



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 C 103/29
C 07 C 143/78
A 61 K 31/165
A 61 K 31/18

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪ 642 057

⑳ Gesuchsnummer: 966/78

⑦③ Inhaber:
Allen & Hanburys Limited, London E2 (GB)

㉒ Anmeldungsdatum: 30.01.1978

③⑩ Priorität(en): 03.02.1977 GB 4419/77
03.02.1977 GB 4420/77

⑦② Erfinder:
Alexander William Oxford, Royston/Herts (GB)
Ian Harold Coates, Sandy/Beds (GB)

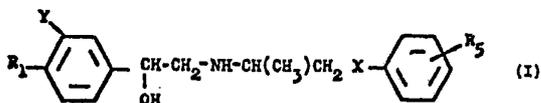
㉔ Patent erteilt: 30.03.1984

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.03.1984

⑦④ Vertreter:
Dr. Mario Pozzi, Lugano

⑤④ Benzolsulfonamid- und Benzolcarboxamidderivate und ihre Herstellung.

⑤⑦ Die neuen Benzolsulfonamid- und Benzolcarboxamid-
derivate der allgemeinen Formel:

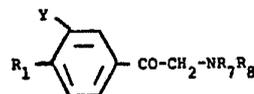


worin

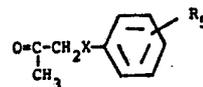
R₁ für ein Halogenatom oder die Gruppe NR₂R₃ steht;
R₂ und R₃, die gleich oder verschieden sein können, für
Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes (C₁-
C₆)-Alkyl stehen, oder wobei R₂ und R₃ zusammen
mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen
heterocyclischen Ring bilden können, der ein weite-
res Heteroatom aus der Gruppe O, N oder S enthal-
ten kann, oder wobei R₂ für Wasserstoff steht und
R₃ für die Gruppe R₄CO oder R₄SO₂ steht, worin
R₄ die Bedeutung Wasserstoff oder (C₁₋₄)-Alkyl hat;
R₅ für Wasserstoff oder ein oder mehrere Halogenatome
oder Hydroxy- oder (C₁₋₄)-Alkoxygruppen steht;
X für CH₂, O oder die Gruppe NR₆, worin R₆ die Be-
deutung Wasserstoff oder (C₁₋₄)-Alkyl hat, steht und
Y für SO₂NH₂ oder CONH₂ steht,

sowie die Säureadditionssalze mit organischen oder an-
organischen Säuren davon eignen sich zur Behandlung von
kardiovaskulären Störungen, wie die Hypertonie.

Die Herstellung dieser Verbindungen erfolgt durch
reduktive Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen
Formel:

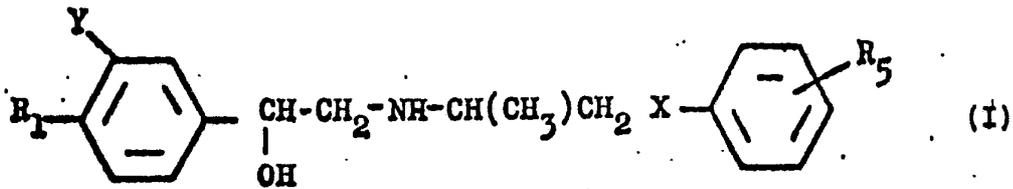


mit einem Keton der allgemeinen Formel:



PATENTANSPRÜCHE

1. Benzolsulfonamid- und Benzolcarboxamidderivate der allgemeinen Formel:

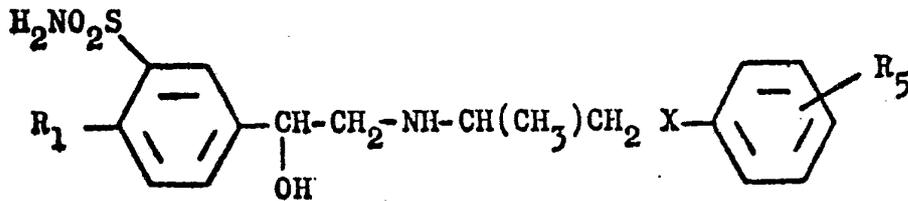


worin

R_1 für ein Halogenatom oder die Gruppe NR_2R_3 steht;
 R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes (C_1 - C_6)-Alkyl stehen, oder wobei R_2 und R_3 zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann, oder wobei R_2 für Wasserstoff steht und R_3 für die Gruppe R_4CO oder R_4SO_2 steht, worin

10 R_4 die Bedeutung Wasserstoff oder (C_{1-4})-Alkyl hat;
 R_5 für Wasserstoff oder ein oder mehrere Halogenatome oder Hydroxy- oder (C_{1-4})-Alkoxygruppen steht;
 X für CH_2 , O oder die Gruppe NR_6 , worin R_6 die Bedeutung Wasserstoff oder (C_{1-4})-Alkyl hat, steht und
 15 Y für SO_2NH_2 oder $CONH_2$ steht,
 sowie die Säureadditionssalze mit organischen oder anorganischen Säuren davon.

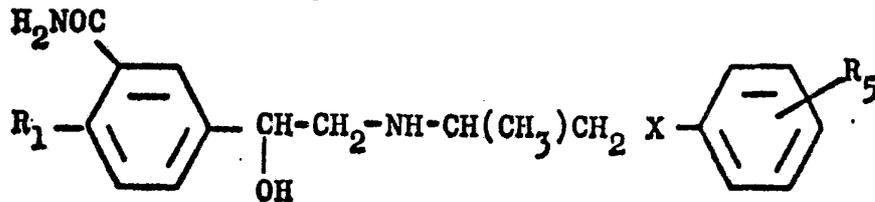
2. Derivate nach Anspruch 1, der allgemeinen Formel:



worin R_1 , R_5 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie die Säureadditionssalze mit organi-

schen oder anorganischen Säuren davon.

3. Derivate nach Anspruch 1, der allgemeinen Formel:



worin R_1 , R_5 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie die Säureadditionssalze mit organischen oder anorganischen Säuren davon.

4. Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 für Chlor, Fluor, Amino (C_{1-4})-Alkylamino, (C_{1-4})-Dialkylamino, Piperidino, Pyrrolidino oder 4-Methylpiperazino steht.

5. Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R_5 für Wasserstoff oder Halogen steht.

6. Derivate nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R_5 für eine para-Fluorgruppe steht.

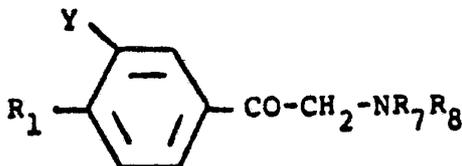
7. Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass X für CH_2 steht.

8. Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass 2-Fluor-5-[1-hydroxy-2-[[3-(4-fluorphenyl)-1-methylpropyl]-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid ist.

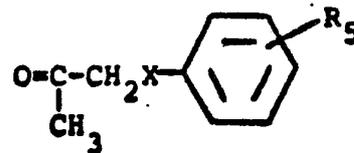
9. Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass 2-Fluor-5-[1-hydroxy-2[1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid ist.

10. Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass 2-Dimethylamino-5-[1-hydroxy-2-[N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-amino]-äthyl]-benzamid ist.

11. Verfahren zur Herstellung von Benzolsulfonamid- und Benzolcarboxamidderivaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel:



oder den entsprechenden Alkohol davon, wobei Y und R_1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R_7 für Benzyl steht und R_8 für Wasserstoff oder Benzyl steht, mit einem Keton der allgemeinen Formel:



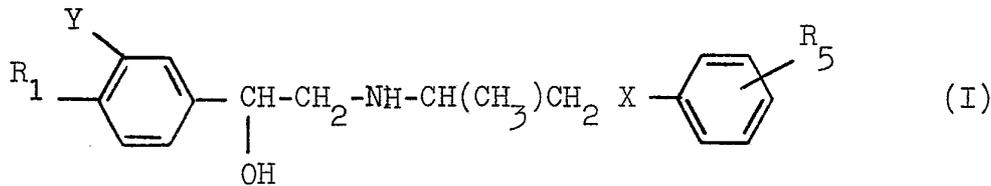
worin R_5 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, reaktiv alkyliert.

12. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zusammen mit einem physiologisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel enthalten.

Die Erfindung betrifft neue Benzolsulfonamid- und Benzolcarboxamidderivate, ihre Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Es wurde gefunden, dass bestimmte Benzolsulfonamid- und Benzolcarboxamidderivate zur Behandlung von kardiovaskulären Störungen, wie Angina und Hochdruck, aufgrund ihrer Fähigkeit, β -Adrenorezeptoren zu blockieren, geeignet sind. Eine Anzahl dieser Verbindungen hat zusätzlich eine verwertbare Blockierungswirkung auf α -Adrenore-

zeptoren. Die kombinierte α - und β -Blockierungsaktivität dieser Verbindungen macht sie besonders gut zur Behandlung von Hochdruck geeignet. Die Verbindungen können auch zur Behandlung von peripheren Gefässerkrankungen,



worin

R_1 für ein Halogen oder die Gruppe NR_2R_3 steht;

R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_6)-Alkyl stehen, oder wobei R_2 und R_3 zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe O, N oder S enthalten kann, oder wobei R_2 für Wasserstoff steht und R_3 für die Gruppe R_4CO oder R_4SO_2 steht, worin R_4 die Bedeutung Wasserstoff oder (C_{1-4})-Alkyl hat;

R_5 für Wasserstoff oder ein oder mehrere Halogenatome oder Hydroxy- oder (C_{1-4})-Alkoxygruppen steht;

X für CH_2 , O oder die Gruppe NR_6 , worin R_6 die Bedeutung Wasserstoff oder (C_{1-4})-Alkyl hat, steht und

Y für SO_2NH_2 oder $CONH_2$ steht, sowie die Säureadditionssalze mit organischen oder anorganischen Säuren davon.

Bevorzugte Verbindungen gemäss der Erfindung sind solche, bei denen R_1 für Chlor, Fluor oder eine Amino-, (C_{1-4})-Alkylamino- oder (C_{1-4})-Dialkylaminogruppe, insbesondere eine Dimethylaminogruppe, steht. R_5 ist vorzugsweise Wasserstoff oder Halogen und insbesondere Fluor. Wenn R_5 für Halogen steht, dann kann sich dieser Substituent in para- oder meta-Stellung befinden. X ist vorzugsweise CH_2 .

Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen enthält die folgenden Verbindungen. Insbesondere diese Verbindungen zeigen die Fähigkeit, sowohl α - als auch β -Adrenorezeptoren zu blockieren.

2-Fluor-5-[1-hydroxy-2-[[3-(4-fluorphenyl)-1-methylpropyl]-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid.

2-Fluor-5-[1-hydroxy-2[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid.

2-Dimethylamino-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid.

2-Amino-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid.

5-[1-Hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-2-methylaminobenzolsulfonamid.

2-Dimethylamino-5-[1-hydroxy-2-[N-(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzamid.

2-(Butylmethylamino)-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid.

2-Fluor-5-[1-hydroxy-2-[[3-(3-fluorphenyl)-1-methylpropyl]-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid.

2-(Äthylmethylamino)-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid.

Die erfindungsgemässen Verbindungen schliessen alle möglichen Diastereoisomeren und optischen Enantiomeren sowie Gemische davon ein. Die Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren können z. B. die Hydrochloride, Maleate, Tartrate usw. sein.

Die blockierenden Wirkungen auf die α - und β -Adrenorezeptoren wurden bei einem bilateral vagotomisierten anästhesierten Hund demonstriert. Die Verbindungen wurden durch Injektion in eine kanulierte Oberschenkelvene verabreicht. Die β -blockierenden Aktivitäten der Verbindungen

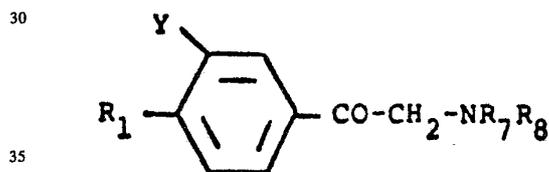
z. B. der Raynaud'schen Krankheit, und zur Behandlung von Herzrhythmen verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel:

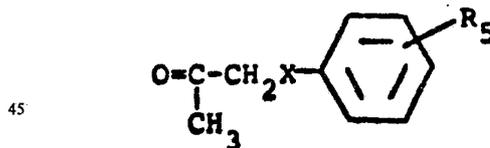
wurden aufgrund ihrer Fähigkeit bestimmt, durch intravenöse Verabreichung von (-)-Isoprenalin induzierte Erhöhungen der Herzgeschwindigkeit zu antagonisieren. Aus den erhaltenen Werten wurden die DR_{10} -Werte für jeden Antagonisten errechnet. Der DR_{10} -Wert ist die Dosis des Antagonisten, die erforderlich ist, eine zehnfache Verschiebung der Agonist-Dosis-Beantwortungskurve für Erhöhungen der Herzgeschwindigkeit nach rechts zu bewirken.

Die α -blockierenden Aktivitäten der Verbindungen wurden anhand ihrer Fähigkeit bestimmt, Erhöhungen des diastolischen Blutdrucks zu verhindern, welche durch intravenöse Verabreichung von Phenylephrin hervorgerufen worden waren. Die α -blockierende Aktivität wurde als DR_{10} -Wert, wie oben beschrieben, quantitativ ausgedrückt.

Ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Benzolsulfonamid- und Benzolcarboxamidderivate ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel:

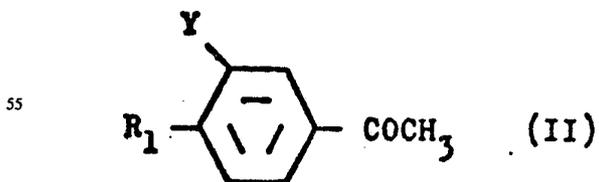


oder den entsprechenden Alkohol davon, wobei Y und R_1 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R_7 für Benzyl steht und R_8 für Wasserstoff oder Benzyl steht, mit einem Keton der allgemeinen Formel:

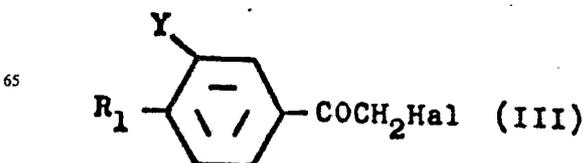


worin R_5 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, reduktiv alkyliert.

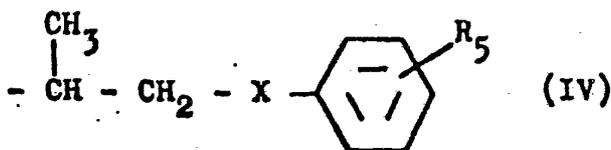
Insbesondere kann man ein Keton der allgemeinen Formel:



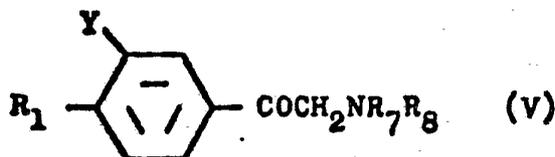
worin Y und R_1 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Halogen, vorzugsweise Brom, zu Halogenketonen der Formel:



umsetzen und anschliessend mit einem Amin NHR_7R_8 , worin R_7 für Benzyl oder die Gruppe R steht, wobei R eine Gruppe der allgemeinen Formel:

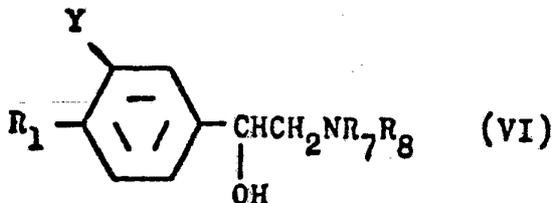


ist, und R_8 für Wasserstoff oder Benzyl steht, zu Aminoketonen der allgemeinen Formel:



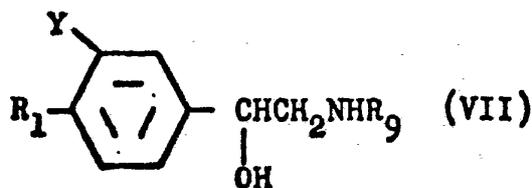
worin R_7 und R_8 die oben angegebenen Bedeutungen haben, kondensieren.

Die Ketongruppe in der Verbindung der Formel V kann sodann zu einer CHOH -Gruppe mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie einem komplexen Metallhydrid, z. B. Natriumborhydrid, reduziert werden, wodurch eine Verbindung VI:



worin R_7 und R_8 die oben angegebenen Bedeutungen haben, erhalten wird. Die Verbindungen der Formel VI, bei denen R_7 für eine Gruppe R und R_8 für Wasserstoff stehen, sind Verbindungen gemäss der Erfindung.

Wahlweise kann die Reduktion der Verbindung der Formel V auch durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators, z. B. von Platin oder Palladium oder Gemischen davon, durchgeführt werden, wodurch 1-Phenyl-2-aminoätholderivate der allgemeinen Formel:

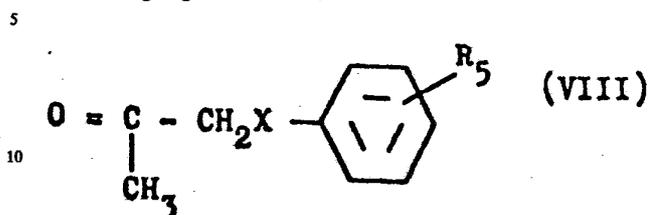


worin R_9 für Wasserstoff oder die Gruppe R steht, erhalten werden. Die Verbindungen der Formel VII, bei denen R_9 für das Radikal R steht, sind Verbindungen gemäss der Erfindung.

Wenn eine nichtkatalytische Reduktion zur Reduktion des Aminoketons V verwendet wird, dann werden die Benzylgruppen in dem Molekül nicht angegriffen. Um solche Benzylgruppen in Wasserstoffatome umzuwandeln, kann eine darauffolgende katalytische Hydrogenolyse durchgeführt werden, um Verbindungen gemäss der Erfindung zu erhalten. Die katalytische Hydrogenolyse kann unter Verwendung von Wasserstoff und eines Palladiumoxidkatalysators vorgenommen werden.

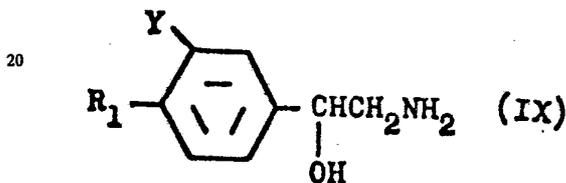
Um Verbindungen der Formel VI, worin R_7 für Benzyl steht, und Verbindungen der Formel VII, worin R_9 für Wasserstoff steht, in Verbindungen gemäss der Erfindung umzuwandeln, ist es erforderlich, eine Gruppe R einzuführen.

Dies kann in der Weise bewirkt werden, dass man reduktiv die Verbindungen der Formel VI, worin R_7 für eine Benzylgruppe steht und R_8 die oben angegebene Bedeutung hat, mit einem geeigneten Keton, z. B. einem solchen der Formel:



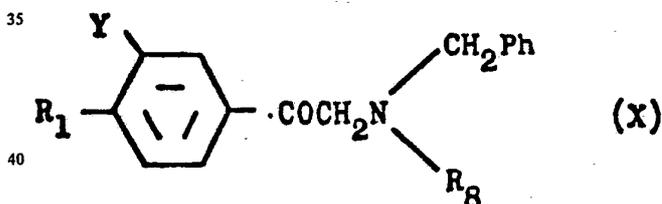
in Gegenwart von Wasserstoff und eines geeigneten Katalysators, wie Platin auf Holzkohle oder Palladium auf Holzkohle, reduktiv alkyliert.

Wahlweise kann man ein Amin der allgemeinen Formel:



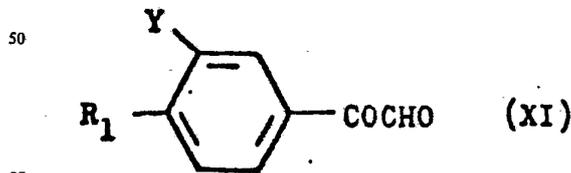
mit einem geeigneten Keton, das eine Gruppe R liefert, z. B. ein solches mit der Formel VIII, kondensieren und das erhaltene Produkt sodann entweder durch katalytische Hydrierung oder mit einem Reduktionsmittel, wie Natriumborhydrid, zu einer Verbindung der Formel I gemäss der Erfindung reduzieren.

Die reduktive Alkylierung kann auch direkt mit einem Keton der Formel:

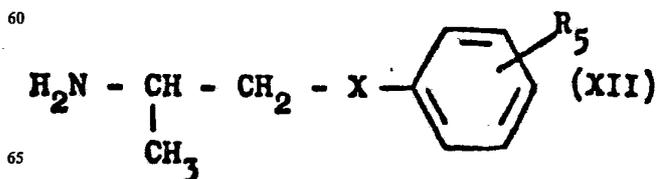


worin R_8 die oben angegebene Bedeutung hat, vorgenommen werden, wodurch Verbindungen der Formel I gemäss der Erfindung erhalten werden.

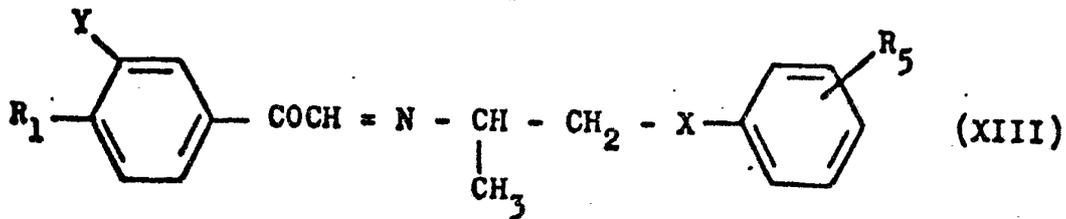
Bei einem alternativen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss der Erfindung kann ein Glyoxal der allgemeinen Formel:



worin R_1 die oben angegebene Bedeutung hat, als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei der Kondensation mit einem Amin der Formel:

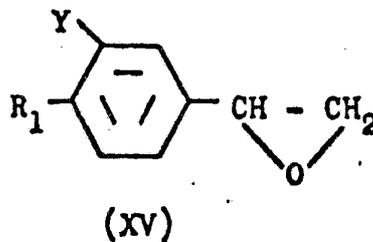
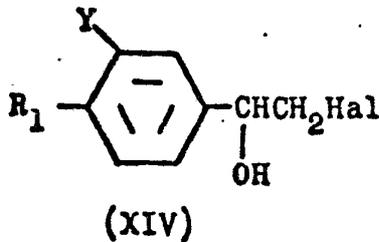


liefert das Glyoxal ein Zwischen-Azomethin der allgemeinen Formel:



das sodann reduziert wird, beispielsweise mit einem komplexen Metallhydrid, wie Natriumborhydrid, oder Wasserstoff und einem Edelmetallkatalysator. Auf diese Weise wird eine Verbindung der Formel I erhalten.

Bei einem anderen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss der Erfindung kann man ein Halogenhydrin der Formel XIV oder ein Epoxid der Formel XV:



worin Y und R₁ die oben angegebenen Bedeutungen haben und Hal für ein Halogenatom steht, mit einem Amin der Formel XII umsetzen.

Es ist möglich, dass die Gruppe in der Y-Stellung eine Gruppe ist, die in eine Gruppe -CONH₂ umwandelbar ist. Diese Gruppe kann in die Gruppe -CONH₂ in jeder beliebigen geeigneten Stufe der Reaktion umgewandelt werden. Beispiele für Gruppen, die in einer geeigneten Stufe in eine -CONH₂-Gruppe umwandelbar sind, sind die Gruppen -CN und -COOR₁₀, worin R₁₀ für ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht. Die Cyanogruppe kann durch Hydrolyse oder durch Behandlung mit Hydroperoxid unter basischen Bedingungen umgewandelt werden. Die Carbonsäure- oder die Estergruppe kann durch Reaktion mit Ammoniak in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Äthanol, umgewandelt werden.

Wenn R₁ für ein Halogenatom steht, dann ist es im allgemeinen zweckmässig, dass dieses in den Ausgangsmaterialien vorhanden ist. Wenn R₁ für eine Gruppe NR₂R₃ steht, dann kann diese geeigneterweise so eingeführt werden, dass Verbindungen der Formeln II und X, worin R₁ für Halogen steht, mit Ammoniak oder einem Amin HNR₂R₃ in einem Lösungsmittel, vorzugsweise Äthanol, behandelt werden. Bei der Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₂ für Wasserstoff steht und R₃ eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, kann ein Amin HN(R₃)CH₂Ph verwendet werden, wobei eine nachfolgende Entfernung der Benzylgruppe vorgesehen ist.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können als solche oder in Form ihre Säureadditionssalze mit organischen oder anorganischen Säuren, isoliert werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können zur Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin für therapeutische oder prophylaktische Zwecke formuliert werden. Die Erfindung umfasst daher auch Arzneimittel, die als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder ein physiologisch annehmbares Additionssalz davon enthalten. Wie bereits ausgeführt, sind bevorzugte Salze z. B. das Hydrochlorid, Maleat, Tartrat usw. Solche Arzneimittel können in herkömmlicher Weise unter Zuhilfenahme von Trägern oder Streckmitteln und Formulierungshilfsmitteln, wie erforderlich, sowie mit oder ohne ergänzende Arzneimittel dargeboten werden. Solche Arzneimittel sind z. B. feste oder flüssige Zubereitungen für die orale Verabreichung, Suppositorien und injizierbare Zubereitungen. Die

orale Verabreichung erfolgt am zweckmässigsten in Form von Tabletten, die nach herkömmlichen Methoden hergestellt werden und die gewünschtenfalls einen Überzug aufweisen können. Injizierbare Zubereitungen können unter Zuhilfenahme von physiologisch annehmbaren Trägern und Mitteln in Form von Lösungen, Suspensionen oder als trockene Produkte zur Rekonstitution vor dem Gebrauch formuliert werden. Die Dosen des Wirkstoffs, die verwendet werden können, variieren im allgemeinen innerhalb eines weiten Bereichs. Geeignete Dosierungseinheiten liegen im allgemeinen im Bereich von 5 bis 1000 mg, vorzugsweise 20 bis 200 mg. Eine geeignete Tagesdosis liegt z. B. im Bereich von 300 bis 3000 mg oral, je nach dem Alter und dem Gewicht des Patienten und der Schwere der Erkrankung.

Die Erfindung wird in den Beispielen erläutert.

Beispiel 1

2-Chlor-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)amino]äthyl]-benzolsulfonamid-hydrochlorid:

(a) 5-(2-Bromacetyl)-2-chlorbenzolsulfonamid:

Eine Lösung von 5-Acetyl-2-chlorbenzolsulfonamid (4,7 g) in Eisessig (100 ml) wurde mit Brom (3,2 g) in Eisessig (20 ml), das tropfenweise bei 50 °C unter heftigem Rühren zugesetzt wurde, behandelt. Nach einer anfänglichen Induktionsperiode von 5 min verschwand die Farbe des Broms. Die Zugabe nahm 30 min in Anspruch. Die resultierende Lösung wurde 15 min lang gerührt, bevor die Essigsäure bei vermindertem Druck entfernt wurde. Der resultierende weisse Feststoff wurde in Aceton (30 ml) aufgelöst, mit Benzol (250 ml) verdünnt, und die Lösung wurde konzentriert, bis das Volumen der Lösung 150 ml betrug. Nach dem Abkühlen schieden sich weisse Kristalle ab, 4,1 g, Fp 168 bis 172 °C.

(b) 2-Chlor-5-[1-hydroxy-2-[N-(1-methyl-3-phenylpropyl)-N-(phenylmethyl)amino]äthyl]-benzolsulfonamid:

Ein Gemisch aus 5-(2-Bromacetyl)-2-chlorbenzolsulfonamid (3,13 g) in Butanon (50 ml) und N-(1-Methyl-3-phenylpropyl)-N-(phenylmethyl)-amin (4,8 g) wurde 30 min lang am Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde mit trockenem Äther verrührt und filtriert. Die Ätherlösung wurde zur Trockene eingedampft, und das Produkt wurde in Äthanol (50 ml) aufgelöst und mit Natriumborhydrid (0,3 g) behandelt. Das Gemisch wurde 30 min lang gerührt. Ein weiterer aliquoter Teil von Natriumborhydrid (0,3 g) wurde zuge-

setzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2N-Salzsäure angesäuert, und das Äthanol wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Konzentrat wurde mit 5N-Natriumhydroxid-lösung alkalisch gemacht, und das Gemisch wurde mit Äthylacetat (2 × 50 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und zur Trockene eingedampft, wodurch das Produkt als gelbes Öl, 4,6 g, erhalten wurde. Dieses Öl wurde durch Chromatographie auf präparativen chromatographischen Platten (Kiesel-säure, CHCl₃/5% MeOH) gereinigt und in das Hydrochloridsalz, Fp 120 bis 125 °C, umgewandelt.

(c) 2-Chlor-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-hydrochlorid:

Eine Lösung von 2-Chlor-5-[1-hydroxy-2-[N-(1-methyl-3-phenylpropyl)-N-(phenylmethyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid (0,5 g) wurde über Palladiumoxid (0,05 g) 18 h lang hydriert (es wurden 64 ml Wasserstoff aufgenommen; theoretischer Wert 48 ml). Der Katalysator wurde abfiltriert, mit Äthanol gewaschen, und die resultierende Lösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, wodurch das Produkt als weißer Schaum, 0,3 g, Fp 88 bis 94 °C, erhalten wurde.

Beispiel 2

2-Fluor-5-[1-hydroxy-2-[[3-(4-fluorphenyl)-1-methylpropyl]-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-hydrochlorid:

(a) 5-(2-Bromacetyl)-2-fluorbenzolsulfonamid:

Eine Lösung von 5-Acetyl-2-fluorbenzolsulfonamid (1,0 g) in Essigsäure (30 ml) wurde tropfenweise mit einer Lösung von Brom (0,736 g) in Essigsäure (4,5 ml) bei 50 °C in Gegenwart von wenigen Tropfen von 48%igem Bromwasserstoff in Essigsäure behandelt. Nach 15- bis 20minütigem Rühren wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Äthylacetat (50 ml) aufgelöst und mit 8%iger Natriumbicarbonatlösung (50 ml) und Wasser (50 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde sodann getrocknet (MgSO₄) und konzentriert, wodurch ein hellbraunes Öl erhalten wurde, das aus Benzol/Aceton kristallisierte, 1,2 g, Fp 129 bis 132 °C.

(b) 2-Fluor-5-[[bis-(phenylmethyl)-amino]-acetyl]-benzolsulfonamid-hydrochlorid:

Dibenzylamin (1,94 ml) in Butanon (5 ml) wurde tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 5-(Bromacetyl)-2-fluorbenzolsulfonamid (1,0 g) in Butanon (60 ml) gegeben. Es wurde 3 h lang bei Raumtemperatur weitergerührt. Der ausgefällte Feststoff wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in das Hydrochloridsalz umgewandelt, 1,01 g, Fp 198 bis 200 °C.

(c) 2-Fluor-5-[1-hydroxy-2-[[3-(4-fluorphenyl)-1-methylpropyl]-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-hydrochlorid:

Ein Gemisch aus 2-Fluor-5-[[bis-(phenylmethyl)-amino]-acetyl]-benzolsulfonamid (2,2 g) und 4-[4-Fluorphenyl]-butan-2-on (3,48 g) in Äthanol (50 ml) wurde bei Raumtemperatur und -druck in Gegenwart von vorreduziertem 10%-Palladiumoxid auf Kohlenstoff (0,42 g) und 5%-Platinoxid auf Kohlenstoff (0,42 g) hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet war. Der Katalysator und das Lösungsmittel wurden entfernt, und der Rückstand wurde in Äthylacetat aufgelöst und mit Petroläther (Kp 60 bis 80 °C) ausgefällt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselsäure (Merck 210 bis 63 µm, 35 g) chromatographiert und mit Äthylacetat, das 10 Tropfen Ammoniumhydroxid pro 250 ml enthielt, eluiert.

Die erste Fraktion (300 ml) wurde verworfen. Die Verdampfung der zweiten Fraktion (375 ml) lieferte jedoch ein farbloses Öl (0,8 g), das in das Hydrochloridsalz, 0,85 g, Fp 95 bis 105 °C, umgewandelt wurde.

In ähnlicher Weise wurden 2-Fluor-5-[[bis-(phenylmethyl)-amino]-acetyl]-benzolsulfonamid (2,5 g) und 4-Phenylbutan-2-on (5 g) in 2-Fluor-5-[1-hydroxy-2-[1-methyl-3-phenylpropyl]-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-hydrochlorid, 0,4 g, Fp 80 bis 95 °C, umgewandelt.

Beispiel 3

2-Dimethylamino-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-dihydrochlorid:

(a) 5-Acetyl-2-dimethylaminobenzolsulfonamid:

Ein Gemisch aus 5-Acetyl-2-chlorbenzolsulfonamid (0,5 g) in Äthanol (10 ml) und Dimethylamin in Äthanol (33%, 5 ml) wurde in einem geschlossenen Gefäß 16 h auf einem Dampfbad erhitzt. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde aus Äthanol kristallisiert, wodurch das Produkt, 0,31 g, Fp 184 bis 185 °C, erhalten wurde.

(b) 5-Bromacetyl-2-dimethylaminobenzolsulfonamid:

Eine Lösung von 5-Acetyl-2-dimethylaminobenzolsulfonamid (1 g) in Chloroform (70 ml) wurde tropfenweise mit Brom (0,75 g) in Chloroform (10 ml) und mit Bromwasserstoff in Essigsäure (48%, 2 ml) behandelt. Das Gemisch wurde 3 h lang gerührt und filtriert. Das Produkt, ein hellgelber Feststoff (2,04 g), entfärbte sich rasch am Sonnenlicht. Die Verbindung wurde zwischen Äthylacetat (100 ml) und Natriumcarbonat (100 ml) aufgeteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthylacetat umkristallisiert, wodurch die Bromacetylverbindung, 1,1 g, Fp 142 bis 143 °C, erhalten wurde.

(c) 2-Dimethylamino-5-[1-hydroxy-2-[[bis-(phenylmethyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-hydrochlorid:

Eine Lösung von 5-Bromacetyl-2-dimethylaminobenzolsulfonamid (2,4 g) in Butanon (100 ml) wurde mit Dibenzylamin (1,5 ml) und Propylenoxid (10 ml) behandelt. Das Gemisch wurde 4,5 h lang am Rückfluss erhitzt, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Das resultierende gelbe Öl wurde in absolutem Äthanol aufgelöst und mit Natriumborhydrid (1,2 g) 1 h lang behandelt, bevor das Gemisch mit verdünnter Salzsäure angesäuert und das Äthanol unter vermindertem Druck entfernt wurde. Das Produkt wurde in Äthylacetat (3 × 150 ml) extrahiert und die organische Schicht wurde mit Natriumbicarbonatlösung (100 ml), Wasser (100 ml) gewaschen und sodann getrocknet (MgSO₄) und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in das Hydrochloridsalz, 1,5 g, Fp 180 bis 183 °C (Zers.), umgewandelt.

(d) 2-Dimethylamino-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-dihydrochlorid:

Eine Lösung von 2-Dimethylamino-5-[1-hydroxy-2-[[bis-(phenylmethyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid (4,4 g) in absolutem Äthanol (300 ml) wurde über Palladium auf Holzkohle (0,5 g) und Platin auf Holzkohle (0,5 g) mit 4-Phenylbutan-2-on bei 3,52 kg/cm² und Raumtemperatur 18 h lang in einer Cook-Hydriervorrichtung hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das zurückgebliebene Öl wurde in Äthylacetat (10 ml) aufgelöst und aus Petroläther (Kp 60 bis 80 °C) (400 ml) ausgefällt. Das resultierende

Öl wurde auf Kieselsäure (Merck, 30 g) chromatographiert und mit Äthylacetat, das 10 Tropfen 0,88-Ammoniaklösung pro 200 ml enthält, eluiert. Die genannte Verbindung wurde als Schaum isoliert und in das Hydrochloridsalz, 2,6 g, Fp 120 bis 130 °C, umgewandelt.

In ähnlicher Weise wurde 2-Dimethylamino-5-[1-hydroxy-2-[bis-(phenylmethyl)-amino]äthyl]-benzolsulfonamid (Verbindung A) in die folgenden Verbindungen durch reduktive Alkylierung mit dem entsprechenden Keton umgewandelt:

2-Dimethylamino-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-2-phenoxy-äthyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-dihydrochlorid-hydrat (1,2 g), Fp 120 bis 130 °C, aus Verbindung A (2,2 g) und 1-Phenoxypropan-2-on (2,7 g).

2-Dimethylamino-5-[1-hydroxy-2-[[1-methyl-2-(methylphenyl)-amino]-äthyl]-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-trihydrochlorid (2,6 g), Fp 130 bis 140 °C, aus Verbindung A (Hydrochlorid) (4,45 g) und 1-(Methylphenyl-amino)-2-propanon (7,4 g).

2-Dimethylamino-5-[1-hydroxy-2-[(4-fluorphenyl)-1-methylpropyl]-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-dihydrochlorid (2,0 g), Fp 126 bis 134 °C, aus Verbindung A (Hydrochlorid) (3,9 g) und 4-Fluorbenzylacetone (6,6 g).

In diesem letzten Fall erfolgte die Hydrierung in 65 h anstelle von 18 h.

Beispiel 4

5-[1-Hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-2-(1-piperidiny)-benzolsulfonamid-dihydrochlorid-monohydrat:

(a) 5-Acetyl-2-(1-piperidiny)-benzolsulfonamid:

Eine Lösung von 5-Acetyl-2-fluorbenzolsulfonamid (1 g) und Piperidin (0,98 g) in Äthanol (50 ml) wurde 3,5 h lang am Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand wurde in Äthylacetat (100 ml) aufgelöst und mit Wasser (2 × 100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und konzentriert. Das Produkt wurde aus Isopropanol kristallisiert, 0,92 g, Fp 130,5 bis 131,5 °C.

(b) 5-(2-Bromacetyl)-2-(1-piperidiny)-benzolsulfonamid-hydrobromid:

Eine Lösung von Brom (1,13 g) in Chloroform (23 ml) wurde tropfenweise zu einer rückfließenden Suspension von 5-Acetyl-2-(1-piperidiny)-benzolsulfonamid (2 g) in Chloroform (100 ml) und 48%igem Bromwasserstoff in Essigsäure (2,3 g) gegeben. Die Suspension wurde sodann 1 h lang gerührt und das Chloroform wurde dekantiert. Der Rückstand wurde aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert, wodurch das Hydrobromidsalz, Fp 185 bis 189 °C (Zers.), erhalten wurde.

(c) 5-[1-Hydroxy-2-[bis-(phenylmethyl)-amino]-äthyl]-2-(1-piperidiny)-benzolsulfonamid:

Eine Lösung von Dibenzylamin (3,34 g) in Butanon (10 ml) wurde zu einer heftig gerührten Suspension von 5-(2-Bromacetyl)-2-(1-piperidiny)-benzolsulfonamid-hydrobromid (2,5 g) in Butanon (100 ml) gegeben. Nach 3 h wurde das Gemisch filtriert und das Filtrat zu einem gelben Öl konzentriert. Dieses Öl wurde in Äthanol (100 ml) aufgelöst und mit Natriumborhydrid (0,42 g) bei Raumtemperatur behandelt. Nach 1 h wurde überschüssiges Borhydrid mit 2N-Salzsäure zerstört. Äthanol wurde entfernt und der Rückstand wurde mit 8%iger Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und mit Äthylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser (100 ml) gewaschen, getrocknet und konzentriert, wodurch ein hellgelbes Öl (2,7 g) erhalten wurde. Dieses wurde auf Merck-Kieselgel 60 (50 g) chroma-

tographiert, wodurch das Produkt als weisser Feststoff, 2 g, Fp 133 bis 142 °C, erhalten wurde.

(d) 5-[1-Hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-2-(1-piperidiny)-benzolsulfonamid-dihydrochlorid-monohydrat.

Eine Lösung von 4-Phenylbutan-2-on (1,73 g) und 5-[1-Hydroxy-2-[bis-(phenylmethyl)-amino]-äthyl]-2-(1-piperidiny)-benzolsulfonamid (1,4 g) in Äthanol (200 ml) wurde über einem Gemisch von 10% Palladium auf Holzkohle (0,28 g) und 5% Palladium auf Holzkohle (0,28 g) in einer Cook-Hydriervorrichtung bei einem Druck von 2,81 kg/cm² während 24 h hydriert. Der Katalysator und das Lösungsmittel wurden entfernt und das restliche Öl wurde in Äthylacetat (5 ml) aufgelöst und aus Petroläther (Kp 60 bis 80 °C) (300 ml) ausgefällt. Dieses Öl wurde auf Kieselsäure (Merck) (30 g) chromatographiert und mit Äthylacetat, das 10 Tropfen 0,88-Ammoniaklösung pro 200 ml enthält, eluiert. Die genannte Verbindung wurde als Schaum isoliert und in das Hydrochloridsalz umgewandelt, 800 mg, Fp schlecht definiert, jedoch > 114 °C.

Gefunden:

theoretische Werte für C₂₃H₃₃N₃O₃S · 2HCl · H₂O:

C 52,4 H 6,7 N 8,0%

C 52,8 H 7,1 N 8,05%

Beispiel 5

2-Diäthylamino-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-dihydrochlorid:

(a) 5-Acetyl-2-diäthylaminobenzolsulfonamid.

Eine Lösung von 5-Acetyl-2-fluorbenzolsulfonamid (6,5 g), Diäthylamin (7,0 ml) und absolutem Äthanol (200 ml) wurde 22 h am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde zu einem Gummi unter vermindertem Druck konzentriert und zwischen Äthylacetat (100 ml) und Wasser (120 ml) aufgeteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und zur Trockene eingedampft. Durch Verreiben des Rückstands mit wässrigem Isopropanol wurde die Diäthylaminverbindung als cremefarbene Kristalle erhalten, 5,9 g, Fp 103 bis 105 °C.

(b) 5-Bromacetyl-2-diäthylaminobenzolsulfonamid-hydrobromid:

Ein gerührtes Gemisch von 5-Acetyl-2-diäthylaminobenzolsulfonamid (5,5 g), Chloroform (275 ml) und 48%igem Bromwasserstoff in Essigsäure (13,75 ml) wurde mit Brom (1,19 ml) in Chloroform (110 ml) tropfenweise im Verlauf von 2 h behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde sodann bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt. Das Chloroform wurde von dem ausgefallenen Halbfeststoff dekantiert, der sodann mit Chloroform (300 ml) und hierauf mit Äthylacetat (400 ml) gewaschen wurde. Auf diese Weise wurde das Bromketon-hydrobromid als weisser kristalliner Feststoff (8,4 g), Fp 135 bis 138 °C (aus Äthanol/Äthylacetat) erhalten.

(c) 2-Diäthylamino-5-[1-hydroxy-2-(dibenzylamino)-äthyl]-benzolsulfonamid:

Eine Lösung von 5-Bromacetyl-2-diäthylaminobenzolsulfonamid-hydrobromid (4,5 g), Dibenzylamin (2,5 ml), Propylenoxid (22,5 ml) und Butanon (250 ml) wurde 4 h lang am Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in absolutem Äthanol (150 ml) aufgelöst. Natriumborhydrid (0,7 g) wurde zugesetzt und die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, angesäuert (2N-Salzsäure) und sodann alkalisch gemacht (Natrium-

hydrogencarbonat) und hierauf mit Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden eingedampft und der Rückstand (6,2 g) wurde in Äthanol aufgelöst und mit ätherischer Chlorwasserstofflösung behandelt. Sodann wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Feststoff wurde mit Äthylacetat verrieben, wodurch das rohe Hydrochloridsalz erhalten wurde, 5,02 g, Fp 230 bis 240 °C (aus Äthanol/Äthylacetat).

Das Salz (5,02 g) wurde in heissem Wasser aufgelöst, filtriert und mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht. Die abgekühlte Lösung wurde mit Äthylacetat (4 × 50 ml) extrahiert. Die Entfernung des Lösungsmittels lieferte die freie Base als cremefarbenen Feststoff, 2,17 g, Fp 133 bis 135 °C.

(d) 2-Diäthylamino-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-dihydrochlorid:

Ein Gemisch aus 2-Diäthylamino-5-[1-hydroxy-2-(dibenzylamino)-äthyl]-benzolsulfonamid (1,17 g), 10% Palladiumoxid auf Kohlenstoff (0,2 g), 5% Platinoxid auf Kohlenstoff (0,2 g), 4-Phenylbutan-2-on (1,48 g) und absolutem Äthanol (500 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur und einem Druck von 3,52 kg/cm² in einer Cook-Hydriervorrichtung hydriert. Der Katalysator und das Lösungsmittel wurden entfernt, wodurch ein mobiles Öl (2,0 g) erhalten wurde. Dieses Material wurde auf einer Säule mit Kieselsäure (35 g, 210 bis 63 µm, Merck) chromatographiert. Die Eluierung mit Äthylacetat, das 0,88-Ammoniumhydroxid (10 Tropfen Ammoniumhydroxid pro 250 ml Äthylacetat) enthält, lieferte eine erste Fraktion mit 200 ml, die verworfen wurde, und sodann anschließend eine Fraktion mit 270 ml, die bei vermindertem Druck konzentriert wurde, wodurch ein farbloses Öl (1,0 g) zurückblieb. Dieses Öl wurde in das Hydrochloridsalz umgewandelt, 0,7 g, Fp 140 bis 150 °C.

In ähnlicher Weise lieferte die reduktive Alkylierung von 2-Diäthylamino-5-[1-hydroxy-2-(dibenzylamino)-äthyl]-benzolsulfonamid (Verbindung B) mit dem entsprechenden Keton die folgenden Verbindungen:

2-Diäthylamino-5-[1-hydroxy-2-[[1-methyl-2-(methylphenylamino)-äthyl]-amino]-benzolsulfonamid-trihydrochlorid (0,87 g), Fp 140 bis 150 °C (Zers.), aus Verbindung B (2,25 g) und 1-(Methylphenylamino)-2-propanon (3,25 g).

2-Diäthylamino-5-[1-hydroxy-2-[[1-methyl-3-(4-fluorphenyl)-propyl]-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid (0,5 g), Fp 106 bis 110 °C, aus Verbindung B (1,9 g) und 4-Fluorbenzylacetone (4,02 g).

Der Katalysator bei den letztgenannten zwei Reaktionen war nur 10% Palladiumoxid auf Kohlenstoff.

Beispiel 6

2-Amino-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-dihydrochlorid:

(a) 5-Acetyl-2-aminobenzolsulfonamid:

Eine Lösung von 5-Acetyl-2-fluorbenzolsulfonamid (0,5 g) in Äthanol (40 ml), die mit Ammoniak gesättigt war, wurde über Nacht in einer Bombe auf 100 °C erhitzt. Die Konzentrierung der resultierenden Lösung lieferte einen gelben kristallinen Feststoff, 0,4 g, Fp 263 bis 264 °C (aus Äthanol).

(b) 2-Amino-5-[2-bromacetyl]-benzolsulfonamid:

Eine Suspension von 2-Amino-5-acetylbenzolsulfonamid (0,25 g) und Kupfer-(I)-bromid (0,523 g) in Äthylacetat (15 ml) und Chloroform (15 ml) wurde über Nacht am Rückfluss erhitzt. Das Kupfer-(I)-bromid wurde abfiltriert und das Filtrat wurde konzentriert, in Äthylacetat (20 ml)

aufgelöst und mit Wasser (2 × 20 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde sodann getrocknet und konzentriert, wodurch ein farbloser Feststoff (0,3 g) erhalten wurde. Durch NMR-Spektroskopie zeigte es sich, dass es sich um ein 3:1-Gemisch aus Bromketon und Ausgangsmaterial handelte. Dieses wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

(c) 2-Amino-5-[1-hydroxy-2-[N-(1-methyl-3-phenylpropyl)-N-(phenylmethyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid:

Eine Lösung von 2-Amino-5-(2-bromacetyl)-benzolsulfonamid (0,5 g), N-(1-Methyl-3-phenylpropyl)-N-(phenylmethyl)-amin (0,45 g) und Propylenoxid (2,5 ml) in 2-Butanon (30 ml) wurde 3 h lang am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde sodann zu einem rotbraunen Öl (0,7 g) konzentriert, das in absolutem Äthanol (30 ml) aufgelöst und mit Natriumborhydrid (258 mg) bei Raumtemperatur 2 h lang behandelt wurde. Überschüssiges Borhydrid wurde sodann mit 2N-Salzsäure zerstört und das Äthanol wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 8%iger Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und mit Äthylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser (100 ml) gewaschen, getrocknet und zu einem orangen Öl (0,63 g) konzentriert. Das Öl wurde in Aceton (10 ml) aufgelöst und als oranger Feststoff (340 mg) durch Zugabe von Petroläther (Kp 60 bis 80 °C) wiederausgefällt. Die chromatographische Reinigung dieses Feststoffs auf Kieselsäureplatten [Merck ST17, Eluierung mit Chloroform:Methanol (5:1)] und die Umwandlung des Produkts in das Hydrochloridsalz lieferte die genannte Verbindung, 0,2 g, Fp 133 bis 136 °C.

(d) 2-Amino-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-dihydrochlorid:

Eine Lösung von 2-Amino-5-[1-hydroxy-2-[N-(1-methyl-3-phenylpropyl)-N-(phenylmethyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid (0,2 g) in Äthylacetat (50 ml) und Essigsäure (1 ml) wurde über 10% Palladiumoxid auf Holzkohle (200 g) hydriert. Die Wasserstoffaufnahme im Verlauf von 80 min betrug 13,5 ml (theoretische Aufnahme 10,6 ml). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde mit trockenem Äther (150 ml) verdünnt. Das Hydrochloridsalz wurde durch Zugabe von ätherischer Salzsäure ausgefällt. 130 mg, Fp 129 bis 136 °C (Zers.).

Beispiel 7

2-Äthylamino-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-sesquihydrochlorid:

(a) 5-Acetyl-2-äthylaminobenzolsulfonamid:

Eine Lösung von 5-Acetyl-2-fluorbenzolsulfonamid (6,0 g) und Äthylamin (70%ige Lösung in Wasser, 25 ml) in absolutem Äthanol (100 ml) wurde 16 h in einer Bombe auf 100 °C erhitzt. Die resultierende gelbe Lösung wurde zu einem kleinen Volumen eingedampft, wodurch die genannte Verbindung als grau-weisser kristalliner Feststoff, 6,0 g, Fp 201 bis 204 °C (aus Äthanol), erhalten wurde.

(b) 5-(Bromacetyl)-2-äthylaminobenzolsulfonamid:

Eine Lösung von 5-Acetyl-2-äthylaminobenzolsulfonamid (2,4 g) in Äthylacetat (100 ml) und Chloroform (100 ml) wurde 18 h in Gegenwart von Kupfer-(I)-bromid (4,4 g) unter Rühren am Rückfluss erhitzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der resultierende braune Feststoff wurde in Äthylacetat (200 ml) aufgelöst und mit Wasser (2 × 10 ml) gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal aus Chloroform umkristallisiert, wo-

durch die genannte Verbindung als grau-weißer kristalliner Feststoff, 1,6 g, Fp 156 bis 157 °C, erhalten wurde.

(c) 2-Äthylamino-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-sesquihydrochlorid:

Eine Lösung von 5-Bromacetyl-2-äthylaminobenzolsulfonamid (0,96 g) und N-(1-Methyl-3-phenylpropyl)-N-(phenylmethyl)-amin (1,4 g) und Propylenoxid (5 ml) in Butanon (70 ml) wurde 4,5 h am Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wodurch ein hellgelbes Öl erhalten wurde, das tropfenweise zu Petroläther (Kp 60 bis 80 °C) (200 ml) gegeben wurde. Auf diese Weise wurde ein gummiartiger Feststoff erhalten. Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung in Äthylacetat (100 ml) aufgelöst und über Palladium auf Holzkohle (0,3 g) und Platin auf Holzkohle (0,3 g) in Gegenwart von Essigsäure (2 ml) 18 h lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und die resultierende farblose Lösung wurde mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt, wodurch das Hydrochloridsalz, 1,0 g, Fp 120 bis 125 °C, erhalten wurde.

Beispiel 8

5-[1-Hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-2-methylaminobenzolsulfonamid-dihydrochlorid.

(a) 5-Acetyl-2-[N-methyl-N-(phenylmethyl)-amino]-benzolsulfonamid:

Eine Lösung von 5-Acetyl-2-chlorbenzolsulfonamid (0,7 g) und Benzylmethylamin (1,1 g) in Äthanol (40 ml) wurde 3 Tage in einer Bombe auf 120 °C erhitzt. Die resultierende rote Lösung wurde zu einem kleinen Volumen eingedampft, wodurch die genannte Verbindung als hellgelbe Kristalle abgeschieden wurde. Die Kristalle wurden zweimal aus absolutem Äthanol umkristallisiert, wodurch ein grauweißer kristalliner Feststoff erhalten wurde, 0,4 g, Fp 159 bis 161 °C.

(b) 5-Bromacetyl-2-methylaminobenzolsulfonamid:

Eine Lösung von 5-Acetyl-2-(N-methyl-N-phenylmethylamino)-benzolsulfonamid (0,96 g) in Chloroform (40 ml) wurde unter Rühren zu einer Suspension von Kupfer-(I)-bromid (1,4 g) in rückfließendem Äthylacetat (50 ml) im Verlauf von 30 min gegeben. Das resultierende Gemisch wurde weitere 16 h lang am Rückfluss gerührt. Das ausgefallene Kupfer-(I)-bromid wurde abfiltriert und die Lösung wurde zur Trockene eingedampft. Das resultierende dunkle Öl wurde in Chloroform (50 ml) aufgelöst, durch Diatomeerde filtriert und zur Trockene eingedampft, wodurch ein gelber Schaum (0,9 g) erhalten wurde. Dieses Material wurde zweimal aus Chloroform umkristallisiert, wodurch die genannte Verbindung erhalten wurde, 0,6 g, Fp 170 bis 172 °C (Zers.).

(c) 5-[1-Hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-2-methylaminobenzolsulfonamid-dihydrochlorid:

Eine Lösung von 5-Bromacetyl-2-methylaminobenzolsulfonamid (1,0 g) und N-Benzyl-2-amino-4-phenylbutan (1,2 g) in Butanon (70 ml) wurde 4,5 h lang mit Propylenoxid (5 ml) am Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wodurch ein hellgelbes Öl erhalten wurde, das tropfenweise zu Petroläther (Kp 60 bis 80 °C, 100 ml) gegeben wurde, wodurch ein gummiartiger Feststoff erhalten wurde. Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung in Äthylacetat (100 ml) und Essigsäure (2 ml) aufgelöst und über Palladium auf Holzkohle (0,3 g) und Platin auf Holzkohle (0,3 g) 18 h lang hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 200 ml. Die theoretische Aufnahme

beträgt 145 ml. Der Katalysator wurde abfiltriert und die resultierende farblose Lösung wurde mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt, wodurch ein weißer Feststoff ausgefällt wurde, der nach mehreren min rosa wurde. Der Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wodurch die genannte Verbindung als brauner Feststoff erhalten wurde, 1,0 g, Fp 115 bis 125 °C.

Beispiel 9

10 2-Dimethylamino-5-[1-hydroxy-2-[N-(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzamid-dihydrochlorid:

(a) Methyl-5-acetyl-2-dimethylaminobenzoat:

Gepulvertes wasserfreies Aluminiumchlorid (3,8 g) wurde zu einer Lösung von N,N-Dimethylmethylantranilat (5,0 g) in Äthylendichlorid (50 ml), die auf einem Eisbad gerührt wurde, gegeben, wodurch eine dunkle grünlich-gelbe Lösung erhalten wurde. Nach 10minütigem Rühren wurde eine Lösung von wasserfreiem Aluminiumchlorid (4,2 g) und Acetylchlorid (2,42 g) in Äthylendichlorid (25 ml) tropfenweise im Verlauf von 5 min zugesetzt. Nach 15 min wurde die Lösung unter Rühren zum Rückfluss erhitzt und sodann 1 h lang am Rückfluss gekocht. Die Umsetzung wurde beendet, bevor der grüne Gummi, der bei dieser Umsetzung gewöhnlich gesehen wurde, sich abscheiden konnte. Die dunkle grünlich-gelbe Lösung wurde abkühlengelassen und sodann auf Eis und Wasser (100 ml) gegossen. Das Gemisch wurde mit Äther (4 × 100 ml) extrahiert und der Extrakt wurde mit 8% Natriumbicarbonatlösung (3 × 20 ml) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Die Entfernung des Lösungsmittels lieferte ein Öl (2,2 g). Dieses wurde aus Äthylacetat (5 ml) und Cyclohexan (5 ml) auf Merck-Kieselgel 60 (50 g) absorbiert. Die Eluierung mit Äthylacetat/Cyclohexan (1:9, 200 ml) und (1:4, 200 ml) lieferte das Ausgangsmaterial (0,57 g). Eine weitere Eluierung mit Äthylacetat/Cyclohexan (2:3, 300 ml) lieferte das Keton (1,26 g) als hellgelber Gummi, der beim Verrühren mit Cyclohexan kristallisierte. Dieser wurde in Form von Prismen gesammelt und aus Äther/Petroläther (60 bis 80 °C) umkristallisiert, wodurch eine Probe mit einem Fp von 65,5 bis 67 °C erhalten wurde.

(b) Methyl-5-bromacetyl-2-dimethylaminobenzoat:

Eine Lösung von Methyl-5-acetyl-2-dimethylaminobenzoat (0,5 g) in Chloroform (25 ml) wurde mit 48%igem Bromwasserstoff in Essigsäure (1,3 ml) behandelt. Zu der gerührten Lösung von Raumtemperatur wurde Brom (0,366 g) in Chloroform (5,9 ml) im Verlauf von 30 min gegeben. Die Lösung wurde mit Äther verdünnt und abdekantiert. Der zurückgebliebene Gummi wurde mit Wasser (25 ml) behandelt und mit Äther (3 × 50 ml) extrahiert. Der leicht gelbe Extrakt wurde getrocknet (Na₂SO₄). Die Entfernung des Lösungsmittels lieferte die genannte Verbindung als gelbes Öl, das beim Verreiben mit Äther und Cyclohexan kristallisierte. Das Produkt wurde als hellgelber Feststoff (0,44 g), Fp 94 bis 97 °C, gesammelt. Die Umkristallisation aus Äthylacetat/Petroläther (Kp 60 bis 80 °C) lieferte eine Probe mit einem Fp von 96,5 bis 98,5 °C.

(c) 2-Dimethylamino-5-[[bis-(phenylmethyl)-amino]-acetyl]-methyl]-benzoat:

Eine Lösung von Methyl-5-bromacetyl-2-dimethylaminobenzoat (1,5 g), Dibenzylamin (1,1 g) und Propylenoxid (3,0 g) in Butanon (100 ml) wurde 3 h lang am Rückfluss erhitzt. Die hellgelbe Lösung wurde durch Drehverdampfen zu einem Öl konzentriert, das in Äthanol (100 ml) aufgenommen und mit Natriumborhydrid (0,34 g) behandelt wurde. Die Lösung wurde 18 h bei Raumtemperatur gehalten und sodann mit 2N-Salzsäure (10 ml) angesäuert, um überschüssiges Borhydrid zu entfernen. Sodann

wurde sie mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und mit Wasser (200 ml) verdünnt. Die trübe Lösung wurde mit Äther (5 × 100 ml) extrahiert und der ätherische Extrakt wurde mit Wasser (4 × 25 ml) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Die Entfernung des Lösungsmittels lieferte die genannte Verbindung als hellgelbes dickes viskoses Öl (2,28 g). Dieses Material wurde in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet.

(d) 2-Dimethylamino-5-[[bis-(phenylmethyl)-amino-acetyl]-benzamid:

Eine Lösung von Methyl-2-dimethylamino-5-[[bis-(phenylmethyl)-amino]-acetyl]-benzoat (1,08 g) und Ammoniak (7,5 g) in Methanol (100 ml) wurde 65 h in einem Roth-Autoklaven auf 100 °C erhitzt. Die Temperatur wurde sodann auf 110 °C erhöht und es wurde 21 h lang weiter erhitzt. Die Entfernung des Lösungsmittels lieferte einen Gummi, der aus Äthylacetat (10 ml) und Cyclohexan (10 ml) auf Merck-Kieselgel 60 (20 g) absorbiert wurde. Die Eluierung mit Cyclohexan (50 ml), Cyclohexan/Äthylacetat (9:1, 100 ml; 4:1, 100 ml) lieferte den Ausgangsester (0,58 g). Die weitere Eluierung mit Cyclohexan/Äthylacetat (1:1, 50 ml) und Äthylacetat (150 ml) lieferte die genannte Verbindung als Glas (0,51 g).

Ein Teil dieses Materials (0,22 g) wurde in Äthanol aufgenommen. Die Lösung wurde filtriert und mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt. Das Dihydrochlorid schied sich als cremeartiger Feststoff ab, der gesammelt und im Vakuum getrocknet wurde, wodurch ein Material (10,23 g) erhalten wurde, das bei 180 °C dunkel wird und bei 235 bis 240 °C schmilzt.

(e) 2-Dimethylamino-5-[1-hydroxy-2-[N-(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzamid-dihydrochlorid:

10% Palladiumoxid auf Holzkohle (0,28 g) wurde in Äthanol (40 ml) vorhydriert. Eine Lösung von 2-Dimethylamino-5-[[bis-(phenylmethyl)-amino]-acetyl]-benzamid (1,05 g) und Benzylacetat (0,43 g) in Äthanol (40 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur und -druck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 24 h beendet.

Die Lösung wurde durch Diatomeenerde filtriert, um den Katalysator zu entfernen und zu einem Öl konzentriert. Dieses Öl bildete beim Verrühren mit Äther und Cyclohexan einen hellgrauen Feststoff. Dieser wurde gesammelt und im Vakuum getrocknet (0,65 g), Fp 104 bis 115 °C. Der zurückgebliebene Feststoff wurde mit heissem Toluol (50 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde in Äthylacetat (100 ml) aufgenommen. Dieser wurde mit Wasser (3 × 10 ml) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Die Entfernung des Lösungsmittels lieferte einen Gummi. Dieser wurde aus Äthylacetat (10 ml) und Methanol (2 ml) auf Merck-Kieselgel 60 (15 g) absorbiert. Die Eluierung mit Äthylacetat (100 ml) lieferte eine Fraktion, die verworfen wurde. Die weitere Eluierung mit Äthylacetat (50 ml) und Äthylacetat/Methanol (20:1, 100 ml; 9:1, 200 ml) lieferte das Phenäthanolamin als farblosen Gummi (0,5 g). Dieser wurde in Äthanol aufgenommen und mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt. Das Dihydrochlorid schied sich als cremefarbener Feststoff, Fp 176 bis 178 °C (Zers.), ab.

Beispiel 10

2-Chlor-5-[1-hydroxy-2-[N-(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzamid-hydrochlorid.

(a) 5-Acetyl-2-chlorbenzamid:

Eine Lösung von 4-Chlor-3-cyanoacetophenon (7,6 g) in absolutem Alkohol (150 ml) wurde mit Natriumhydroxid

(2n, 5 ml) und Hydroperoxid (28%, 50 ml) behandelt. Das Gemisch wurde unter heftigem Rühren auf 50 °C erhitzt. Nach 1 h zeigte eine dünnschichtchromatographische Untersuchung, dass die Reaktion beendet war. Die Lösung wurde mit 2N-Salzsäure neutralisiert und das Äthanol wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das resultierende Gemisch wurde mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit Äthylacetat (2 × 150 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit Wasser (100 ml) gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft, wodurch ein gelber Feststoff erhalten wurde, der zweimal aus Äthanol umkristallisiert wurde, wodurch die genannte Verbindung (5,3 g) Fp 183 bis 184 °C, erhalten wurde.

(b) 5-(2-Bromacetyl)-2-chlorbenzamid:

Eine Lösung von 5-Acetyl-2-chlorbenzamid (1,0 g) in Eisessig (30 ml) von 50 °C wurde langsam und tropfenweise mit einer Lösung von Brom (0,26 ml) in Eisessig (10 ml) versetzt. Die resultierende strohfarbige Lösung wurde weitere 30 min nach beendigter Zugabe bei 50 °C gehalten. Die Essigsäure wurde unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende Feststoff wurde zweimal aus Äthylacetat umkristallisiert, wodurch die genannte Verbindung (0,57 g), Fp 158 bis 160 °C, erhalten wurde.

(c) 2-Chlor-5-[1-hydroxy-2-[N-(1-methyl-3-phenylpropyl)-N-(phenylmethyl)]-amino]-äthyl]-benzamid:

Eine Lösung von 5-(2-Bromacetyl)-2-chlorbenzamid (2,0 g) in Aceton (50 ml) wurde mit N-Benzyl-2-amino-4-phenylbutan (3,5 g) von Raumtemperatur über Nacht behandelt. Die resultierende rote Lösung wurde zur Trockene eingedampft und mit trockenem Äther verrührt. Das ausgefallene N-Benzyl-2-amino-4-phenylbutan-hydrobromid wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und die ätherische Lösung wurde zur Trockene eingedampft. Das resultierende gelbe Öl wurde in Äthanol (150 ml) aufgelöst und mit Natriumborhydrid (1,2 g) 2 h bei Raumtemperatur behandelt. Überschüssiges Borhydrid wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit 2N-Natriumhydroxid-lösung alkalisch gemacht und mit Äthylacetat (2 × 100 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft, wodurch ein gelber Schaum erhalten wurde, der in trockenem Äther (100 ml) aufgelöst und mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt wurde. Auf diese Weise wurde die genannte Verbindung als feiner weisser Feststoff erhalten. Dieses Material wurde direkt in der nächsten Stufe verwendet.

(d) 2-Chlor-5-[1-hydroxy-2-[N-(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzamid-hydrochlorid:

Eine Lösung von 1-(3-Carboxamido-4-chlorphenyl)-2-[N-(phenylmethyl)-N-(1-methyl-3-phenylpropylamino)]-äthanol-hydrochlorid (0,3 g) in absolutem Äthanol (30 ml) wurde über Palladium auf Kieselgur (10%, 30 mg) 2,5 h lang hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet war (20 ml, theoretisch 15 ml). Der Katalysator wurde abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und zur Trockene eingedampft, wodurch die genannte Verbindung als weisser Schaum (0,24 g) erhalten wurde.

Gefunden:

theoretische Werte für C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ · HCl			
C 59,5	H 6,3	N 7,0%	
C 59,5	H 6,3	N 7,3%	

Beispiel 11

2-Chlor-5-[2-[[3-(4-fluorphenyl)-1-methylpropyl]-amino]-1-hydroxyäthyl]-benzolsulfonamid-hydrochlorid-hydrat:

(a) 2-Chlor-5-[2-[[3-(4-fluorphenyl)-1-methylpropyl]-phenylmethyl]-amino]-1-hydroxyäthyl]-benzolsulfonamid-hydrochlorid.

Eine Lösung von 5-Bromacetyl-2-chlorbenzolsulfonamid (2,0 g) in Aceton (60 ml) wurde mit N-[3-(4-Fluorphenyl)-1-methylpropyl]-N-(phenylmethyl)-amin (aus 2,6 g, 0,012 Mol des Hydrochlorids) bei etwa 20 °C 16 h lang behandelt. Das Aceton wurde sodann unter vermindertem Druck entfernt und das zurückgebliebene Öl wurde mit trockenem Äther verrührt. Das feste Hydrobromid wurde abfiltriert und die Ätherlösung wurde zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthanol (40 ml) aufgelöst und mit Natriumborhydrid (1,0 g, 4,0 Äquivalente) behandelt. Das Gemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit 2N-Salzsäure angesäuert und das Äthanol unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von 5N-Natriumhydroxidlösung auf 10 eingestellt und das Gemisch wurde mit Äthylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser (2 × 30 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und zur Trockene eingedampft. Das resultierende Öl wurde auf präparativen Kieselensäureplatten chromatographiert. Die Hauptkomponente wurde abgetrennt und mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt, wodurch die genannte Verbindung als weisser Feststoff erhalten wurde, 0,7 g, Fp 110 bis 120 °C.

(b) 2-Chlor-5-[2-[[3-(4-fluorphenyl)-1-methylpropyl]-amino]-1-hydroxyäthyl]-benzolsulfonamid-hydrochloridhydrat:

Eine Lösung von 2-Chlor-5-[2-[[3-(4-fluorphenyl)-1-methylpropyl]-phenylmethyl]-amino]-1-hydroxyäthyl]-benzolsulfonamid-hydrochlorid (0,2 g) in absolutem Äthanol (30 ml) wurde über 10% Palladiumoxid auf Holzkohle (20 mg) hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme praktisch beendet war und 15 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft, wodurch die genannte Verbindung, 0,135 g, in Form eines weissen brüchigen Feststoffs erhalten wurde.

Gefunden:

theoretische Werte für C₁₈H₂₂ClFN₂O₃S · HCl · H₂O

C 47,5 H 5,3 N 5,9%

C 47,4 H 5,5 N 6,1%

Beispiel 12

2-Dimethylamino-5-[2-[[3-(3-fluorphenyl)-1-methylpropyl]-amino]-1-hydroxyäthyl]-benzolsulfonamid-dihydrochlorid:

Eine Lösung von 5-[2-[[bis-(phenylmethyl)-amino]-1-hydroxyäthyl]-2-[dimethylamino]-benzolsulfonamid (2,2 g) in absolutem Äthanol (300 ml) wurde über Palladium auf Holzkohle (0,5 g) und Platin auf Holzkohle (0,5 g) mit 4-(3-Fluorphenyl)-butan-2-on (3,3 g) bei 3,52 kg/cm² 18 h lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck eingedampft, wodurch ein farbloses Öl erhalten wurde, das durch eine Säule aus Kieselgel filtriert wurde. Die Säule wurde mit Äthylacetat/Ammoniak (10 Tropfen pro 250 ml EtOAc) eluiert, wodurch das Produkt als weisser Schaum erhalten wurde. Dieser wurde in Äthylacetat aufgelöst und mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt, wodurch die genannte Verbindung als amorpher weisser Feststoff erhalten wurde. Ausbeute 1,25 g, Fp 115 bis 125 °C.

Beispiel 13

2-(Butylmethylamino)-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-dihydrochlorid:

Eine Lösung von 5-[[Bis-(phenylmethyl)-amino]-acetyl]-2-fluorbenzolsulfonamid-hydrochlorid (3 g) und Methylbutylamin (2,2 g) in Äthanol (150 ml) wurde 18 h am Rückfluss erhitzt. Das Äthanol wurde entfernt und der Rückstand wurde in Äthylacetat (150 ml) aufgelöst, mit Natriumbicarbonatlösung (8%, 200 ml) und Wasser (200 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Die Lösung wurde zu einem kleinen Volumen eingedampft und Petroläther (Kp 60 bis 80 °C, 250 ml) wurde zugesetzt. Es schied sich ein rotbrauner Gummi (1,8 g) ab. Dieser wurde in Äthanol (150 ml) aufgelöst, zu einer Lösung von 4-Phenylbutan-2-on (4,9 g) in Äthanol (150 ml) gegeben und über Palladiumoxid auf Holzkohle (10%, 0,7 g) und Platinoxid auf Holzkohle (5%, 0,7 g) bei 2,81 kg/cm² 24 h lang in Gegenwart von Essigsäure (2 ml) hydriert. Der Katalysator und das Lösungsmittel wurden entfernt, wodurch ein bewegliches gelbes Öl (5 g) erhalten wurde, das auf einer Kieselensäuresäule (Merck Art, 7734, 75 g) chromatographiert wurde. Nach dem Eluieren mit Äthylacetat (500 ml) wurde das Produkt durch Eluieren mit Äthylacetat/Methanol (9:1), das eine Spur von 0,88-Ammoniak enthielt, isoliert. Das Produkt wurde als farbloser Schaum (0,35 g) erhalten. Dieses Material wurde in Äthylacetat (10 ml) aufgelöst und mit ätherischem Chlorwasserstoff (5 ml) behandelt, wodurch die genannte Verbindung erhalten wurde, 0,4 g, Fp 105 bis 110 °C.

Beispiel 14

2-Fluor-5-[1-hydroxy-2-[[3-(3-fluorphenyl)-1-methylpropyl]-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-hydrochlorid-hemihydrat:

Eine Lösung von 5-[[Bis-(phenylmethyl)-amino]-acetyl]-2-fluorbenzolsulfonamid (2,4 g) und 4-(3-Fluorphenyl)-butan-2-on (2,9 g) in absolutem Äthanol (100 ml) wurde in Gegenwart von vorreduziertem 5% Pt/C (0,5 g) und 10% Pd/C (0,5 g) hydriert, bis nach 69 h die Reaktion durch Dünnschichtchromatographie als beendet angesehen war. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde bei vermindertem Druck eingedampft, wodurch ein hellgelbes Öl erhalten wurde, das auf Kieselensäure chromatographiert wurde (Kieselgel 60, 210 bis 63 µm) (100 g). Die Säule wurde mit Äthylacetat (1 l), das eine Spur Ammoniak enthielt, und danach durch 10% Methanol/Äthylacetat (600 ml) eluiert. Das letztere Eluierungsmittel wurde unter vermindertem Druck konzentriert, wodurch ein Öl (1,2 g) erhalten wurde, das mit Äthylacetat/Petroläther (Kp 60 bis 80 °C) verrührt wurde. Auf diese Weise wurde ein heller viskoser Gummi erhalten. Dieses Material wurde in Äthylacetat aufgelöst und mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt, wodurch die genannte Verbindung als brüchiger Feststoff erhalten wurde, 0,77 g, Fp 65 bis 85 °C.

Gefunden:

theoretische Werte für C₁₈H₂₂F₂N₂O₃S · HCl · ½H₂O:

C 50,5 H 5,7 N 6,5%

C 50,3 H 5,4 N 6,5%

Beispiel 15

5-[1-Hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-2-(1-pyrrolidiny)-benzolsulfonamid-dihydrochlorid-sesquihydrat:

(a) 5-[2-[[Bis-(phenylmethyl)-amino]-1-hydroxy-äthyl]-2-(1-pyrrolidiny)-benzolsulfonamid-dihydrochlorid:

Ein Gemisch aus 5-[[Bis-(phenylmethyl)-amino]-acetyl]-2-fluorbenzolsulfonamid-hydrochlorid (0,5 g), Pyrrolidin

(0,2033 ml) und absolutem Äthanol (30 ml) wurde 5 h am Rückfluss erhitzt. Ein weiterer aliquoter Teil von Pyrrolidin (0,101 ml) wurde zugesetzt und die Lösung wurde weitere 2 h am Rückfluss erhitzt.

Die Lösung wurde abkühlen gelassen und Natriumborhydrid (0,168 g) wurde in einer Portion zugesetzt. Nach 2 h wurde das Gemisch zur Trockene eingedampft, mit Salzsäure angesäuert und mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht, bevor es mit Äthylacetat (4 × 40 ml) extrahiert wurde. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser (25 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und zur Trockene eingedampft, wodurch ein cremefarbener Schaum (0,5 g) erhalten wurde. Dieses Material wurde auf Kieselgel 60 (210 bis 63 µm) chromatographiert und mit 1:1-Cyclohexan/Äthylacetat (250 ml) eluiert. Das Abdampfen des Lösungsmittels lieferte das Produkt als hellen cremefarbenen Schaum (0,45 g), Fp 45 bis 55 °C.

(b) 5-[1-Hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-2-(1-pyrrolidinyl)-benzolsulfonamid-dihydrochlorid-sesquihydrat:

Eine Lösung von 5-[2-[Bis-(phenylmethyl)-amino]-1-hydroxyäthyl]-2-(1-pyrrolidinyl)-benzolsulfonamid (3,5 g), 4-Phenylbutan-2-on (4,43 g) und Eisessig (1 ml) in absolutem Äthanol (400 ml) wurde bei 18 bis 20 °C und 3,52 kg/cm² in Gegenwart von 10% Palladiumoxid auf Kohlenstoff (0,5 g) und 5% Platinoxid auf Kohlenstoff (0,5 g) hydriert. Die Bildung des Hauptprodukts wurde durch Dünnschichtchromatographie überwacht. Die Reaktion wurde nach 118 h als beendet angesehen.

Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert, wodurch ein Öl erhalten wurde, das mit Äthylacetat und Petroläther (Kp 60 bis 80 °C) verrührt wurde. Auf diese Weise wurde ein hellbrauner Feststoff (2,7 g) erhalten. Dieses Material wurde auf einer Kieselsäuresäule (Kieselgel 60, 210 bis 63 µm) (50 g) chromatographiert und wie folgt eluiert:

1. Äthylacetat (450 ml).
2. 10% Methanol/Äthylacetat + NH₄OH* (450 ml).
3. 10% Methanol/Äthylacetat + NH₄OH* (300 ml).

* (10 Tropfen 0,880-Ammoniumhydroxid pro 250 ml 10% Methanol/Äthylacetat).

Das Eindampfen der Fraktion 3 ergab einen cremefarbenen Schaum (0,75 g), Fp 50 bis 65 °C. Dieses Material wurde in Äthylacetat aufgelöst und mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt, wodurch die genannte Verbindung als Dihydrochloridsalz, 0,45 g, Fp 140 bis 150 °C, erhalten wurde.

Beispiel 16

2-(Äthylmethylamino)-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-dihydrochlorid:

(a) 5-[2-[Bis-(phenylmethyl)-amino]-1-hydroxyäthyl]-2-(äthylmethylamino)-benzolsulfonamid-dihydrochlorid:
Ein Gemisch aus 5-[[Bis-(phenylmethyl)-amino]-acetyl]-2-fluorbenzolsulfonamid-hydrochlorid (1,0 g) und Äthylmethylamin (0,53 g) in absolutem Äthanol (100 ml) wurde über Nacht in einem Autoklav auf 100 °C erhitzt. Die braune Lösung wurde abkühlen gelassen und mit Natriumborhydrid (0,336 g) 1 h lang verrührt.

Das Gemisch wurde zur Trockene eingedampft, angesäuert (Salzsäure), alkalisch gemacht (Natriumbicarbonat) und mit Äthylacetat (4 × 50 ml) extrahiert. Beim Eindampfen des getrockneten, der auf Kieselgel 60 (210 bis 63 µm, 30 g) chromatographiert wurde. Es wurde mit 20% Äthyl-

acetat/Cyclohexan (500 ml) eluiert. Die Eindampfung des Lösungsmittels lieferte einen cremefarbenen Schaum (0,5 g), der in Äthylacetat aufgelöst und mit ätherischem Chlorwasserstoff von Äthanol/Äthylacetat behandelt wurde, wodurch die genannte Verbindung als grau-weißer Feststoff, 0,26 g, Fp 188 bis 190 °C (aus Äthanol/Äthylacetat), erhalten wurde.

(b) 2-(Äthylmethylamino)-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-benzolsulfonamid-dihydrochlorid:

Ein Gemisch aus 5-[2-[Bis-(phenylmethyl)-amino]-1-hydroxyäthyl]-2-(äthylmethylamino)-benzolsulfonamid (1,68 g), 4-Phenylbutan-2-on (2 g) und Eisessig (2 ml) in absolutem Äthanol (400 ml) wurde in Gegenwart von 10% Palladiumoxid/Kohlenstoff (0,2 g) 48 h bei 3,52 kg/cm² und 18 bis 20 °C hydriert.

Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft, wodurch ein hellbraunes Öl (3,5 g) erhalten wurde. Dieses Material wurde zwischen 8%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung (25 ml) und Äthylacetat (25 ml) aufgeteilt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt, mit Wasser (10 ml) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft, wodurch ein hellbraunes Öl (2,7 g) erhalten wurde. Das Rohprodukt (1,3 g) wurde auf Kieselsäure (Kieselgel 60, 210 bis 63 µm) (26 g) chromatographiert und wie folgt eluiert:

1. Äthylacetat (75 ml).
2. 10% Methanol/Äthylacetat + NH₄OH (125 ml).
3. 10% Methanol/Äthylacetat + NH₄OH* (150 ml).

* 10 Tropfen 0,880-Ammoniumhydroxid pro 250 ml 10% Methanol/Äthylacetat.

Das Eindampfen der Fraktion 3 lieferte einen cremefarbenen Schaum (1,1 g). Dieses Material wurde in Äthylacetat aufgelöst und mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt, wodurch die genannte Verbindung als gelber Feststoff, 1,10 g, Fp 130 bis 150 °C, erhalten wurde.

Analyse gefunden:

theoretische Werte für C₂₁H₃₁N₃O₃S · 2HCl · ¹/₃EtOAc · ²/₃H₂O

C	51,7	H	7,1	N	7,8%
C	51,6	H	7,2	N	8,1%

Beispiel 17

5-[1-Hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzolsulfonamid-trihydrochlorid:

(a) 5-[2-[Bis-(phenylmethyl)-amino]-1-hydroxyäthyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzolsulfonamid:
Eine Lösung von 5-[[Bis-(phenylmethyl)-amino]-acetyl]-2-fluorbenzolsulfonamid-hydrochlorid (4,48 g) in absolutem Äthanol (200 ml), enthaltend N-Methylpiperazin (4,485 g), wurde 21 h lang am Rückfluss erhitzt.

Die Lösung wurde abkühlengelassen und mit Natriumborhydrid (1,52 g) 2 h bei 18 bis 20 °C gerührt.

Das resultierende Gemisch wurde zur Trockene eingedampft und mit Salzsäure angesäuert. Die Lösung wurde mit wässriger Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und mit Äthylacetat (4 × 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (25 ml) gewaschen, getrocknet und bei vermindertem Druck konzentriert, wodurch ein Gummi (4,45 g) erhalten wurde. Die Wiederausfällung aus Äthylacetat mit Petroläther (Kp 60 bis 80 °C) ergab einen hellen cremefarbenen Feststoff, 3,9 g, Fp 120 bis 130 °C.

(b) 5-[1-Hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)-amino]-äthyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzolsulfonamid-trihydrochlorid:

Eine Lösung von 5-[2-(Bis-(phenylmethyl)-amino)-1-hydroxyäthyl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-benzolsulfonamid (3,5 g), 4-Phenylbutan-2-on (4,22 g) und Essigsäure (1 ml) in absolutem Äthanol (400 ml) wurde bei 3,52 kg/cm² und 18 bis 20 °C in Gegenwart von 10% Palladiumoxid/Kohlenstoff und 5% Platinoxid/Kohlenstoff hydriert.

Nach 70 h wurden die Katalysatoren ausgetauscht und die Hydrierung wurde in Gegenwart einer weiteren Menge von 4-Phenylbutan-2-on (4,22 g) und Essigsäure (1 ml) 18 h lang weitergeführt.

Die Katalysatoren wurden abfiltriert und das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft, wodurch ein braunes Öl erhalten wurde. Dieses Material wurde mit Äthylacetat/Petroläther (Kp 60 bis 80 °C) verrührt. Das rohe Produkt (2,2 g) wurde auf Kieselgel 60 (210 bis 63 µm) (50 g) chromatographiert und wie folgt eluiert:

1. Äthylacetat.
2. 10% Methanol/Äthylacetat + NH₄OH*.
3. 15% Methanol/Äthylacetat + NH₄OH*.

* (10 Tropfen 0,880-NH₄OH pro 250 ml Eluierungsmittel).

Die Eindampfung der Fraktion 3 ergab ein farbloses Öl (0,73 g), das in Äthylacetat aufgelöst und mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt wurde. Auf diese Weise wurde die genannte Verbindung als Trihydrochloridsalz, 0,58 g, Fp 180 bis 190 °C, erhalten.

Pharmazeutische Beispiele

Beispiele von pharmazeutischen Zusammensetzungen.

(a) Tabletten:

- 1) Vorschrift zur Herstellung von 10 000 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 20 mg:
200 g Wirkstoff, 795 g mikrokristalline Cellulose BPC und 5 g Magnesiumstearat BP werden vermischt. Das Pulver wird auf einer geeigneten Tablettierpresse zu Tabletten mit einem Durchmesser von 6,5 mm und einem Gewicht von ungefähr 100 mg verpresst.

- 2) Vorschrift zur Herstellung von 10 000 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 100 mg:

1000 g Wirkstoff, 250 g Lactose BP, 172,5 g getrocknete Maisstärke BP werden vermischt. 70 g vorgelatinierte Maisstärke BP werden in 1 l kaltem Wasser dispergiert und das Pulvergemisch wird damit befeuchtet, um eine feuchte kohärente Masse herzustellen. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 1,2 mm (14 mesh BSS sieve) getrieben und das resultierende Granulat wird bei 60 °C getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von etwa 0,9 mm (22 BSS sieve) getrieben und mit 7,5 g Magnesiumstearat vermischt. Das geschmierte Granulat wird auf einer geeigneten Tablettierpresse zu Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm und einem Gewicht von 150 mg verpresst. Die Tabletten können mit einem geeigneten filmbildenden Material, z. B. Methylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, nach Standardtechniken beschichtet werden. Die Tabletten können auch mit Zucker beschichtet werden.

20

(b) Kapseln:

Vorschrift zur Herstellung von 10 000 Kapseln, jeweils mit einem Wirkstoffgehalt von 50 mg.

- 25 500 g Wirkstoff werden mit 700 g mikrokristalliner Cellulose BPC vermischt und das Gemisch wird in Hartgelatine-kapseln Nr. 3 so eingebracht, dass jede Kapsel ungefähr 120 mg Gemisch enthält.

30 (c) Injizierbare Zubereitung:

Vorschrift zur Herstellung einer injizierbaren Zubereitung mit einem Wirkstoffgehalt von 10 mg pro ml:

- 35 10 g Wirkstoff und 7,5 g Natriumchlorid BP werden in 950 ml Wasser zur Injektion aufgelöst. Wenn die Lösung vollständig ist, dann wird sie mit weiterem Wasser zur Injektion auf 1 l aufgefüllt. Die Lösung wird in Ampullen mit geeigneter Grösse (1, 5 oder 10 ml) aufgeteilt und die Ampullen werden verschlossen und es wird in einem Autoklav durch Erhitzen sterilisiert. Der Wirkstoff in den Zubereitungen kann eine beliebige Verbindung gemäss der Erfindung sein.