsäure und Extragemisch auf 40°C. Innert 15 Minuten werden 5,7 g Methyljodid zugetropft. Danach hält man die Reaktionsmischung noch 1 Stunde bei 40°C. Nach Abkühlen gießt man auf verdünnte Salzsäure und extrahiert mit Methylenchlorid und dampft ein. Nach Umkristallisieren aus Ether/Hexan erhält man das 3-{3-[4-Acetyl-3-methoxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-nitrobenzol.

Eine Lösung von 10 g 3-{3-[4-Acetyl-3-methoxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-nitrobenzol in 100 ml Tetrahydrofuran wird mit 2,0 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Nach Eindampfen des Filtrats unter vermindertem Druck erhält man das 3-{3-[4-Acetyl-3-methoxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-anilin als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von 9,2 g 3-{3-[4-Acetyl-3-methoxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-anilin und 4,3 ml Triethanolamin in 90 ml Dichlormethan tropft man innert 10 min die Lösung von 3,45 ml Chloroxalsäuremethylester in 10 ml Dichlormethan. Nach 5stündigem Rühren bei Raumtemperatur gießt man auf Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Eindampfen der Extrakte und Umkristallisieren des Rückstandes aus Ether liefert den N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-methoxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propoxy}-phenyl}}-oxaminsäuremethylester.

Beispiel 17: Eine Suspension von 2,3 g 2,4-Dihydroxy-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-acetophenon und 1,6 g geglähten Kaliumcarbonates in 40 ml Ethylmethylketon wird mit einer Spatelspitze Kaliumiodid und 3,2 g N-{{3-(3-Brompropoxy)-phenyl}-oxaminsäuremethylester versetzt und 8 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Kristallisation des Rückstandes aus Ether liefert den N-{{3-(3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propoxy)-phenyl}}-oxaminsäuremethylester.

Das Ausgangsmaterial kann man z. B. wie folgt herstellen:

Zu einer Suspension von 29 g Kaliumcarbonat und 0,5 g Kaliumiodid in 170 ml Aceton gibt man 43 ml 1,3-Dibrompropan und erwärmt zum Rückfluß. Dann tropft man innert 2 Stunden eine Lösung von 19,4 g 3-Nitrophenol zu und erhitzt noch 15 Stunden am Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird heiß filtriert und eingedampft. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Toluol erhält man das 3-(3-Brom-propoxy)-nitrobenzol als hellgelbes Öl.

Eine Lösung von 4 g 3-(3-Brompropoxy)-nitrobenzol in 40 ml Tetrahydrofuran wird mit 1 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Nach Eindampfen des Filtrats erhält man das 3-(3-Brompropoxy)-anilin als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von 3,5 g 3-(3-Brompropoxy)-anilin und 1,3 ml Pyridin in 40 ml Dichlormethan tropft man innert 10 Minuten die Lösung von 1,5 ml Oxalsäuremonomethylesterchlorid in 10 ml Methylenchlorid. Nach 2stündigem Rühren bei Raumtemperatur gießt man auf Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Die vereinigten Extrakte werden eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan/Ethylacetat (10:1) an Kieselgel chromatographiert. Das Eluat wird eingedampft und der Rückstand aus Ether/Hexan kristallisiert. Man erhält den N-{{3-(3-Brom-propoxy)-phenyl}}-oxaminsäuremethylester vom Smp. 90–91°C.

Beispiel 18: Eine Suspension von 1,8 g N-(3-Hydroxyphenyl)-oxaminsäuremethylester und 1,38 g geglähtem Kaliumcarbonat in 20 ml Ethylmethylketon wird mit einer Spatelspitze Kaliumjodid und 3,15 g 4-(3-Brompropoxy)-2-hydroxy-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-acetophenon versetzt und 12 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Wasser gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Ether liefert den N-{{3-(3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propoxy)-phenyl}}-oxaminsäuremethylester.

Das Ausgangsmaterial erhält man z. B. wie folgt:

Zu einer Lösung von 2,5 g Aminoansiol und 1,5 ml Pyridin in 40 ml Dichlormethan tropft man innert 10 Minuten die Lösung von 1,9 ml Chloroxalsäuremethylester in 10 ml Dichlormethan. Nach 3stündigem Rühren bei Raumtemperatur gießt man auf Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Die Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und aus Ether/Hexan kristallisiert. Man erhält den N-(3-Methoxyphenyl)-oxaminsäuremethylester.

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 2 g N-(3-Methoxyphenyl)-oxaminsäuremethylester in 20 ml Dichlormethan tropft man innert 5 Minuten 5 g Bortribromid. Man rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur, gibt unter Kühlung 5 ml Wasser zu und trennt die organische Phase ab. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Eindampfen erhält man N-(3-Hydroxyphenyl)-oxaminsäuremethylester.

Beispiel 19: In analoger Weise wie in den Beispielen 1 bis 14 und 16 bis 18 beschrieben erhält man ferner:

N-{{3-(3-[4-Acetyl-3-hydroxy-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy)-4-methoxycarbonyl-phenyl}}-oxaminsäure und deren Triethanolammoniumsalz sowie

N-{{3-(3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy)-4-carboxy-phenyl}}-oxaminsäure und deren Mono- und Dinatriumsalz.

Beispiel 20: Eine Suspension von 10,0 g N-{{3-(3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-acetoxy-propyloxy)-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäuremethylester in 60 ml Methanol und 100 ml n-Natronlauge wird 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die ausgefallene N-{{3-(3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy)-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäure abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Zur Reinigung wird das Produkt in 200 ml siedendem Methanol gelöst, mit 22 ml n-Natronlauge versetzt und unter vermindertem Druck auf etwa 100 ml eingeengt. Nach Zugabe von Aceton und Ether setzt Kristallisation ein. Das Produkt wird abfiltriert und mit Ether gewaschen. Man erhält so das Natriumsalz der N-{{3-(3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy)-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäure.

In analoger Weise kann ausgehend von N-{{4-(3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-acetoxy-propoxy)-3-methoxy-phenyl}}-oxaminsäuremethylester N-{{4-(3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy)-3-methoxy-phenyl}}-oxaminsäure hergestellt werden.

Die Ausgangsmaterialien erhält man beispielsweise wie folgt:

Eine Lösung von 18,4 g 4-Methyl-3-nitro-phenol in 180 ml Ethanol wird mit 440 mg einer 55%igen Natriumhydrid-Suspension in Mineralöl versetzt. Unter Rückfluß wird dann innerhalb von 1 Stunde eine Lösung von 25,0 g 4-(2,3-Epoxypropoxy)-2-hydroxy-3-(3,3,3-trifluor-propyl)-acetophenon, erhältlich durch Umsetzung von 2,4-Dihydroxy-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-acetophenon und Epichlorhydrin, in 150 ml Ethanol zugetropft und 6 Stunden unter Rückfluß nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, unter vermindertem Druck auf etwa 150 ml eingeengt und auf Eis gegossen. Die wäßrige Phase wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Kristallisation des Rückstandes aus Ether ergibt das 3-(3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy)-6-methyl-nitrobenzol.

In analoger Weise erhält man ausgehend von 4-Hydroxy-3-methoxy-nitrobenzol und 4-(2,3-Epoxypropoxy)-2-hydroxy-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-acetophenon 4-(3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy)-3-methoxy-nitrobenzol. Eine Suspension von 10,0 g 3-(3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy)-6-methyl-nitrobenzol in 100 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml Pyridin wird 1 Stunde bei 60°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und das so erhaltene rohe 3-(3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-acetoxy-propyloxy)-6-methyl-nitrobenzol mit Raney-Nickel in Tetrahydrofuran hydriert. Man erhält das 3-(3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-acetoxy-propyloxy)-6-methyl-anilin.

In analoger Weise erhält man ausgehend von 4-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy}-3-methoxy-nitrobenzol das 4-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-acetoxy-propyloxy}-3-methoxy-anilin als Öl vom Rf-Wert = 0,10 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 6:1).

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 8,3g 3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-acetoxy-propyloxy}-6-methyl-anilin und 2,9ml Triethylamin in 70ml Methylenchlorid wird innerhalb von etwa 5 Minuten eine Lösung von 1,9ml Chloroxalsäuremethylester in 8ml Methylenchlorid zugetropft und anschließend noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die Methylenchloridphase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält so den N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-acetoxy-propyloxy}-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäureethylester als Öl mit dem Rf Wert = 0,13 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 6:1).

In analoger Weise erhält man ausgehend von 4-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-acetoxy-propyloxy}-3-methoxy-anilin den N-{{4-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-acetoxy-propyloxy}-3-methoxy-phenyl}}-oxaminsäuremethylester.

Beispiel 21: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 5,5g 3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxypropyloxy}-4-brom-6-methyl-anilin in 60ml Dichlormethan wird unter schnellem Rühren 1,45ml Chloroxalsäureethylester zugetropft. Man läßt 40 Minuten bei 0°C und 5 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren, gießt das Reaktionsgemisch auf Eiswasser und trennt die organische Phase ab. Die Dichlormethanphase wird dreimal mit je 10ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Ether-Petrolether kristallisiert. Der N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}}-oxoaminsäureethylester schmilzt bei 113–115°C.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Eine Mischung von 10,0g 2,4-Dihydroxy-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-acetophenon und 16,4g Epibromhydrin in 20ml Ethanol wird zum Rückfluß erhitzt und tropfenweise mit einer Lösung von 2,46g Kaliumhydroxid in 20ml Ethanol und 0,5ml Wasser versetzt. Die Suspension wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit 150ml Wasser verdünnt und mit 200ml Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanphase wird mit 40ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Man erhält 4-(2,3-Epoxypropoxy)-2-hydroxy-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-acetophenon als gelbes Öl. Eine Lösung von 3,8g 2-Brom-4-methyl-5-nitro-phenol in 50ml wasserfreiem Ethanol wird mit 0,1g Natriumhydrid-Mineralöl-Dispersion (55%) versetzt. Die rote Lösung wird zum Rückfluß erhitzt und unter Einheiten von Argon tropfenweise innerhalb zwei Stunden mit einer Lösung von 5,0g 4-(2,3-Epoxypropoxy)-2-hydroxy-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-acetophenon in 50ml wasserfreiem Ethanol versetzt. Die Mischung wird 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit 200ml Wasser und 200ml Dichlormethan versetzt und mit 2-n Salzsäure angesäuert. Die Chlormethanphase wird abgetrennt und die wäßrige Suspension nochmals mit 100ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanphasen werden mit 50ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Ether/Petrolether ergibt das 3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy}-4-brom-6-methyl-nitrobenzol als blaßgelbe Kristalle vom Smp. 127–129°C.

Eine Lösung von 6,5g 3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy}-4-brom-6-methyl-nitrobenzol in 65ml Tetrahydrofuran wird mit 1,0g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran nachgewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Ether/Petrolether kristallisiert. Das 3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy}-4-brom-6-methyl-anilin schmilzt bei 118–120°C.

Beispiel 22: Eine Mischung von 3,3g N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäureethylester in 40ml Ethanol und 12,5ml n-Natronlauge wird 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingengt, mit 50ml Wasser versetzt und mit 2-n-Salzsäure angesäuert. Die Suspension wird mit 100ml Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatlösung wird abgetrennt, mit 20ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Den Rückstand kristallisiert man aus Ethylacetat-Petrolether. Die N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäure schmilzt bei 195–196°C.

Beispiel 23: 2,6g N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy}-4-brom-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäure werden in 250ml Aceton gelöst und mit einer Lösung von 1ml Diethylamin in 10ml Aceton versetzt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck auf 30ml eingengt und mit Ether versetzt, wobei das Diethylammoniumsalz der N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy}-4-brom-6-methylphenyl}}-oxaminsäure auskristallisiert. Smp. 160–162°C.

Beispiel 24: Eine Lösung von 6,2g N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy}-4-brom-6-methylphenyl}}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid in 130ml Trifluoressigsäure und 14ml Anisol wird 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingengt, mit etwa 200ml Ether und 300ml Petrolether versetzt und die Kristalle abfiltriert. Man erhält das N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyloxy}-4-brom-6-methylphenyl}}-1H-tetrazol-5-carboxamid.

Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

Zu einer Suspension von 3,0g Kalium-[(1-(methoxy-benzyl)-tetrazol]-5-carboxylat in 40ml Benzol und 0,7ml Pyridin gibt man bei 0–5°C 1,0ml Oxalylchlorid und läßt 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingengt, der Rückstand in Benzol aufgenommen und erneut unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 300ml Dichlormethan suspendiert und bei 0–5°C innerhalb von 10 Minuten zu einer Lösung von 4,2g 3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-2-hydroxypropyloxy}-4-brom-6-methyl-anilin und 0,92ml Pyridin in 40ml

Dichlormethan zugetropft. Anschließend wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-2-hydroxy-propyloxy}}-4-brom-6-methyl-phenyl}}-1-{{4-methoxybenzyl}}-tetrazol-5-carboxamid liegt als gelbes Öl vor.

In analoger Weise kann man herstellen:

N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-2-hydroxy-propyloxy}}-4-chlor-6-methyl-phenyl}}-1H-tetrazol-5-carboxamid,

N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-2-hydroxy-propyloxy}}-4-cyano-6-methyl-phenyl}}-1H-tetrazol-5-carboxamid,

N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-2-hydroxy-propyloxy}}-4-fluor-6-methyl-phenyl}}-1H-tetrazol-5-carboxamid.

Beispiel 25: In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man durch Umsetzung von 3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-chlor-6-methyl-anilin, 3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-fluor-6-methyl-anilin bzw. 2-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-amino-5-methyl-benzonitril mit Chloroxalsäuremethylester bzw. Chloroxalsäureethylester,

N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-chlor-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäuremethylester,

N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-chlor-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäureethylester.

N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-fluor-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäuremethylester,

N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-fluor-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäureethylester,

N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-cyano-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäureethylester, und

N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-cyano-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäureethylester.

Beispiel 26: In analoger Weise wie in Beispiel 3, 6 bzw. 12 beschrieben erhält man durch Hydrolyse von N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-chlor-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäureethylester bzw. -ethylester,

N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-fluor-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäuremethylester bzw. ethylester bzw. N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-

cyano-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäuremethylester bzw. -ethylester:

N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-chlor-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäure und deren Natrium- und Kaliumsalz, N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-fluor-6-methyl-

phenyl}}-oxaminsäure und deren Natrium- und Kaliumsalz sowie N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-cyano-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäure und deren Natrium- und Kaliumsalz.

Beispiel 27: In analoger Weise wie in den Beispielen 13 und 23 beschrieben kann man auch eine andere der in den vorstehenden Beispielen genannten Oxaminsäure- bzw. 5-Tetrazolcarboxamidverbindungen in ihr Diethanolammonium, Tris(hydroxymethyl)methylammonium- bzw. Diethylammoniumsalz überführen.

Beispiel 28: Tabletten, enthaltend 25 mg Wirkstoff, z. B. Triethanolammoniumsalz von N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-chlor-6-methylphenyl}}-oxaminsäure, können folgendermaßen hergestellt werden:

Bestandteile: (für 1000 Tabletten):

Wirkstoff	25,0 g
Lactose	100,7 g
Weizstärke	7,5 g
Polyethylenglykol 6000	5,0 g
Talkum	5,0 g
Magnesiumstearat	1,8 g
entmineralisiertes Wasser	q. s.

Herstellung: Sämtliche festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann wird der Wirkstoff, die Lactose, das Talkum, das Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 40 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 100 ml Wasser hinzugegeben und das Gemisch, wenn nötig unter Hinzufügen von Wasser, granuliert. Das Granulat wird über Nacht bei 35°C getrocknet durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 6 mm Durchmesser verpreßt.

In analoger Weise können auch Tabletten, enthaltend jeweils 25 mg einer anderen der in den Beispielen 1 bis 27 genannten Verbindungen der Formel I hergestellt werden, wobei Verbindungen, worin R₈ Carboxy oder 5-Tetrazolyl ist, in Form von Salzen mit Basen, z. B. als Natriumsalz oder Triethanolammoniumsalz, oder in freier Form vorliegen können.

Beispiel 29: Kautabletten, enthaltend 30 mg Wirkstoff, z. B. Triethanolammoniumsalz von N-{{3-{{3-{{4-Acetyl-3-hydroxy-2-{{3,3,3-trifluorpropyl}}-phenoxy}}-propyloxy}}-4-chlor-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäure, können z. B. folgendermaßen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1 000 Tabletten):

Wirkstoff	30,0 g
Mannit	267,0 g
Lactose	179,5 g
Talkum	20,0 g
Glycin	12,5 g
Stearinsäure	10,0 g
Saccharin	1,0 g
5%ige Gelatinelösung	q. s.

Herstellung: Alle festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,25 mm Maschenweite getrieben. Der Mannit durch die Lactose werden gemischt, unter Hinzufügen von Gelatinelösung granuliert, durch ein Sieb mit 2 mm Maschenweite getrieben, bei 50°C getrocknet und nochmals durch ein Sieb mit 1,7 mm Maschenweite getrieben. Der Wirkstoff, das Glycin und das Saccharin werden sorgfältig vermischt, der Mannit, das Lactosegranulat, die Stearinsäure und das Talkum hinzugegeben, das Ganze gründlich vermischt und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 10 mm Durchmesser mit Bruchrille auf der Oberseite verpreßt.

In analoger Weise können auch Tabletten enthaltend jeweils 30 mg einer anderen der in den Beispielen 1 bis 27 genannten Verbindungen der Formel I hergestellt werden, wobei Verbindungen, worin R₈ Carboxy oder 5-Tetrazolyl ist, in freier Form oder in Form von Salzen mit Basen, z. B. als Natriumsalz oder Triethanolammoniumsalz, vorliegen können.

Beispiel 30: Tabletten enthaltend 100 mg Wirkstoff, z. B. Triethanolammoniumsalz von N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-chlor-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäure, können folgendermaßen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1 000 Tabletten):

Wirkstoff	100,0 g
Lactose	248,5 g
Maisstärke	17,5 g
Polyethylenglykol 6 000	5,0 g
Talkum	15,0 g
Magnesiumstearat	4,0 g
entmineralisiertes Wasser	q. s.

Herstellung: Die festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann werden Wirkstoff, Lactose, Talkum, Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke innig vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 65 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 260 ml Wasser hinzugegeben. Der erhaltene Kleister wird zu den pulverförmigen Substanzen hinzugefügt, das Ganze vermischt und granuliert, erforderlichenfalls unter Zugabe von Wasser. Das Granulat wird über Nacht bei 35°C getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 10 mm Durchmesser mit Bruchkerbe auf der Oberseite verpreßt.

In analoger Weise können auch Tabletten, enthaltend 100 mg einer anderen Verbindung der Formel I gemäß den Beispielen 1 bis 27 hergestellt werden, wobei Verbindungen, worin R₈ Carboxy oder 5-Tetrazolyl ist, in freier Form oder in Form von Salzen mit Basen, z. B. als Natriumsalz oder Triethanolammoniumsalz, vorliegen können.

Beispiel 31: Eine treibmittelhaltige, feststoffaerosolbildende Inhalationssuspension enthaltend 0,1 Gew.-% N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-chlor-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäuremethylester (Wirkstoff) kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:

Zusammensetzung:

Wirkstoff, mikronisiert	0,1 Gew.-%
„Sorbitantrioleate“	0,5 Gew.-%
Treibmittel A (Trichlortrifluoräthan)	4,4 Gew.-%
Treibmittel B (Gemisch aus 15 Teilen Dichlordifluormethan und 80 Teilen symm. Dichlortetrafluoräthan)	q. s.

Herstellung: Der Wirkstoff wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit Hilfe eines üblichen Homogenisators unter Zusatz des Sorbitantrioleats in dem Trichlortrifluoräthan suspendiert, die Suspension in einen Dosieraerosolbehälter abgefüllt, dieser verschlossen und unter Druck mit dem Dichlordifluormethan-Dichlortetrafluoräthan-Gemisch aufgefüllt.

In analoger Weise können auch Inhalationssuspensionen enthaltend eine andere Verbindung der Formel I gemäß den Beispielen 1 bis 27 hergestellt werden, wobei Verbindungen, worin R₈ Carboxy oder 5-Tetrazolyl ist, in freier Form oder in Form von Salzen mit Basen, z. B. als Natriumsalz oder Triethanolammoniumsalz, vorliegen können.

Beispiel 32: Eine zur Inhalation geeignete, etwa 2%ige wäßrige Lösung des Triethanolammoniumsalzes von N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-chlor-6-methylphenyl}}-oxaminsäure als Wirkstoff kann z. B. in folgender Zusammensetzung hergestellt werden:

Zusammensetzung:

Wirkstoff	2 000 mg
Stabilisator, z. B. Ethylendiamintetra- essigsäure-dinatriumsalz	10 mg
Konservierungsmittel, z. B. Benzalkoniumchlorid	10 mg
Wasser, frisch destilliert	ad 100 ml

Herstellung: Der Wirkstoff wird in frisch destilliertem Wasser gelöst. Dann wird der Stabilisator und das Konservierungsmittel hinzugegeben. Nach vollständiger Auflösung aller Komponenten wird die erhaltene Lösung auf 100 ml aufgefüllt, in Fläschchen abgefüllt und diese gasdicht verschlossen.

In analoger Weise können auch 2%ige Inhalationslösungen enthaltend einen anderen Wirkstoff eines der Beispiele 1 bis 27 hergestellt werden.

Beispiel 33: Zur Insufflation geeignete, etwa 25 mg N-{{3-{3-[4-Acetyl-3-hydroxy-3-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyloxy}-4-chlor-6-methyl-phenyl}}-oxaminsäuremethylester als Wirkstoff enthaltende Kapseln können z. B. in folgender Zusammensetzung hergestellt werden:

Zusammensetzung:

Wirkstoff	25 g
Lactose, fein gemahlen	25 g

Herstellung: Der Wirkstoff und die Lactose werden innig vermischt. Das erhaltene Pulver wird sodann gesiebt und in Portionen zu je 50 mg in 1 000 Gelatine-kapseln abgefüllt.

In analoger Weise können auch Insufflationskapseln enthaltend jeweils einen anderen Wirkstoff gemäß einem der Beispiele 1 bis 27 hergestellt werden.