



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 088 A5

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

5(51) A 61 K 31/495 C 07 D 403/06  
A 61 K 31/40 C 07 D 405/06  
A 61 K 31/335 C 07 D 223/18  
A 61 K 31/44 C 07 D 295/03  
A 61 K 31/13 C 07 D 205/04  
C 07 D 313/12 C 07 D 211/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD A 61 K / 341 780 3  
(31) 8914040-4  
8914060-2  
8914061-0  
8914063-8

(22) 18.06.90  
(32) 19.06.89  
19.06.89  
19.06.89  
19.06.89

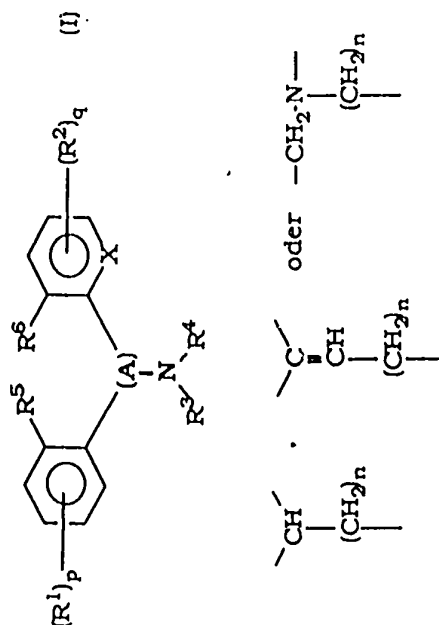
(44) 24.10.91  
(33) GB

(71) siehe (73)  
(72) King, Ann Christie; Harfenist, Morton; Lever jr., Oscar W.; Chao, Esther Y., US  
(73) The Wellcome Foundation Limited Unicorn House, 160 Euston Road, London NW1 2BP, GB  
(74) Hübner, Neumann, Radwer, Rechtsanwalt und Patentanwälte, Frankfurter Allee 286, O - 1130 Berlin, DE

(54) Verwendung von Aryl-substituierten Aminderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln und Verfahren zu ihrer Herstellung

(55) Verwendung; Aryl-substituierte Aminderivate; Herstellung; Verfahren; Arzneimittel; therapeutischer Effekt

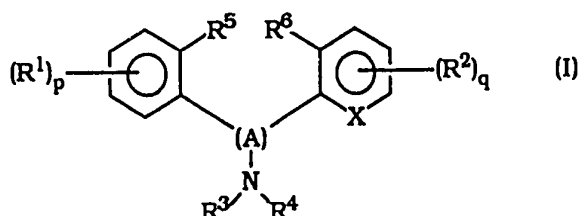
(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von Aryl-substituierten Aminderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln und Verfahren zu ihrer Herstellung. Beschrieben wird die Verwendung von Aryl-substituierten Aminderivaten der allgemeinen Formel (I), worin A eine Gruppe der Formeln X-CH- oder -N-; R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe oder eine mit 1 bis 3 Halogenatomen substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe; R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, eine Benzyloxygruppe oder eine Gruppe der Formel -R<sup>7</sup>COOR<sup>8</sup> (worin R<sup>7</sup> eine Einfachbindung oder eine zweiwertige aliphatische C<sub>1-7</sub>-Kohlenwasserstoffgruppe und R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe darstellen) oder eine Gruppe der Formel R<sup>7</sup>CONR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup> (worin R<sup>9a</sup> und R<sup>9b</sup> jeweils Wasserstoffatome oder C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 4- bis 6gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden); R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, die gleichartig oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoffatome oder C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen oder R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 4- bis 6gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls ein Sauerstoffatom oder ein weiteres Stickstoffatom enthalten kann oder der seinerseits mit einer C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann; R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils Wasserstoffatome oder gemeinsam eine verbindende Gruppe zwischen den aromatischen Ringen, welche Gruppe aus den Gruppen der Formeln -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>- und -CH<sub>2</sub>NH- ausgewählt ist; n 0 oder eine ganze Zahl mit einem Wert von 1 bis 3; und p und q jeweils unabhängig voneinander ganze Zahlen mit Werten von 1 bis 4 mit der Maßgabe bedeuten, daß (a) wenn R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> eine verbindende Gruppe darstellen, A keine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- bedeutet und



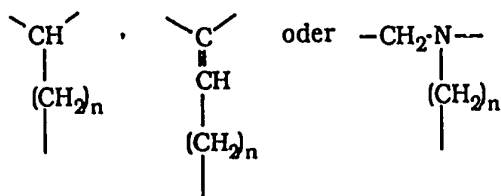
(b) wenn A eine Gruppe der Formel  $\text{>C=CH(CH}_2\text{)}_n\text{-}$  darstellt und n 1, R<sup>1</sup> eine Methylgruppe, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> eine Pyrrolidinogruppe und R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils Wasserstoffatome darstellen, R<sup>2</sup> kein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel -CH=CHCO<sub>2</sub>H bedeutet; oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Steigerung des therapeutischen Effekts eines antineoplastischen Mittels, Formel (I) und Formeln

**Erfindungsanspruch**

1. Verwendung eines Aryl-substituierten Aminderivats der allgemeinen Formel (I)



- 10 worin A eine Gruppe der Formeln



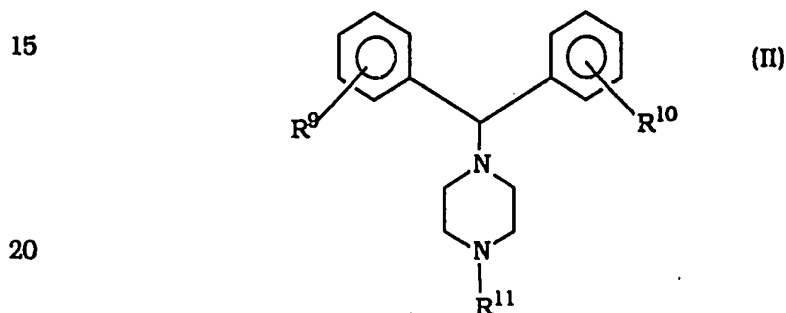
X -CH- oder -N-;

- 20  $R^1$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe, eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe oder eine mit 1 bis 3 Halogenatomen substituierte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe;
- $R^2$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe, eine Benzyl-  
oxygruppe oder eine Gruppe der Formel  $-R^7COOR^8$  (worin  $R^7$  eine Einfachbindung  
oder eine zweiwertige aliphatische  $C_{1-7}$ -Kohlenwasserstoffgruppe und  $R^8$  ein  
Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe darstellen) oder eine Gruppe der  
25 Formel  $R^7CONR^{8a}R^{8b}$  (worin  $R^{8a}$  und  $R^{8b}$  jeweils Wasserstoffatome oder  $C_{1-4}$ -  
Alkylgruppen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden  
sind, einen 4- bis 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden);
- $R^3$  und  $R^4$ , die gleichartig oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoffatome  
oder  $C_{1-4}$ -Alkylgruppen oder
- 30  $R^3$  und  $R^4$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen  
4- bis 6-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls ein Sau-  
erstoffatom oder ein weiteres Stickstoffatom enthalten kann oder der seinerseits  
mit einer  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann;
- $R^5$  und  $R^6$  jeweils Wasserstoffatome oder gemeinsam eine verbindende Gruppe zwi-  
schen den aromatischen Ringen, welche Gruppe aus den Gruppen der Formeln  
 $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-NHCH_2-$  und  $-CH_2NH$  ausgewählt ist;
- n 0 oder eine ganze Zahl mit einem Wert von 1 bis 3; und
- p und q jeweils unabhängig voneinander ganze Zahlen mit Werten von 1 bis 4 mit der

- 1 Maßgabe bedeuten, daß
- (a) wenn  $R^5$  und  $R^6$  eine verbindende Gruppe darstellen, A keine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-$  bedeutet und
- (b) wenn A eine Gruppe der Formel  $\text{C} = \text{CH}(\text{CH}_2)_n-$  darstellt und n 1,  $R^1$  eine Methylgruppe,  $\text{NR}^3\text{R}^4$  eine Pyrrolidinogruppe und  $R^5$  und  $R^6$  jeweils Wasserstoffatome darstellen,  $R^2$  kein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$  bedeutet;

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Steigerung des therapeutischen Effekts eines antineoplastischen Mittels.

2. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung der allgemeinen Formel (I) der folgenden allgemeinen Formel (II)

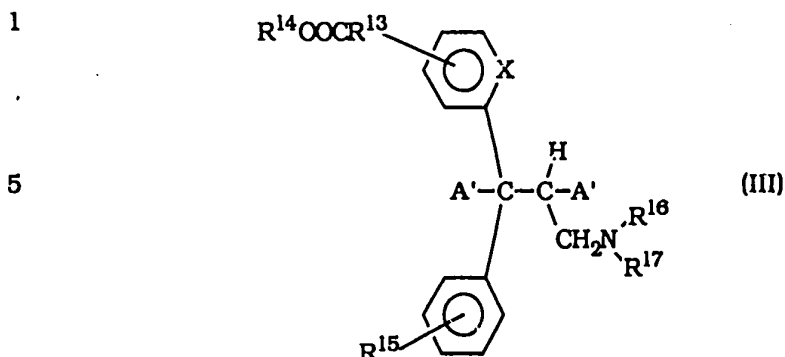


entspricht, in der

- 25  $R^9$  ein Halogenatom;
- $R^{10}$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxygruppe, eine Gruppe der Formel  $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  oder der Formel  $-\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}^{12}$ , worin  $\text{R}^{12}$  eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe darstellt; und
- $R^{11}$  eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe, eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  oder eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$  bedeuten;
- 30 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

3. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung der allgemeinen Formel (I) der folgenden allgemeinen Formel (III)

35



10

entspricht, in der

$R^{13}$  eine zweiwertige aliphatische  $C_{1-7}$ -Kohlenwasserstoffgruppe oder eine Einfachbindung;

$R^{14}$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe;

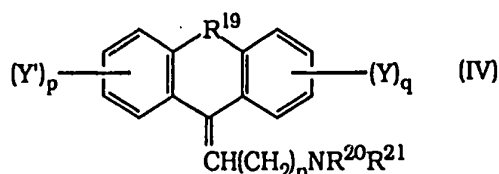
15  $R^{15}$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe, eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe oder eine mit 1 bis 3 Halogenatomen substituierte  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe;

$R^{16}$  und  $R^{17}$ , die gleichartig oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoffatome oder  $C_{1-4}$ -Alkylgruppen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, eine 4- bis 6-gliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe; und

20  $A'$  jeweils Wasserstoffatome oder  $-A'C-CA'$  eine Gruppe der Formel  $-C = C-$  bedeuten; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

4. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung der allgemeinen Formel (I) der allgemeinen Formel (IV)

25



30

entspricht, in der

$R^{19}$  eine Gruppe der Formeln  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-NHCH_2-$  oder  $-CH_2NH-$ ;

$Y$  ein Wasserstoffatom oder ein in der 1-, 2-, 3- oder 4-Stellung gebundenes Halogenatom;

35  $Y'$  ein Wasserstoffatom oder ein in der 7-, 8-, 9- oder 10-Stellung gebundenes Halogenatom;

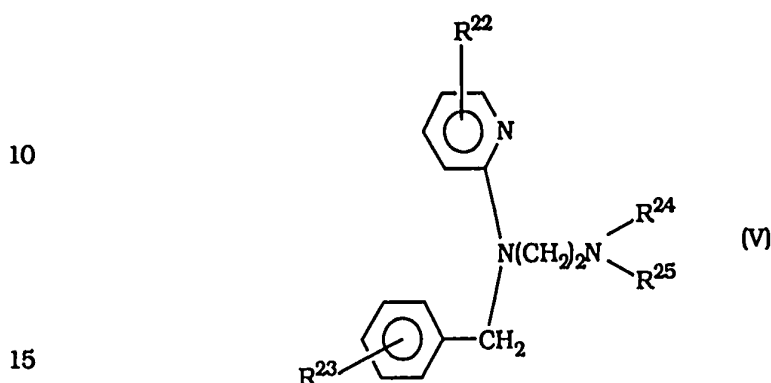
$n$  0 bis 3;

$p$  und  $q$  jeweils 1 bis 4; und

$R^{20}$  und  $R^{21}$  unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder  $C_{1-4}$ -Alkylgruppen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen stickstoffhaltigen heterocyclischen

- 1        schen Ring mit 4 bis 6 Ringgliedern bedeuten;  
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

5.    Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung  
 5    der allgemeinen Formel (I) der allgemeinen Formel (V)



entspricht, in der

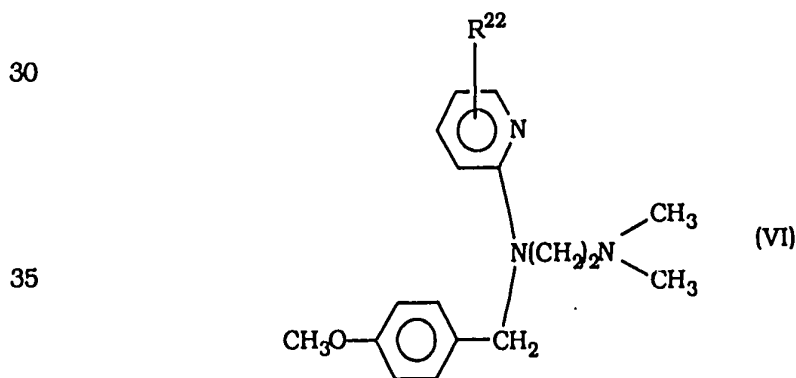
$R^{22}$  ein Halogenatom oder eine Gruppe der Formeln  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$  oder  $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ;

- 20  $R^{23}$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxygruppe oder eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe; und

$R^{24}$  und  $R^{25}$ , die gleichartig oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoffatome oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppen oder  $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$  einen Pyrrolidinorest bedeuten; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

25

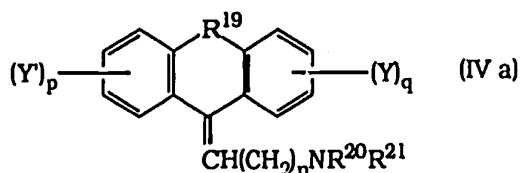
6.    Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung der  
 allgemeinen Formel (I) der allgemeinen Formel (VI)



entspricht, in der

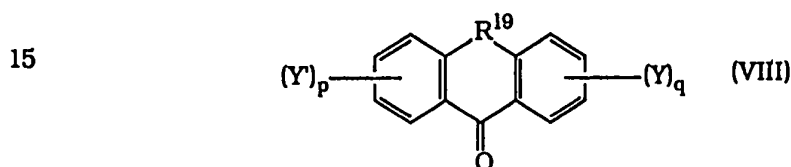
$R^{22}$  ein Halogenatom oder eine Gruppe der folgenden Formeln  $-\text{COOH}$ ,

- 1         $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$  oder  $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$  bedeutet;  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.
7.    Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie sie in den Ansprüchen 1 bis 6  
5    definiert ist, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Herstellung eines Arzneimittels zur Steigerung der  
Empfindlichkeit eines Tumors gegenüber einem antineoplastischen Mittel, gegen welches der Tumor  
resistent ist, eingesetzt wird.
8.    Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie sie in den Ansprüchen 1 bis 6  
10    definiert ist, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Herstellung eines Arzneimittels zur selektiven  
Inhibierung des Wachstums von Tumorzellen eingesetzt wird.
9.    Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie sie in den Ansprüchen 1 bis 6  
15    definiert ist, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung  
der Mehrfachwirkstoffresistenz von Tumoren eingesetzt wird.
10.   Verwendung nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß  
das antineoplastische Mittel ausgewählt ist aus Vinca-Alkaloiden, Epipodophyllo-  
toxinen, Anthracyclinantibiotika, Actinomycin D, Plicamycin, Puromycin, Grami-  
20    cidin D, Taxol, Colchicin, Cytochalasin B, Emetin, Maytansin und Amsacrin.
11.   Verwendung nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß  
das Arzneimittel zur Behandlung von Adenokarzinomen eingesetzt wird.
12.   Verfahren zur Herstellung einer 6,11-Dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden-Ver-  
25    bindung der allgemeinen Formel (IVa)

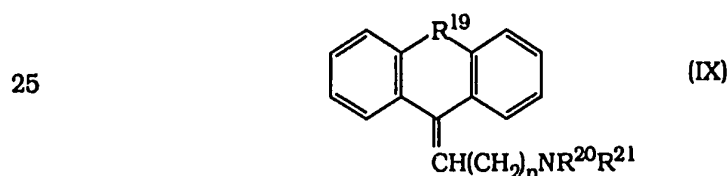


- In der  
R<sup>19</sup> eine Gruppe der Formeln  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$  oder  
35     $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ;  
Y ein Wasserstoffatom oder ein in 1-, 2-, 3 oder 4-Stellung gebundenes Halogenat-  
tom;  
Y' ein Wasserstoffatom oder ein in der 7-, 8-, 9- oder 10-Stellung gebundenes Halo-  
genatom;  
n 0 bis 3;

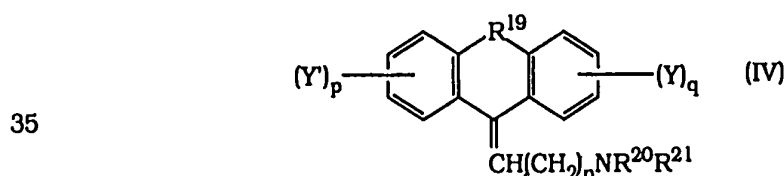
- 1 p und q jeweils 1 bis 4; und  
 $R^{20}$  und  $R^{21}$  unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder  $C_{1-4}$ -Alkylgruppen  
 oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen stickstoffhaltigen heterocycli-  
 schen Ring mit 4 bis 5 Ringgliedern mit der Maßgabe bedeuten, daß
- 5 a) wenn  $R^{19}$  eine Gruppe der Formeln  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2O-$  oder  $-OCH_2-$ , p und q je-  
 weils 1 und eine der Gruppen Y und Y' ein Halogenatom darstellt, die andere Grup-  
 pe kein Wasserstoffatom bedeutet; und
- b) wenn  $R^{19}$  eine Gruppe der Formeln  $-CH_2CH_2-$  oder  $-CH_2O-$ , p und q jeweils 1  
 und Y und Y' jeweils Wasserstoffatome oder Halogenatome darstellen, n nicht den
- 10 Wert 2 besitzt;  
 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, **dadurch gekennzeichnet**,  
 daß man
- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII)



- worin Y, Y',  $R^{19}$ , p und q die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem  
 20 geeigneten Wittig-Reagens oder mit einem geeigneten Grignard-Reagens, gefolgt  
 von einer Dehydratation umsetzt;
- b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (IX)



- worin  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
 30 halogeniert; oder
- c) eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



in der  $R^{19}$ , Y, Y',  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ , n, p und q die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,  
 durch Halogenaustausch in eine andere Verbindung der allgemeinen Formel (IV)  
 umwandelt.

1 **Titel der Erfindung**

**Verwendung von Aryl-substituierten Aminderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln und Verfahren zu ihrer Herstellung**

5

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung bestimmter Aryl-substituierter Aminderivate als Hilfsstoffe bei der Chemotherapie von Neoplasmen, die gegen eine Vielzahl von Wirkstoffen resistent sind; sie betrifft insbesondere die Verwendung solcher Verbindungen als Mittel zur Verstärkung der therapeutischen Wirkung einer Reihe von Antitumormitteln und insbesondere antineoplastischen Mitteln.

15 **Charakteristik des bekannten Standes der Technik**

Die vollständige Heilung verschiedener Tumoren, wie der Leukämie, von Lymphomen und festen Tumoren durch die Verwendung von chemotherapeutischen Mitteln ist wegen der heterogenen Empfindlichkeit der Tumorzellen gegen das jeweilige Antitumormittel selten. Die Krebs-Chemotherapie scheitert ebenfalls wegen einer den Tumoren innewohnenden Resistenz gegen die Therapie mit mehreren Wirkstoffen. In anderen Fällen kann der Tumor gegen die Antitumormittel resistent werden, die in einer vorausgehenden Behandlung eingesetzt worden ist, so daß die therapeutischen Wirkungen dieser Mittel beseitigt werden. Ein noch schwierigeres Problem ist, daß wieder auftretende Krebserkrankungen nicht nur gegen die Krebsunterdrückungsmittel, die in früheren Behandlungen verwendet worden sind, beständig sind, sondern auch eine Resistenz gegen andere Antitumormittel, die aufgrund ihrer chemischen Struktur oder ihres Wirkungsmechanismus mit dem zuvor verwendeten Wirkstoff nicht verwandt sind, aufweisen. Diese Phänomene werden insgesamt als Mehrfachwirkstoffresistenz (multiple drug resistance (mdr)) bezeichnet und tragen in starkem Maße zu den Mißerfolgen bei Krebsbehandlungen in der Klinik bei.

Der dokumentierte Hauptgrund für die Mehrfachwirkstoffresistenz ist die Überexpression eines Membranglykoproteins (das die mehrfachen Wirkstoffe transportierende Material), welches dafür verantwortlich ist, die strukturelle verschiedenen Antitumorstoffe aus den Zellen zu pumpen. Siehe D. Houseman et al., A Molecular Genetic Approach to the Problem of Drug Resistance in Chemotherapy (1987), 504-517 (Academic Press, Inc.); R. Fine und B. Chabner, Multidrug Resistance, in Cancer Chemotherapy 8, 117-128 (Hrsg. H. Pinedo und B. Chabner, 1986).

Tumorzellen, die erhöhte Mengen des den Mehrfachwirkstoff transportierenden Mate-

- 1 rials exprimieren, nehmen im Inneren der Zelle wesentlich weniger Antitumormittel  
auf als Tumorzellen, welche geringe Gehalte dieses Enzyms aufweisen. Es konnte ge-  
zeigt werden, daß das Ausmaß der Resistenz bestimmter Tumorzellen mit sowohl einer  
erhöhten Expression des wirkstofftransportierenden Materials als auch einer ver-  
minderten Ansammlung der Antitumorwirkstoffe korreliert. Siehe M. Gottesman und  
5 I. Pastan, J. Biol. Chem. 263 (1988), 12163; siehe auch A. Fojo et al., Cancer Res. 45  
(1985), 3002. Diese Form von Mehrfachwirkstoff-Kreuzresistenz umfaßt Wirkstoffe,  
die von natürlichen Produkten abgeleitet sind, wie die Vinca-Alkaloide, die Anthracy-  
cline, die Epipodophyllotoxine, Actinomycin D und Plicamycin. Siehe I. Pastan und  
10 M. Gottesman, New England J. Med. 1388, 1389, Tabelle (28. Mai 1987).

- Adenokarzinome, die sich in den Geweben von Nebenniere, Niere, Leber, Dünndarm  
und Colon entwickeln, zeigen eine notorische inhärente Kreuzresistenz gegen che-  
misch nicht miteinander verwandte chemotherapeutische Mittel. Siehe M. Gottesman  
15 und I. Pastan, loc. cit. 12165; siehe weiterhin A. Fojo et al., J. Clin. Oncol. 5 (1987),  
1922. Diese Gewebe exprimieren normalerweise höhere Gehalte des mehrfachwirk-  
stofftransportierenden Materials. Andere Tumoren, von denen beschrieben worden  
ist, daß sie hohe Gehalte des mehrfachwirkstofftransportierenden Materials (multi-  
drug transporter) exprimieren, schließen Pankreaskarzinome, krebsähnliche Karzi-  
20 nome, chronische myelogene Leukämie in der Blastenkrise und Lungenkarzinome bei  
nichtkleinen Zellen ein. Tumore, von denen beschrieben worden ist, daß sie anfäng-  
lich für den Wirkstoff empfindlich sind und dann gegen den Wirkstoff resistent wer-  
den, schließen Neuroblastome, Pheochromocytome, akute lymphozytische Leukämie  
bei Erwachsenen, akute, nicht-lymphozytische Leukämie bei Erwachsenen, schlecht  
25 differenzierte noduläre Lymphome, Brustkrebs und Eierstockkrebs ein. Es wird von  
dem National Cancer Institute geschätzt, daß etwa eine halbe Million Tumorproben  
pro Jahr wegen übermäßig hoher Expression des mehrfachwirkstofftransportieren-  
den Materials wirkstoffresistent sind. Siehe L. Goldstein et al., Expression of Multi-  
drug Resistance Gene in Human Cancers, J. National Cancer Institute 81 (1988), 116.

- 30 Erhöhte exprimierte Mengen des mehrfachwirkstofftransportierenden Materials in  
diesen Tumoren würden zu einem verminderten Intrazellulargehalt der Antitumor-  
mittel in dem Tumor führen und würden eine Unterdrückung der chemotherapeuti-  
schen Wirksamkeit verursachen. Tumore, die erhöhte Gehalte des mehrfachwirkstoff-  
transportierenden Materials aufweisen, würden therapeutische Dosierungen des den  
35 Kre. s unterdrückenden Mittels notwendig machen, die weit höher liegen würden als  
Tumore, die niedrigere Gehalte des mehrfachwirkstofftransportierenden Materials  
aufweisen würden. Mittel, welche die aktive Abführung der Antitumormittel durch das  
den Wirkstoff transportierende Material inhibieren würden oder Mittel, welche die  
Wirksamkeit der chemotherapeutischen Mittel steigern würden, würden die Aktivität

- 1 verschiedene Antitumormittel auf Tumorzellen erhöhen.

#### **Ziel der Erfindung**

- 5 Es hat sich nunmehr überraschenderweise gezeigt, daß, wenn man die hierin beschriebenen Verbindungen zusammen mit einem Antitumormittel verwendet, sie die therapeutische Wirkung des Antitumormittels in bemerkenswerter Weise verstärken und daß die Mehrfachwirkstoffresistenz dadurch beseitigt werden kann, daß man die Empfindlichkeit gegen Actinomycin D steigern kann.

10

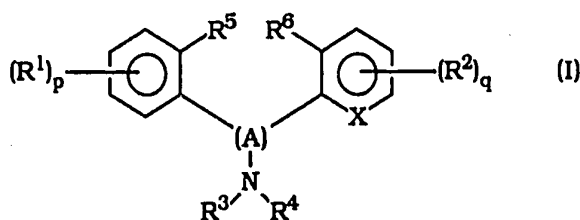
#### **Darlegung des Wesens der Erfindung**

- Es ist bekannt, daß eine Reihe von Mitteln, die klinisch als Calcium-Kanal-Blocker, Calmodulininhibitoren und antiarrhythmische Mittel verwendet werden, die Aktivität von Antitumormitteln gegen resistente Tumorzellen fördern (siehe Tsuruo et al.,  
15 Cancer Res. 44 (1984), 4303; 43 (1983), 2267). Verapamil, Caroverin, Clomipramin, Trifluoperazin, Prenylamin, Diltiazem, Nicardipin und Chinidin erhöhen die Wirkung von Antitumormitteln gegen resistente Sublinien von Murinleukämiezellen. Die meisten Mittel, welche die Aktivität von Antitumormitteln steigern, sind Calciumantago-  
20 nisten, wobei die schweren Kardiotoxizitäten, die bei der Behandlung auftreten, deren klinische Nützlichkeit begrenzt haben. Wenngleich die vorliegende Erfindung nicht durch irgendwelche Theorien über die Wirkungen eingeschränkt werden soll, ist festzustellen, daß die hierin beschriebenen potenzierenden Mittel nicht dafür bekannt sind, daß sie eine calcalumantagonistische Wirkung entfalten. Dennoch hat sich ge-  
25 zeigt, daß diese Mittel die intrazelluläre Konzentration antineoplastischer Wirkstoffe in Tumorzellen, welche in überstarkem Maße das die Mehrfachwirkstoffe transportierende Material exprimieren, erhöhen. Die Sensibilisierung von wirkstoffresistenten Tumoren und die Erhöhung der intrazellulären Konzentration der Antitumorwirkstoffe erfolgt wahrscheinlich durch einen Mechanismus, der sich von dem des Calciumantagonismus unterscheidet.  
30

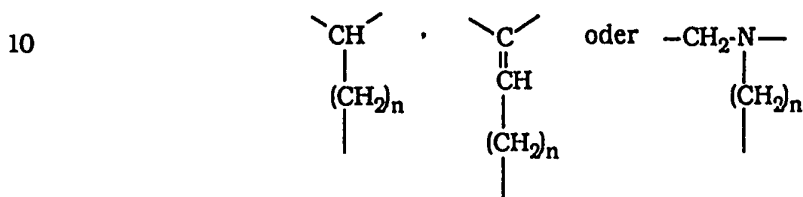
Die Aufgabe der Erfindung besteht somit darin, Verbindungen anzugeben, mit denen es gelingt, die therapeutische Wirkung von antineoplastischen Wirkstoffen zu steigern und damit entsprechende Arzneimittel herzustellen.

35

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung der Aryl-substituierten Aminderivate der nachfolgend angegeben allgemeinen Formel (I)



worin A eine Gruppe der Formeln



15

X -CH- oder -N-;

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe oder eine mit 1 bis 3 Halogenatomen substituierte C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe;

20 R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe, eine Benzyloxygruppe, eine Gruppe der Formel -R<sup>7</sup>COOR<sup>8</sup> (worin R<sup>7</sup> eine Einfachbindung oder eine zweiwertige aliphatische C<sub>1-7</sub>-Kohlenwasserstoffgruppe und R<sup>8</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe darstellen) oder eine Gruppe der Formel -R<sup>7</sup>CONR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup> (worin R<sup>8a</sup> und R<sup>8b</sup> jeweils Wasserstoffatome oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen vier- bis sechsgliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bilden);

25 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, die gleichartig oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen oder

30 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen vier- bis sechsgliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring, der gegebenenfalls ein Sauerstoffatom oder ein weiteres Stickstoffatom enthalten kann oder seinerseits mit einer C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe substituiert sein kann;

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils Wasserstoffatome oder gemeinsam eine verbindende Gruppe zwischen den aromatischen Ringen, welche Gruppe aus Gruppen der Formeln -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub> und -CH<sub>2</sub>NH- ausgewählt ist;

35 n 0 oder eine ganze Zahl mit einem Wert von 1 bis 3; und

p und q jeweils unabhängig voneinander ganze Zahlen mit Werten von 1 bis 4 mit der Maßgabe bedeuten, daß

(a) wenn R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> eine verbindende Gruppe bilden, A keine Gruppe der Formel -CH<sub>2</sub>N(CH)<sub>n</sub>- darstellt, und

(b) wenn A eine Gruppe der Formel  $\text{>C} = \text{CH}(\text{CH}_2)_n$ , n 1, R<sup>1</sup> eine Methylgruppe,

- 1 NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> eine Pyrrolidinogruppe und R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils Wasserstoffatome bedeuten, R<sup>2</sup> kein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel -CH = CHCO<sub>2</sub>H darstellt.

- 5 In den Verbindungen der Formel (I) stellt vorzugsweise mindestens eine der Gruppen R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> ein Halogenatom dar.

- 10 Die C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder -Alkoxygruppe kann geradkettig oder verzweigt sein und kann beispielsweise eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Propylgruppe, eine Isopropylgruppe, eine Butylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe, eine Propoxygruppe, eine Isopropoxygruppe oder eine Butoxygruppe sein.

Die zweiwertige aliphatische C<sub>1-7</sub>-Kohlenwasserstoffgruppe ist vorzugsweise eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe oder eine C<sub>2-4</sub>-Alkenylgruppe.

- 15 Die heterocyclische Gruppe kann beispielsweise eine Pyrrolidinogruppe, eine Piperidinogruppe, eine Piperazinogruppe, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-piperazinogruppe oder eine Morpholinogruppe sein.

- 20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze werden nachfolgend auch als "potenzierende Mittel" bezeichnet.

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) und deren Salze bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Steigerung der therapeutischen Wirkung eines antineoplastischen Mittels.

- 25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Steigerung der Empfindlichkeit eines Tumors gegen ein antineoplastisches Mittel, wenn der Tumor gegen das antineoplastische Mittel resistent geworden ist, durch Verabreichen  
30 eines potenzierenden Mittels zusammen mit einem antineoplastischen Mittel an den Patienten, welcher diesen Tumor aufweist. Die Resistenz gegen das antineoplastische Mittel kann (a) eine dem Tumor eigene Eigenschaft oder (b) eine Eigenschaft sein, die der Tumor durch eine frühere Behandlung mit dem gleichen antineoplastischen Mittel oder einem anderen antineoplastischen Mittel, welches zu einer Mehrfachwirkstoffresistenz führt, entwickelt hat.  
35

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur selektiven Inhibierung des Wachstums von Tumorzellen bei Patienten, die eine solche Behandlung benötigen durch gemeinsames Verabreichen eines antineoplastischen Mit-

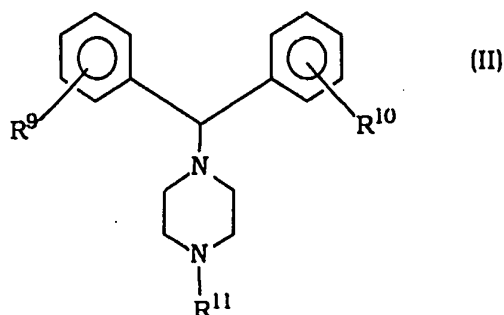
- 1 tels und des potenzierenden Mittels. Das potenzierende Mittel wird in einer Menge verabreicht, die dazu ausreicht, (a) die Menge des antineoplastischen Mittels, welches dazu erforderlich ist, die gleiche das Wachstum inhibierende Wirkung auf die Tumorzellen durch das antineoplastische Mittel ohne die gleichzeitige Verabreichung des potenzierenden Mittels zu erreichen, zu verringern; oder (b) die Entwicklung der Mehrfachwirkstoffresistenz in Tumorzellen nach der längeren Behandlung mit den antineoplastischen Mittel zu inhibieren.

- 10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Inhibierung der Mehrfachwirkstoffresistenz bei Patienten, die eine solche Behandlung benötigen durch Verabreichen des potenzierenden Mittels in einer Menge, die dazu ausreicht, die Mehrfachwirkstoffresistenz zu bekämpfen.

- 15 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung der Mehrfachwirkstoffresistenz in Tumoren, zur Steigerung der Empfindlichkeit eines resistenten Tumors gegenüber einem antineoplastischen Mittel und/oder zur selektiven Inhibierung des Wachstums von Tumorzellen.

Eine bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind jene der nachfolgenden allgemeinen Formel (II) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze:

25



30

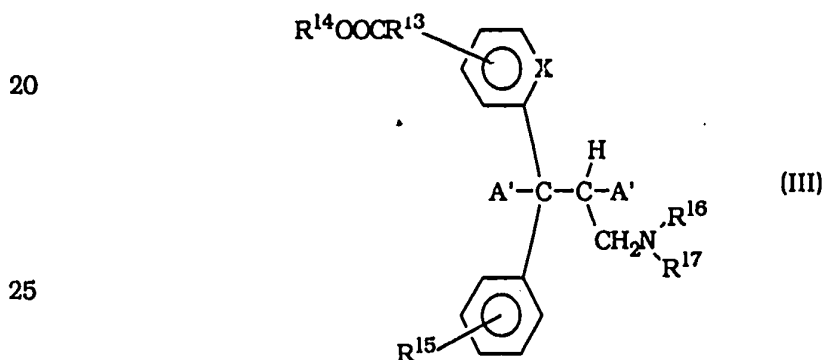
in der

- 35  $R^9$  ein Halogenatom (beispielsweise ein Chloratom oder ein Bromatom);  
 $R^{10}$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom (beispielsweise ein Chloratom oder ein Bromatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkoxygruppe (beispielsweise eine Methoxygruppe), eine Gruppe der Formel  $-OCH_2C_6H_5$ , oder eine Gruppe der Formel  $-CH=CHCO_2R^{12}$ , in der  $R^{12}$  für eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, vorzugsweise eine Ethylgruppe steht; und  
 $R^{11}$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe, beispielsweise eine Gruppe der Formeln  $-CH_3$ ,

- 1  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  und  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ , bedeuten.

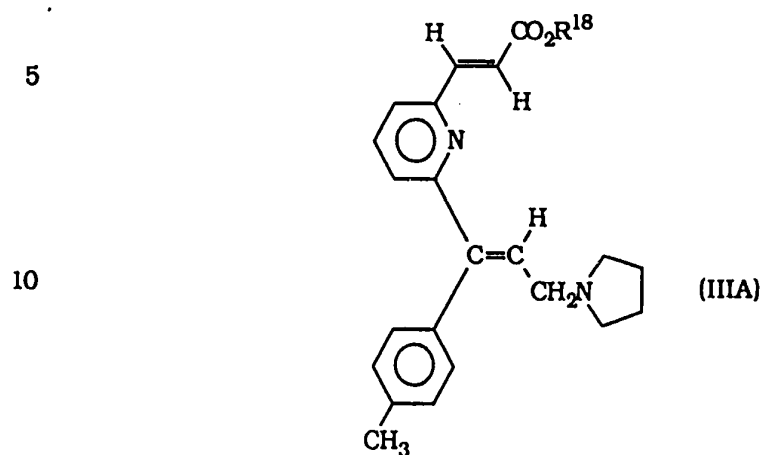
Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (II) sind:

- 5 (A) 1-(3-Brom-4'-chlorbenzhydryl)-4-methylpiperazin;  
 (B) (E)-Ethyl-3-(4-chlor-a-(4-methyl-1-piperazinyl)-benzyl)-cinnamat;  
 (C) 1-(3-Benzoyloxy-4'-chlorbenzhydryl)-4-methylpiperazin;  
 (D) 3-(Benzoyloxy-4'-chlorbenzhydryl)-4-(3-methylbenzyl)-piperazin;  
 (E) 1-(2-Brom-4'-chlorbenzhydryl)-4-methylpiperazin;  
 10 (F) 1-( $\alpha$ -(4-Bromphenyl)-3-methoxybenzyl)-4-methylpiperazin; und  
 (G) 1-( $\alpha$ -(4-Chlorphenyl)-3-methoxybenzyl)-4-allylpiperazin;  
 und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, insbesondere deren Dihydrochlorid-Salze.
- 15 Eine weitere, erfindungsgemäß bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind jene der nachfolgenden allgemeinen Formel (III) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze:



- in der  $\text{R}^{13}$  eine zweiwertige aliphatische  $\text{C}_{1-7}$ -Kohlenwasserstoffgruppe (beispielsweise eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylgruppe oder eine  $\text{C}_{2-4}$ -Alkenylgruppe) oder eine Einfachbindung;  
 30  $\text{R}^{14}$  eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe;  
 $\text{R}^{15}$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom (beispielsweise ein Bromatom, ein Chlora-  
 tom oder ein Fluoratom), eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxygruppe, eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe oder eine  
 mit 1 bis 3 Halogenatomen substituierte  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe;  
 35  $\text{R}^{16}$  und  $\text{R}^{17}$ , die gleichartig oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoffatome  
 oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppen oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden  
 sind, eine vier- bis sechsgliedrige gesättigte heterocyclische Gruppe (beispielsweise eine  
 Pyrrolidinogruppe, eine Piperidinogruppe oder eine Morpholinogruppe); und  
 $\text{A}'$  jeweils Wasserstoffatome oder die Gruppierung  $-\text{A}'\text{C}-\text{CA}'-$  eine Gruppe der Formel  
 $-\text{C}=\text{C}-$  bedeuten.

- 1 Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (III) sind jene der nachfolgenden allgemeinen Formel (IIIA)



in der  $R^{18}$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe (beispielsweise eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe und vorzugsweise eine Ethylgruppe) bedeutet.

- 20 Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (III) sind:

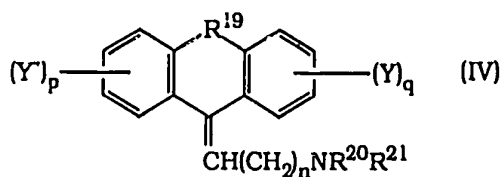
(J) Ethyl-(E)-3-(6-[3-pyrrolidino-1-(4-tolyl)-prop-1E-enyl]-2-pyridyl)-acrylat-oxalat;  
(E)-Isopropyl-3-(6-(E)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-(4-tolyl)-1-propenyl)-2-pyridyl)-acrylat; und

- 25 (E)-Butyl-3-(6-(E)-3-(1-pyrrolidinyl)-1-(4-tolyl)-1-propenyl)-2-pyridyl)-acrylat.

Diese Verbindungen sind neu. Diese und andere Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (III) können mit Hilfe der allgemeinen Verfahrensweisen hergestellt werden, die in der US-Patentschrift 4 650 807 und dem Europäischen Patent Nr. 85 959 beschrieben sind.

Eine weitere Gruppe von erfindungsgemäß bevorzugt verwendeten Verbindungen sind jene der nachfolgend angegebenen allgemeinen Formel (IV) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze:

35



- 1 in der  
R<sup>19</sup> eine Gruppe der Formeln -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>NH-;  
Y ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom (beispielsweise ein Fluoratom, ein  
Chloratom oder ein Bromatom) in der 1-, 2-, 3- oder 4-Stellung;  
5 Y' ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom (beispielsweise ein Fluoratom, ein  
Chloratom oder ein Bromatom) in der 7-, 8-, 9- oder 10-Stellung;  
n 0 bis 3;  
p und q jeweils 1 bis 4; und  
R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen oder  
10 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen stickstoffhaltigen heterocyclischen Ring  
mit 4 bis 6 Ringgliedern bedeuten.

Vorzugsweise bedeuten in der obigen allgemeinen Formel (IV):

- R<sup>19</sup> eine Gruppe der Formeln -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O- oder -OCH<sub>2</sub>-;  
15 p und q jeweils 1;  
n 1 oder 2; und  
R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> unabhängig voneinander Wasserstoffatome, C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen oder ge-  
meinsam mit dem Stickstoffatom eine Pyrrolidinogruppe.

- 20 Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (IV) sind:

- (K) (Z)-3-(2-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropyl-  
amin-trihydrochlorid;  
(L) (E)-3-(2-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropyl-  
25 amin-3/2-hydrochlorid;  
(M) (Z)-3-(9-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropyl-  
amin;  
(N) (Z)-3-(4-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropyl-  
amin;  
30 (O) (Z)-3-(3-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropyl-  
amin;  
(P) (Z)-1-[2-(2-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-ethyl]-pyrrolidin;  
(Q) (Z)-1-[3-(2-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]-pyrrolidin;  
(R) (Z)-1-[2-(6,11-Dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-ethyl]-pyrrolidin;  
35 (S) (Z)-3-(2-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-diethylpropyl-  
amin;  
(T) 1-[2-(4-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-ethyl]-pyrrolidin;  
(U) (E)-1-[3-(2-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]-pyrrolidin;  
(V) (E)/(Z)-3-(8-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpro-  
pyl-amin;

- 1 (W) (Z)-1-[3-(9-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]-pyrrolidin;  
(X) (E)-3-(2-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-diethylpropylamin;  
(Y) (Z)-1-[3-(2,9-Dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]-pyrrolidin;  
5 (Z) (E)-3-(2-Fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin;  
(AA) (Z)-3-(2-Fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin;  
10 (AB) (E)-1-[3-(2,9-Dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]-pyrrolidin;  
(AC) (E)-1-[3-(2-Fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]-pyrrolidin;  
(AD) (Z)-1-[3-(2-Fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]-pyrrolidin;  
(AE) (Z)-3-(2,9-Dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin;  
15 (AF) (E)-3-(2,9-Dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin 70 % und (Z)-Isomeres 30%; und  
(AG) Doxepin;  
und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

20

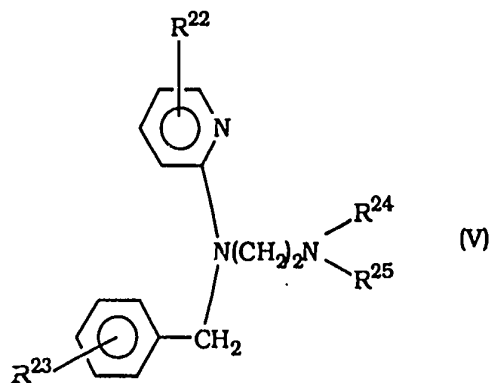
Es wird angenommen, daß bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) neu sind und/oder bezüglich ihrer therapeutischen Wirksamkeit bislang noch nicht beschrieben worden sind. Die Verwendung dieser Verbindungen als therapeutische Mittel bildet einen weiteren Gegenstand der Erfindung, auf den nachfolgend noch weiter eingegangen werden wird.

25

Eine weiterhin bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind jene der allgemeinen Formel (V) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze:

30

35

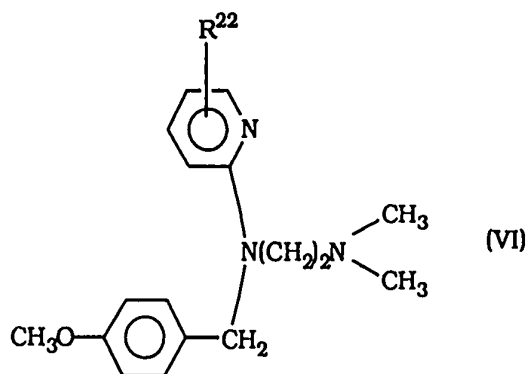


- 1 in der  $R^{22}$  ein Halogenatom (beispielsweise ein Chloratom oder ein Bromatom) oder eine Gruppe der Formeln  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$  oder  $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ;  
 15  $R^{23}$  ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom (beispielsweise ein Chloratom oder ein Bromatom), eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxygruppe oder eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppe; und  
 5  $R^{24}$  und  $R^{25}$ , die gleichartig oder verschieden sein können, jeweils Wasserstoffatome oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylgruppen oder der Rest  $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$  eine Pyrrolidinogruppe bedeuten.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind die Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel (VI):

10

15



20

in der  $R^{22}$  ein Halogenatom oder eine Gruppe der Formeln  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$  oder  $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$  bedeutet.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (VI) sind:

25

- (AH) (E)-3-(6-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-4-methoxybenzyl-amino)-2-pyridyl)-acrylsäure; und  
 (AI) N-(5-Brom-2-pyridyl)-N-(4-methoxybenzyl)-N',N'-dimethyl-1,2-ethandiamin;  
 und deren Hydrobromidsalze und deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

30

Die Verbindungen (AH) und (AI) können nach der in der US-Patentschrift 4 590 199 (Coker und Lindlay) beschriebenen Weise hergestellt werden (siehe die Beispiele 1 und 2).

- 35 Eine bevorzugte Kategorie von mehrfachwirkstoffresistenten Tumorzellen, welche mit dem erfindungsgemäß hergestellten Arzneimittel behandelt werden können, sind mehrfachwirkstoffresistente Zellen, die sich dadurch auszeichnen, daß sie die antineoplastischen Mittel unter der Mithilfe des mehrfachwirkstofftransportierenden Materials aus den Tumorzellen herausfordern. Das die Mehrfachwirkstoffe transportierende Protein ist von M. Gottesman und I. Pastan, supra, beschrieben worden. Somit sind

- 1 d/e mit dem erfindungsgemäß hergestellten Arzneimittel zu behandelnden Tumorzellen vorzugsweise jene, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie (a) das mehrfachwirkstofftransportierende Protein in hohen Dosierungen exprimieren oder (b) die Fähigkeit besitzen, das mehrfachwirkstofftransportierende Protein durch Auswahl über ein  
5 antineoplastisches Mittel zu exprimieren.

- Beispiele für Tumorzellen, welche das mehrfachwirkstofftransportierende Material in hohen Dosierungen exprimieren (somit in sich resistente Zellen) sind Adenokarzinomzellen, Pankreastumorzellen, karzinoide Tumorzellen, chronisch myelogene Leukämiezellen in der Blastenkrise und nicht-kleinzellige Lungenkarzinomzellen.  
10

- Beispiele für Tumorzellen, welche die Fähigkeit besitzen, das mehrfachwirkstofftransportierende Protein durch Auswahl über ein antineoplastisches Mittel zu exprimieren, sind Neuroblastomzellen, Pheochromocytomzellen, ausgewachsene akute lymphozytische Leukämiezellen, ausgewachsene akute nicht-lymphozytische Leukämiezellen, noduläre, schwach differenzierte Lymphomzellen, Brustkrebszellen und Eierstockkrebszellen.  
15

- Eine bevorzugte Gruppe von Tumorzellen zur Behandlung mit dem erfindungsgemäß hergestellten Arzneimittel sind Adenokarzinome, einschließlich Adenokarzinome von Nebennieren-, Nieren-, Leber-, Dünndarm- und Colongewebe, wobei besonders bevorzugt Nierenadenokarzinomzellen behandelt werden können.  
20

- Bevorzugte antineoplastische Mittel, die erfindungsgemäß verwendet werden, sind jene, gegen die mehrfachwirkstoffresistente Zellen unter dem Einfluß von mehrfachwirkstofftransportierenden Medien eine Resistenz entwickeln. Beispiele für solche antineoplastische Mittel sind Vinca-Alkaloide, Epipodophyllotoxine, Anthracyclin-Antibiotika, Actinomycin D, Pllicamycin, Puromycin, Gramicidin D, Taxol, Colchicin, Cytochalasin B, Emetin, Maytansin und Ansacrin (oder "mAMSA"). Bevorzugt sind Vinca-Alkaloide, Epipodophyllotoxine, Anthracyclin-Antibiotika, Actinomycin D und Pllicamycin.  
25  
30

- Die Gruppe der Vinca-Alkaloide ist von Goodman und Gilman in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 7. Auflage 1985, 1277-1280 (nachfolgend "Goodman und Gilman" bezeichnet) beschrieben worden. Beispiele für Vinca-Alkaloide sind Vincristin, Vinblastin und Vindesin.  
35

Die Gruppe von Epipodophyllotoxinen ist in Goodman und Gilman, supra, auf den Seiten 1280-1281 beschrieben. Beispiele für Epipodophyllotoxine sind Etoposid, Etoposid-orthochochinon und Teniposid.

- 1 Die Klasse von Anthracyclin-Antibiotika ist ebenfalls in Goodman und Gilman, supra, Seiten 1293-1285 beschrieben. Beispiele für Anthracyclin-Antibiotika sind Daunorubicin, Doxorubicin, Mitoxantraon und Bisanthren. Daunorubicin und Doxorubicin sind die bevorzugten Materialien dieser Art.
- 5 Actinomycin D, welches auch als Dactinomycin bezeichnet wird, ist in Goodman und Gilman, supra, auf den Seiten 1281-1283 beschrieben. Plicamycin, welches aus Mitramycin bezeichnet wird, ist in Goodman und Gilman, supra, auf den Seiten 1287-1288 beschrieben.
- 10 Der Begriff "gleichzeitige Verabreichung", wie er hierin verwendet wird, bedeutet, daß das antineoplastische Mittel und das potenzierende Mittel entweder (a) zur gleichen Zeit (gegebenenfalls durch gemeinsames Formulieren der beiden Wirkstoffe in einem gemeinsamen Träger) oder (b) zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlaufe eines gemeinsamen Behandlungsplans verabreicht werden. Im letzteren Fall werden die beiden Wirkstoffe zu ausreichend nahe beieinanderliegenden Zeitpunkten verabreicht, um zu ermöglichen, daß das potenzierende Mittel die selektive, wachstumshemmende Wirkung des antineoplastischen Mittels auf die Tumorzellen zu verstärken vermag.
- 15 20 Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Arzneimittels zu behandelnde Patienten sind sowohl Menschen als auch Tiere (beispielsweise Hunde, Katzen, Kühe, Pferde) und vorzugsweise Säuger.
- 25 Das potenzierende Mittel wird in einer Menge verabreicht, die dazu ausreicht, die Wirksamkeit des antineoplastischen Mittels zu verstärken. Das potenzierende Mittel wird vorzugsweise in einer Gesamtmenge von nicht mehr als etwa 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag und vorzugsweise in einer Menge von nicht mehr als täglich 25 mg/kg und noch bevorzugter von nicht mehr als etwa 5 mg/kg gegeben. Bezüglich der minimalen Dosis wird das potenzierende Mittel vorzugsweise in einer Gesamtmenge von mindestens etwa 0,01 mg/kg, bevorzugter mindestens etwa 0,1 mg/kg und am bevorzugtesten mindestens etwa 1mg/kg pro Tag verabreicht. Das potenzierende Mittel kann in einer einmaligen oder mehrfachen Gaben täglich gegeben werden.
- 30 35 Wie oben angegeben, können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als solche oder auch in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes verwendet werden. Bei der Anwendung in Arzneimitteln sollten die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowohl pharmakologisch als auch pharmazeutisch annehmbar sein, wenngleich auch nicht pharmazeutisch annehmbare Salze zur Herstellung des freien Wirkstoffs oder zur Herstellung von pharmazeutisch annehmbaren Salzen verwendet werden können und für die vorliegende Erfindung nicht ausgeschlossen sind. Solche phar-

- 1 makologisch und pharmazeutisch annehmbare Salze schließen in nicht einschrän-  
kender Weise jene Salze ein, die mit Hilfe der folgenden Säuren hergestellt worden  
sind: Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure,  
Phosphorsäure, Maleinsäure, Essigsäure, Salicylsäure, p-Toluolsulfonsäure, Wein-  
5 säure, Citronensäure, Isethionsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Malonsäure,  
Bernsteinsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure und Benzolsulfonsäure. Man kann auch  
pharmazeutisch annehmbare Salze in Form der Alkalimetallsalze oder der Erdalkali-  
metallsalze, wie die Natrium-, Kalium- oder Calcium-Salze der Carbonsäuregruppe  
herstellen. Somit schafft die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zubereitungen  
10 für die Veterinärmedizin und die Humanmedizin, welche das potenzierende Mittel zu-  
sammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern und gegebe-  
nenfalls weiteren therapeutischen Wirkstoffen enthalten. Die ode der Träger müssen  
pharmazeutisch annehmbar sein in dem Sinne, daß mit den anderen Bestandteilen  
der Formulierung verträglich sind und für den Empfänger nicht nachteilig sind.
- 15 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können gegebenenfalls ein  
antineoplastisches Mittel, vorzugsweise ein Mittel der oben beschriebenen Art enthal-  
ten. Solche Formulierungen sind dazu geeignet, das antineoplastische Mittel und das  
potenzierende Mittel gleichzeitig zu verabreichen.
- 20 Die Formulierungen umfassen jene, die für die orale, rektale, topische, nasale, oph-  
thalmische oder parenterale (einschließlich der subkutanen, intramuskulären und  
intravenösen) Verabreichung geeignet sind. Für die orale oder parenterale Verabrei-  
chung geeignete Formulierungen sind bevorzugt.
- 25 Die Formulierungen können vorzugsweise in Einheitsdosisform vorliegen und kön-  
nen mit Hilfe an sich bekannter Verfahrensweisen der Pharmazie hergestellt werden.  
Sämtliche Methoden schließen den Schritt ein, den Wirkstoff mit einem Träger zu  
kombinieren, welcher einen oder mehrere Hilfsstoffe enthalten kann. Im allgemeinen  
30 werden die Formulierungen dadurch hergestellt, daß man den Wirkstoff gleichmäßig  
und innig mit einem flüssigen Träger, einem feinverteilten festen Träger oder Trägern  
beider Art vermischt und erforderlichenfalls das Produkt in die gewünschte Form  
bringt.
- 35 Die erfindungsgemäßen Formulierungen, die für die orale Verabreichung geeignet  
sind, können in Form von diskreten Einheiten vorliegen, wie Kapseln, Cachets, Ta-  
bletten oder Lutschtabletten, die jeweils eine vorbestimmte Menge des potenzierenden  
Mittels in Form eines Pulvers oder eines Granulats enthalten; oder sie können in  
Form einer Suspension in einer wäßrigen Flüssigkeit oder einer nichtwäßrigen Flüs-  
sigkeit, wie einem Sirup, einem Elixier, einer Emulsion oder einem Trank vorliegen.

1 Die Tabletten kann man durch Pressen oder Formen gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Hilfsstoffen herstellen. Die gepreßten Tabletten kann man durch Verpressen in einer geeigneten Vorrichtung herstellen, wobei der Wirkstoff in freifließender Form, beispielsweise eines Pulvers oder eines Granulats, 5 vorliegt, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, einem Sprengmittel, einem Gleitmittel, einem inerten Verdünnungsmittel, einem oberflächenaktiven Mittel oder einem Dispergiermittel vermischt wird. Geformte Tabletten, welche eine Mischung aus dem pulverförmigen Wirkstoff mit einem geeigneten Träger umfassen, können durch Formen in einer geeigneten Vorrichtung hergestellt werden.

10

Sirupe kann man dadurch herstellen, daß man den Wirkstoff zu einer konzentrierten wäßrigen Lösung eines Zuckers, beispielsweise Saccharose, zu welcher ein oder mehrere Hilfsstoffe zugesetzt werden können, zugibt. Solche Hilfsstoffe können Aromastoffe, Konservierungsmittel, Mittel, welche die Kristallisation des Zuckers verzögern, und 15 Mittel zur Steigerung der Löslichkeit irgendwelcher anderer Bestandteile, wie mehrwertiger Alkohole, beispielsweise Glycerin oder Sorbit, enthalten.

Für die parenterale Verabreichung geeignete Formulierungen umfassen im allgemeinen ein steriles wäßriges Präparat des Wirkstoffs, welches vorzugsweise mit dem Blut 20 des Empfängers isotonisch ist.

Nasensprühpräparate umfassen gereinigte wäßrige Lösungen des Wirkstoffs mit Konservierungsmitteln und isotonischen Mitteln. Solche Formulierungen werden vorzugsweise auf einen pH-Wert und auf einen Isotonie-Zustand eingestellt, die mit den 25 Nasenschleimhautmembranen verträglich sind.

Formulierungen für die rektale Verabreichung können in Form von Suppositorien zusammen mit einem geeigneten Träger, wie Kakaobutter, hydrierte Fette oder hydrierte Fettcarbonsäuren, hergestellt sein.

30

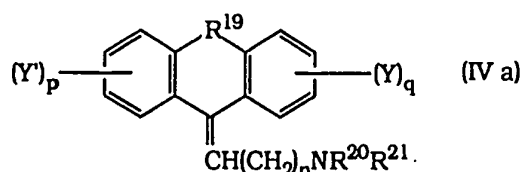
Ophthalmische Formulierungen werden in ähnlicher Weise wie die Nasensprühpräparate hergestellt, mit dem Unterschied, daß der pH-Wert und die isotonischen Faktoren vorzugsweise derart eingestellt werden, daß sie dem Auge angepaßt sind.

35 Topische Formulierungen umfassen eine Lösung oder Dispersion des Wirkstoffs in einem oder mehreren Medien, wie Mineralöl, Petroleum, mehrwertige Alkohole oder andere Grundlage, welche für topische pharmazeutische Präparate verwendet werden. Die Zugabe weiterer Hilfsstoffe, wie sie oben angesprochen werden, kann erwünscht sein.

- 1 Neben den oben angesprochenen Bestandteilen können die erfindungsgemäß herge-  
stellten Formulierungen zusätzlich einen oder mehrere weitere Hilfsstoffe enthalten  
ausgewählt aus Verdünnungsmitteln, Puffern, Aromastoffen, Bindemitteln, Spreng-  
mitteln, oberflächenaktiven Mitteln, Verdickern, Gleitmitteln, Konservierungsmit-  
5 teln (einschließlich Antioxidantien) und dergleichen.

Für einige der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (IV) ist in der US-Patent-  
schrift 3 420 851 eine therapeutische Wirksamkeit angegeben, insbesondere als psy-  
chotherapeutische Wirkstoffe. Andere sind beispielsweise in der US-Patentschrift Nr.  
10 4 871 865 als Zwischenprodukte ohne therapeutische Wirkung offenbart. Es wird je-  
doch angenommen, daß eine Reihe der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel  
(IV) neu ist.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) entsprechen der nachfolgenden  
15 allgemeinen Formel (IVa)



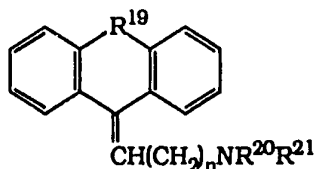
deren Definitionen jene der obigen allgemeinen Formel (IV) entsprechen, mit der Maß-  
gabe, daß

- a) wenn  $R^{19}$  eine Gruppe der Formeln  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  oder  $-\text{OCH}_2-$ , p und q je-  
25 weils 1 und eines von Y und Y' ein Halogenatom bedeutet, das andere kein Wasserstoff-  
atom darstellt; und  
b) wenn  $R^{19}$  eine Gruppe der Formeln  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{O}-$ , p und q jeweils 1 und Y  
und Y' beide jeweils Wasserstoffatome oder Halogenatome darstellen, n nicht den Wert  
2 besitzt.

30 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der neuen  
Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) oder der pharmazeutisch annehmbaren  
Salze davon, wie es nachfolgend noch näher erläutert werden wird.

35 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von pharma-  
zeutischen Präparaten, welche als Wirkstoff eine Verbindung der nachfolgenden allge-  
meinen Formel (IVb)

1



(IV b)

5

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthalten,  
 worin  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  und  $n$  die bezüglich der allgemeinen Formel (IV) angegebenen Be-  
 deutungen mit der Maßgabe besitzen, daß, wenn  $R^{19}$  eine Gruppe der Formeln  
 10  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $p$  und  $q$  jeweils 1 und  $Y$  und  $Y'$  jeweils Wasserstoffatome oder  
 Halogenatome bedeuten,  $n$  nicht den Wert 2 besitzt, durch Vermischen mit an sich be-  
 kannten Bindemitteln, Trägermaterialien und /oder Hilfsstoffen.

Dabei können die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IVa) und (IVb) in die Form  
 15 der oben beschriebenen pharmazeutischen Zubereitungen gebracht werden.

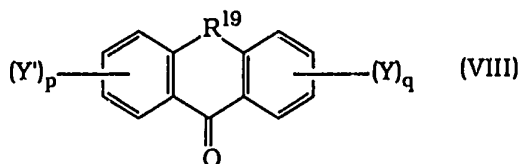
Neben ihrer Wirkung der Verstärkung des therapeutischen Effekts von antineoplasti-  
 schen Mitteln sind die Verbindungen der Formeln (IVa) und (IVb) nützlich als antihis-  
 taminische und antiasthmatische Wirkstoffe.

20

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) können in der nachfolgend be-  
 schriebenen Weise hergestellt werden oder können nach Verfahrensweisen hergestellt  
 werden, die dem Fachmann daraus ersichtlich sind.

25 Man kann die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) nach der Wittig-Methode  
 (siehe die US-Patentschriften 3 354 155 und 3 509 175) durch Umsetzen einer Verbin-  
 dung der allgemeinen Formel (VIII)

30



(VIII)

mit einem Wittig-Reagenz herstellen.

35

Das Wittig-Reagenz der Formel  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$  erhält man durch Um-  
 setzen einer Verbindung der Formel  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$  mit einer starken  
 Base, wie Natriumhydrid oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylolithium, in einem geeigneten inerten Lö-  
 sungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethan bei oder in der Nähe der  
 Raumtemperatur.

- 1 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) können beispielsweise unter Anwendung der allgemeinen Verfahrensweisen hergestellt werden, die in der US-Patentschrift 4 871 865 beschrieben sind.
- 5 Man kann die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) auch über eine Grignard-Reaktion (siehe die Belgische Patentschrift Nr. 623 259) herstellen, nach der ein Grignard-Reagenz, beispielsweise eine Verbindung der Formel  $R^{20}R^{21}NCH_2CH_2CH_2MgHal$ , worin Hal für ein Halogenatom steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) umgesetzt wird, gefolgt von einer Dehydratation mit einer starken Säure.
- 10 re.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) können auch aus anderen Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) durch Austausch der vorhandenen Halogenatome hergestellt werden. Ein Verfahren zum Halogenaustausch ist die Finkelstein-Halogenid-Austauschreaktion. Im allgemeinen erfolgt der Austausch des Chloratoms oder

15 Bromatoms an aromatischen Ringen durch Iod durch die Anwendung eines Metalliodids, wie Kupfer(I)-iodid, oder mit Fluor unter Verwendung eines Metallfluorids, wie Silber(I)-fluorid in einem Lösungsmittel, wie Pyridin oder Chinolin oder N,N-Dimethylformamid, unter Erhitzen. Man kann eine Bromverbindung in die analoge

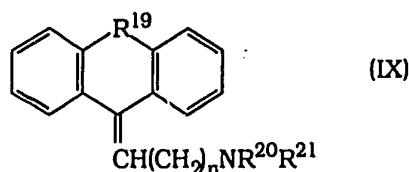
20 Chlorverbindung dadurch umwandeln, indem man sie entweder mit einem Metallchlorid, wie Kupfer(I)-chlorid oder Lithiumchlorid in einem Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, Picolin oder Dimethylsulfoxid, unter Anwendung von Wärme (100 bis 103°C) oder mit Chlor in Radikalform durch Bestrahlen bei einer Temperatur von 30 bis 50°C umsetzt. Man kann eine Bromverbindung auch dadurch in die

25 analoge Iodverbindung dadurch umwandeln, daß man das Brom unter Anwendung einer Metallalkylverbindung, wie n-Butyllithium, in einem Etherlösungsmittel, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, bei tiefer Temperatur (beispielsweise -78°C), gefolgt von einer Umsetzung des metallisierten Produkts mit Iod in der Kälte oder bei Raumtemperatur oder auch unter Anwendung von Wärme umsetzen, um die Iodierung

30 zu bewirken.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) können auch aus den Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

35



worin  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  und  $R^{21}$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, durch direkte

- 1 Halogenierung hergestellt werden.

Die Halogenierung wird vorzugsweise mit Chlor oder Brom in einem inerten Lösungsmittel, wie Essigsäure, Methanol oder Tetrachlorkohlenstoff, durchgeführt. In nicht-polaren Lösungsmitteln kann die Reaktion durch zugesetzte Reagenzien, wie Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure, katalysiert werden. Man kann auch die katalytische Wirkung von der Reaktionslösung zugesetzten Spuren Mengen von Lewis-Säuren ausnützen, wie Zinkchlorid oder Eisen(III)-chlorid bei Chlorierungen mit metallischem Eisen, wobei  $\text{FeBr}_3$  erzeugt wird, welches häufig Bromierungsmischungen zugegeben wird. Siehe beispielsweise F. Carey und R. Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Teil B: Reactions and Synthesis (1977), 260-263.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) und die erfindungsgemäß hergestellten pharmazeutischen Zubereitungen, welche diese Verbindungen enthalten, besitzen eine antiallergische Wirkung und können für die gleichen Indikationen angewandt werden, wie die klinisch eingesetzten antiasthmatischen Verbindungen, namentlich dazu, Bronchokonstriktionen oder Bronchospasmen zu lindern, welche für allergisches Asthma charakteristisch sind und induziertes Asthma verursachen, und zur Behandlung von Bronchokonstriktionen und Bronchospasmen, welche durch akute oder chronische Bronchitis hervorgerufen werden. Es wird angenommen, daß diese Verbindungen und sie enthaltende Präparate die Freisetzung von Autocoiden (d. h. Histamin, Serotonin und dergleichen) aus Mastzellen inhibieren und direkt die Antigen-induzierte Histaminproduktion inhibieren. Somit können sie als Mast-Zellenstabilisatoren mit antihistaminischer Wirkung bezeichnet werden.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen und die damit hergestellten pharmazeutischen Zubereitungen besitzen eine Antihistaminwirkung und können für die gleichen Indikationen benutzt werden, wie die klinisch eingesetzten Antihistamika, namentlich zur Linderung von schädlichen Symptomen (welche durch die Histaminfreisetzung verursacht sind), wie Nasenverstopfung als Folge von Erkältungen und vasomotorische Rhinitis und zur symptomatischen Behandlung von allergischen Zuständen einschließlich Nasenallergie, das ganze Jahr hindurch bestehende Rhinitis, Urticaria, angioneurotische Ödeme, allergische Konjunktivitis, Nahrungsmittelallergien, Arzneimittelwirkstoff- und Serum-Reaktionen, Insektenstiche, Insektenbisse und desensibilisierende Reaktionen. Die Verbindungen und Präparate können auch zur Behandlung von Zuständen verwendet werden, die auf ihre antipruritische Wirkung ansprechen, einschließlich allergischer Dermatosen, Neurodermatitis, anogenitaler Pruritus und Pruritus nicht-spezifischen Ursprungs, wie Ekzeme, und spezifischer Ursache, wie Windpocken, Lichtempfindlichkeit und Sonnenbrand. Die Erfindung ermöglicht somit die symptomatische Behandlung von allergischen Zuständen durch die Verabreichung einer wirksamen Menge dieser Verbindungen und Prä-

- 1 parate. Das erfindungsgemäß hergestellte Arzneimittel ermöglicht weiterhin eine Methode zum Antagonisieren endogen freigesetzten Histamins durch Verabreichung einer wirksamen Menge dieser Verbindungen oder Präparate.
- 5 Die Wirkstoffmenge, die für die antiasthmatische oder antihistaminische Verwendung benötigt wird, variiert mit der ausgewählten Verbindung, dem Verabreichungsweg und dem zu behandelnden Säuger und hängt letztlich von der Entscheidung des Arztes ab. Eine geeignete oral zu verabreichende Dosis der Wirkstoffverbindung bei der Behandlung von Säugern liegt im Bereich von 0,003 bis 1,0 mg/kg Körpergewicht und Tag, vorzugsweise im Bereich von 0,04 bis 0,24 mg/kg Körpergewicht und Tag.

- 15 Die gewünschte tägliche Dosis wird vorzugsweise in Form von einer bis sechs Unterdosierungen gegeben, die in geeigneten Zeitintervallen im Verlaufe des Tages in der erforderlichen Weise verabreicht werden. Wenn drei Unterdosierungen angewandt werden, liegt jede von ihnen vorzugsweise im Bereich von 0,014 bis 0,08 mg/kg Körpergewicht; beispielsweise beträgt eine typische Teildosis einer solchen Verbindung bei der Behandlung eines Menschen 1 bis 20 mg, beispielsweise 4 bis 8 mg.

- 20 Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung der Erfindung.
- Wenn nicht anders angegeben, wurde die Chromatographie auf Waters Prep 500 Kieselgel durchgeführt.

- 25 Die folgenden Abkürzungen werden in den Beispielen verwendet:
- THF = Tetrahydrofuran  
DMF = N,N-Dimethylformamid.

### 30 Ausführungsbeispiel

#### Beispiel 1

#### (E)-Ethyl-3-[4-chlor- $\alpha$ -(4-methyl-1-piperazinyl)-benzyl]-cinnamat (Verbindung B)

- 35 Man löst 1,00 g (2,63 mMol) 1-(3-Brom-4'-chlorbenzhydryl)-4-methylpiperazin (siehe die US-PS 4 757 074) in 12 ml trockenem Tetrahydrofuran unter Stickstoff und kühlt auf -78°C ab. Dann gibt man tropfenweise 2,4 ml einer 1,1 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan zu und rührt die Reaktionsmischung während 10 Minuten, gibt 0,23 ml (3,2 mMol) Dimethylformamid in einer Portion zu und läßt die Reaktionsmischung sich auf -40°C erwärmen. Man gibt 20 ml (1,0 M) Chlorwasserstoffsäure zu erwärmt

- 1 die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur. Man wäscht die Lösung mit 20 ml Diethylether und verwirft die Etherwaschflüssigkeit. Man stellt die wäßrige Lösung mit wäßrigem Natriumhydroxid alkalisch und extrahiert mit zwei 15 ml-Portionen Chloroform. Die vereinigten Chloroformextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, worauf das Lösungsmittel abgezogen wird und 738 mg rohes 1-(4-Chlor-3'-formylbenzhydryl)-4-methylpiperazin in Form eines dunkeln Öls hinterläßt.

- Man gibt 0,59 ml (3,0 mMol) Triethylphosphonoacetat tropfenweise unter Stickstoff in einen Kolben, der 128 mg (2,7 mMol) Natriumhydrid in Form einer 50 %-igen Dispersion in Öl und 3,5 ml trockenes Tetrahydrofuran enthält. Man rührt die Reaktionsmischung während 15 Minuten bei Raumtemperatur, bis die Wasserstoffentwicklung beendet ist. Dann löst man die in der obigen Weise erhaltenen 738 mg des rohen Aldehyds (etwa 2,2 mMol) in 9 ml trockenem Tetrahydrofuran und gibt die Lösung zu der Reaktionsmischung. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur verdünnt man die Reaktionsmischung mit 15 ml 1,0 M Chlorwasserstoffsäure und wäscht mit 20 ml Diethylether. Man stellt die wäßrige Schicht mit wäßrigem Natriumhydroxid alkalisch und extrahiert mit zwei 15 ml-Portionen Chloroform. Man trocknet die vereinigten Chloroformextrakte über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel ab. Man erhält 890 mg des rohen Cinnamatesters, der durch Chromatographie über Kieselgel mit einer Dichlormethan/Ethanl/Triethylamin-Mischung (100/0,5/0,1) gereinigt wird, wobei man 560 mg eines Öls erhält. Man wandelt das Öl mit ethanolischer Chlorwasserstoffsäure in das Dihydrochloridsalz um und kristallisiert das Salz aus Diethylether um, wobei man ein hygroskopisches weißes Salz erhält. Das Trocknen im Vakuum ergibt 412 mg (Gesamtausbeute 32 %) (E)-Ethyl-3-[4-chlor- $\alpha$ -(4-methyl-1-piperazinyl)-benzyl]-cinnamat in Form von weißen Kristallen. F. : 165 bis 172°C.

Analyse:  $C_{23}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ :

Berechnet: C = 56,39 H = 6,38 N = 5,72 Cl = 21,71

Gefunden: C = 56,40 H = 6,39 N = 5,72 Cl = 21,67

30

## Beispiel 2

### 1-(3-Benzoyloxy-4'-chlorbenzhydryl)-4-(3-methylbenzyl)-piperazin (Verbindung D)

- 35 Man gibt 10 ml (74 mMol)  $\alpha$ -Brom-m-xylol zu einer Lösung von 75 g (11,8 Äquivalenten) wasserfreiem Piperazin in 500 ml Benzol und erhitzt die Reaktionsmischung während 2 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur verdünnt man die Reaktionsmischung mit 300 ml Diethylether und wäscht mit 500 ml einer 0,2 M Natriumhydroxidlösung und anschließend mit zwei 500 ml-Portionen Wasser. Man trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat und zieht

- 1 das Lösungsmittel ab, wobei man 11,0 g (78 %) rohes 1-(3-Methylbenzyl)-piperazin in Form eines farblosen Öls erhält.

Man löst die in der obigen Weise erhaltenen 11,0 g (56 mMol) des rohen Piperazinderivats in 150 ml Toluol und gibt zu 19,2 g (56 mMol) 3-Benzoyloxy-4'-chlorbenzhydrylchlorid (siehe die US-PS 4 757 074) und erhitzt während 40 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Man kühlt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur ab, verdünnt mit 600 ml Diethylether und wäscht mit 100 ml einer 1,0 M Natriumhydroxidlösung und mit drei 200 ml-Portionen Wasser und schließlich mit 100 ml gesättigtem Natriumchlorid. Man trocknet das Produkt über Natriumsulfat, entfernt das Lösungsmittel und erhält 27,0 g des rohen Produkts in Form eines dunklen Öls. Man reinigt das Produkt durch Chromatographie über Kieselgel mit 0,1 % Triethylamin in Dichlormethan und erhält 14,7 g (53 %) 1-(3-Benzoyloxy-4'-chlorbenzhydryl)-4-(3-methylbenzyl)-piperazin in Form eines dunklen Öls. Man löst eine 5,0 g Portion des Öls in 300 ml einer Ethanol/Methanol-Mischung (2/1) und behandelt mit überschüssiger ethanolischer Chlorwasserstoffsäure zur Bildung des Dihydrochloridsalzes des Produkts. Durch Zugabe von 150 ml Diethylether und Abkühlen erhält man 1,74 g des Salzes in Form von weißen Kristallen. F.: 204 bis 208°C.

20 Analyse:  $C_{32}H_{33}ClN_2O \cdot 2HCl$ :

Berechnet: C = 67,43 H = 6,19 N = 4,91 Cl = 18,66

Gefunden: C = 67,15 H = 6,14 N = 4,87 Cl = 18,58

### Beispiel 3

25

#### 1-[ $\alpha$ -(4-Bromphenyl)-3-methoxybenzyl]4-methylpiperazin (Verbindung F)

Man gibt 7,08 g (30,0 mMol) p-Dibrombenzol unter Stickstoff zu 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und kühlt die Aufschlämmung auf -78°C. Dann gibt man im Verlaufe von 15 Minuten tropfenweise 18,0 ml einer 1,67 M (30 mMol) Lösung von n-Butyllithium in Hexan zu. Nach dem Rühren während 10 Minuten bei -78°C gibt man tropfenweise im Verlaufe von 5 Minuten 3,8 ml (4,1 g, 30 mMol) m-Anisaldehyd zu. Nach dem Rühren während 15 Minuten schreckt man die Reaktionsmischung mit 10 ml einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchloridlösung ab, läßt auf Raumtemperatur erwärmen. Man verdünnt die Reaktionslösung mit 300 ml Diethylether und wäscht mit drei 50 ml-Portionen einer wäßrigen 1,0 M Natriumbisulfatlösung, 50 ml einer 1,0 M Natriumhydroxidlösung, 100 ml Wasser und 100 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat entfernt man das Lösungsmittel und erhält 8,5 g (97 %) rohes (4-Bromphenyl)-(3-methoxyphenyl)-methanol.

1

Man löst 6,5 g (22 mMol) des in dieser Weise erhaltenen rohen Alkohols in 50 ml Dichlormethan und gibt tropfenweise bei Raumtemperatur 2,4 ml (33 mMol) Thionylchlorid zu. Man rührt die Reaktionsmischung über Nacht und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man löst das rohe Produkt in 50 ml Toluol und entfernt das Lösungsmittel erneut im Vakuum, um überschüssiges Thionylchlorid zu entfernen, wobei man 6,85 g rohes 4-Brom-3'-methoxybenzhydrylchlorid in Form eines dunklen Öls erhält.

5

10 Man gibt 6,5 g (21 mMol) des in der obigen Weise erhaltenen rohen Benzhydrylchlorids zu 8,3 g (83 mMol) 1-Methylpiperazin und erhitzt die Reaktionsmischung während 4 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur löst man die Mischung in 100 ml Ethylacetat, wäscht mit zwei 150 ml-Portionen einer 1,0 M Natriumhydroxidlösung, zwei 150 ml-Portionen Wasser und 100 ml einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung. Man trocknet die Lösung über Magnesiumsulfat, entfernt das Lösungsmittel und erhält 6,5 g des rohen Produkts in Form eines Öls. Man reinigt das Produkt durch Chromatographie über Kieselgel unter Verwendung einer Dichlormethan/Ethanol/Triethylamin-Mischung (100/0,2/0,1), wobei man ein farbloses Öl erhält. Man überführt einen Teil dieses Materials mit ethan-

15

20 nolischer Chlorwasserstoffsäure in das Dihydrochlorid und fällt mit einer Hexan/Diethylether-Mischung (1/1) aus Ethanol aus, wobei man 1-[ $\alpha$ -(4-Bromphenyl)-3-methoxybenzyl]-4-methylpiperazin-dihydrochlorid in Form eines weißen pulverförmigen Feststoffs erhält. F.: 195 bis 197°C.

25 Analyse:  $C_{19}H_{23}BrN_2O \cdot 2HCl$ :

Berechnet: C = 50,91 H = 5,62 N = 6,25 Gesamthalogen als Cl gerechnet = 23,73

Gefunden: C = 51,00 H = 5,66 N = 6,23 Gesamthalogen als Cl gerechnet = 23,78

#### Beispiel 4

30

#### 1-(2-Brom-4'-chlorbenzhydryl)-4-methylpiperazin (Verbindung E)

Man kühlt eine Lösung von 23,0 g (120 mMol) 4-Bromchlorbenzol in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran unter Stickstoff auf -78°C ab und gibt tropfenweise in der Weise, daß die Temperatur unterhalb -60°C bleibt, 7,3 ml (120 mMol) 1,55 M n-Butyllithium in Hexan zu. Nach dem Rühren während weiterer 15 Minuten gibt man 14,0 ml (120 mMol) 2-Brom-benzaldehyd zu und rührt die Reaktionsmischung während 15 Minuten. Man kühlt die Reaktionsmischung mit gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung auf -78°C ab und läßt auf Raumtemperatur erwärmen. Man verdünnt die Reaktionslösung mit 300 ml Diethylether, wäscht mit drei 75 ml-Portionen einer

35

- 1 1,0 M Natriumbisulfidlösung, 50 ml 1,0 M Natriumhydroxidlösung, 100 ml Wasser und 50 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat entfernt man das Lösungsmittel und erhält 35,3 g (99 %) rohen 2-Brom- $\alpha$ -(4-chlorphenyl)-benzylalkohol in Form eines hellgelben Öls.
- 5 Man löst 31,8 g (107 mMol) des in dieser Weise erhaltenen rohen Benzhydrylalkohols in 150 ml Dichlormethan und gibt tropfenweise im Verlaufe von 10 Minuten 11,7 ml (1,5 Äquivalente) Thionylchlorid zu. Man rührt die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man löst das rohe Produkt in 100 ml Toluol und entfernt das Lösungsmittel erneut im Vakuum, um überschüssiges Thionylchlorid zu beseitigen, wobei man das rohe Produkt in Form eines dunklen Öls erhält. Man reinigt das Material durch Kurzwegdestillation (Kugelrohrvorrichtung, 150°C, 66,7 Pa (0,5 mmHg) und erhält 25,8 g (76 %) (2-Bromphenyl)-chlor-(4-chlorphenyl)-methan in Form eines hellgelben Öls.
- 15 Man gibt 22,5 g (71 mMol) des in dieser Weise erhaltenen rohen Benzhydrylchlorids zu 32 ml (4 Äquivalenten) 1-Methylpiperazin und erhitzt während 20 Minuten auf 150°C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur löst man die Reaktionsmischung in 250 ml Dichlormethan und wäscht mit 20 ml einer 1,0 M Natriumhydroxidlösung und vier 250 ml-Portionen Wasser. Man trocknet die organische Lösung mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel, wobei man ein schwarzes Öl erhält. Man löst dieses Öl erneut in 200 ml Diethylether und 100 ml einer 1,0 M Chlorwasserstoffsäure. Man trennt die Schichten und extrahiert die Etherschicht mit weiteren 100 ml einer 0,01 M Chlorwasserstoffsäure. Die vereinigten wäßrigen Schichten werden mit einer 1,0 M Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt und mit drei 100 ml-Portionen Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, wonach man das Lösungsmittel entfernt unter Erhalt von 13,5 g (50 %) eines hellgelben Öls. Man wandelt einen Teil des Öls (8,8 g) mit überschüssiger ethanolischer Chlorwasserstoffsäure in das Dihydrochloridsalz um und fällt dieses mit Diethylether aus Ethanol aus, wobei man 6,88 g 1-(2-Brom-4'-chlorbenzhydryl)-4-methylpiperazin-dihydrochlorid in Form eines weißen pulverförmigen Feststoffs erhält. F.: 229 bis 231°C.
- 30

Analyse:  $C_{18}H_{20}BrClN_2 \cdot 2HCl$ :

- 35 Berechnet: C = 47,76 H = 4,90 N = 6,19 Gesamthalogen als Cl gerechnet = 31,33  
Gefunden: C = 47,80 H = 4,92 N = 6,17 Gesamthalogen als Cl gerechnet = 31,32

1

**Beispiel 5****1-[ $\alpha$ -(4-Chlorphenyl)-3-methoxybenzyl]-4-allylpiperazin (Verbindung G)**

5

Man kühlt eine Lösung von 35,0 g (183 mMol) 4-Bromchlorbenzol in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran unter Stickstoff auf  $-78^{\circ}\text{C}$  ab und gibt tropfenweise mit einer solchen Geschwindigkeit, daß die Temperatur unterhalb  $-60^{\circ}\text{C}$  bleibt, 115 ml (183 mMol) 1,59 M n-Butyllithium in Hexan zu. Nach dem Rühren während weiterer 15 Minuten gibt man tropfenweise 23,0 ml (183 mMol) m-Anisaldehyd zu und rührt die Reaktionsmischung während 15 Minuten. Man schreckt die Reaktionsmischung mit gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung auf  $-78^{\circ}\text{C}$  ab und läßt auf Raumtemperatur erwärmen. Man verdünnt die Reaktionslösung mit 300 ml Diethylether und wäscht mit drei 150 ml-Portionen einer 1,0 M Natriumhydroxidlösung, 100 ml einer 1,0 M Natriumhydroxidlösung, 100 ml Wasser und 50 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat entfernt man das Lösungsmittel und erhält 45,2 g (99 %) rohen 4-Chlor- $\alpha$ -(3-methoxyphenyl)-benzylalkohol in Form eines hellgelben Öls.

Man löst 45,2 g (182 mMol) des in der obigen Weise erhaltenen rohen Benzhydrylalkohols in 400 ml Dichlormethan und gibt tropfenweise 16 ml (1,2 Äquivalente) Thionylchlorid in 100 ml Dichlormethan zu. Man rührt die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man löst das rohe Produkt wieder in 200 ml Toluol und entfernt das Lösungsmittel erneut im Vakuum, um das überschüssige Thionylchlorid zu beseitigen, wobei man das rohe Produkt in Form eines dunklen Öls erhält.

Man löst etwa 48 g (etwa 180 mMol) des in der obigen Weise erhaltenen rohen Benzhydrylchlorids zusammen mit 23 g (1 Äquivalent) N-Allylpiperazin in Toluol und entfernt die Hauptmenge des Toluols im Vakuum. Dann gibt man 30 ml (etwa 1,1 Äquivalente) Tetramethylethyldiamin zu der Mischung und erhitzt die erhaltene Reaktionsmischung während 20 Stunden unter Stickstoff zum Sieden am Rückfluß. Das verbleibende Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man löst den Rückstand in 500 ml Dichlormethan und wäscht mit 250 ml einer 1,0 M Natriumhydroxidlösung und drei 500 ml-Portionen Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat entfernt man das Lösungsmittel und erhält 59,7 g eines dunklen Öls. Man reinigt das Material durch Chromatographie über Kieselgel (Waters Prep. 500) mit 0,1 % Triethylamin in Dichlormethan und erhält 28,97 g (45 %) eines dunklen Öls. Man wandelt das Produkt mit überschüssiger ethanolscher Chlorwasserstoffsäure in das Dihydrochloridsalz um und fällt mit einer Hexan/Diethylether-Mischung (1/1) aus

- 1 Ethanol aus, wobei man 27,6 g 1-[ $\alpha$ -(4-Chlorphenyl)-3-methoxybenzyl]-4-allylpiperazin-dihydrochlorid in Form eines weißen Pulvers erhält. F.: 215 bis 218°C.

Analyse:  $C_{21}H_{25}ClN_2O \cdot 2HCl$ :

- 5 Berechnet: C = 58,68 H = 6,33 N = 6,52 Cl = 24,75  
Gefunden: C = 58,49 H = 6,37 N = 6,46 Cl = 24,68

### Beispiel 6

- 10 (E)/(Z)-1-[3-(2-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]-pyrrolidin  
(Verbindungen U und Q)

- Man suspendiert 24 g (45 mMol) 3-(N-Pyrrolidiny)-propyltriphenylphosphonium-bromid-hydrobromid in 650 ml trockenem Tetrahydrofuran und gibt tropfenweise unter einer Stickstoffatmosphäre im Verlaufe von 30 Minuten bei 0°C 90 mMol n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) zu. Nach weiteren 10 Minuten gibt man langsam 10 g (34,6 mMol) 2-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on (welches nach der in der US-PS 4 282 365 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt worden ist) in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran zu der dunkelroten Lösung und erhitzt die Reaktionsmischung während 18 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Man gießt die Reaktionsmischung auf Eiswasser und extrahiert die Mischung mit Diethylether. Man engt die Etherschicht unter vermindertem Druck ein und chromatographiert den Rückstand über eine mit Kieselgel gefüllte Säule mit einer Ethylacetat/Methanol-Mischung (9/1), wobei man 1,10 g des reinen Z-Brompyrrolidins in Form eines gelben Feststoffs erhält. F.: 103 bis 104°C.

NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,24-7,35 (m, 6H, aromatisch H); 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 5,74 (t, 1H, CH=); 5,20 (br s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O); 2,56-2,69 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>C= und 3N-CH<sub>2</sub>); 1,81 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>).

30

Analyse:  $C_{21}H_{22}BrNO$ :

Berechnet: C = 65,63 H = 5,77 N = 3,64  
Gefunden: C = 65,69 H = 5,80 N = 3,63

- 35 In dieser Weise erhält man auch das reine E-Brompyrrolidin, welches in das Hydrochloridsalz überführt wird (0,11 g), das in Form eines weißen Feststoffs anfällt. F.: 203 bis 205°C.

NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,29-7,46 (m, 6H, aromatisch H); 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6,09 (t, 1H, CH=); 5,20 (br s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O); 4,31-1,02 (m, 12H, 3NCH<sub>2</sub> und 3CH<sub>2</sub>).

1

Analyse:  $C_{21}H_{22}BrNO \cdot 0,05 H_2O \cdot 1,3 HCl$ :

Berechnet: C = 58,30 H = 5,45 N = 3,24

Gefunden: C = 58,21 H = 5,35 N = 3,24

5

### Beispiel 7

**(E)/(Z)-1-[2-(2-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-ethyl]-pyrrolidin  
(Verbindung P)**

10

Man setzt nach der Verfahrensweise von Beispiel 6 10 g (45 mMol) wasserfreies 2-(N-Pyrrolidinyl)-ethyltriphenylphosphoniumbromid, 48 mMol n-Butyllithium in Hexan und 5 g (17,3 mMol) 2-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran um. In dieser Weise erhält man 1,76 g des reinen Z-Isomeren in Form eines hellbraunen Feststoffs. F: 108 bis 109°C.

15

NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,28-7,50 (m, 6H, aromatisch H); 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 5,82 (t, 1H, HC=); 5,20 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O); 3,29 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>C=); 2,50 (m, 4H, 2NCH<sub>2</sub>); 1,70 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>).

20

Man erhält weiterhin das reine E-Isomere in Form eines hellbraunen Öls.

NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,22-7,51 (m, 6H, aromatisch H); 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6,16 (t, 1H, HC=); 5,40-5,50 (br s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O); 3,0 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>C=); 2,36 (m, 4H, 2NHCH<sub>2</sub>); 1,64 (m 4H, 2CH<sub>2</sub>).

25

Analyse:  $C_{20}H_{20}BrNO$ :

Berechnet: C = 64,87 H = 5,44 N = 3,78

Gefunden (Z-Isomer): C = 64,83 H = 5,49 N = 3,75

30 Gefunden (E-Isomer): C = 64,79 H = 5,45 N = 3,77

### Beispiel 8

**(E)/(Z)-3-(2-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-diethylpropylamin  
(Verbindungen S und X)**

35

Man setzt nach der Verfahrensweise von Beispiel 6 15 g (28 mMol) 3-(Diethylamino)-propyltriphenylphosphoniumbromid-hydrobromid, 56 mMol n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) und 8,1 g (28 mMol) 2-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on in 350 ml trockenem Tetrahydrofuran um. In dieser Weise erhält man eine Mischung

- 1 der (Z)/(E)-Isomeren (90/10) in Form eines braunen Öls.  
NMR-Spektrum (DMSO-d6)  $\delta$ : 7,22-7,51 (m, 6H, aromatisch H); 6,78 (d,  $J = 8,8$  Hz, H4 von 90 % Z); 6,68 (d,  $J = 8,8$  Hz, H4 von 10 % E); 6,19 (t; CH= von 10 % E); 5,73 (t, CH= von 90 % Z); 5,20 (br s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O); 2,30-2,60 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>); 0,94 (t, 6H, 2CH<sub>3</sub> von 90 % Z); 0,88 (t, 6H, 2CH<sub>3</sub> von 10 % E).

Analyse: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrNO:

Berechnet: C = 65,29 H = 6,26 N = 3,63 Br = 20,68

Gefunden: C = 65,27 H = 6,26 N = 3,60 Br = 20,59

10

### Beispiel 9

**(E)/(Z)-3-(2-Fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin (Verbindungen AA und Z)**

15

- Man setzt 35 g (0,07 Mol) 3-(Dimethylamino)-propyltriphenylphosphoniumbromidhydrobromid, 0,14 Mol n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) und 12 g (0,05 Mol) 2-Fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on (welches nach der in der Europäischen Patentanmeldung Nr. 38 564 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt worden ist) nach der Verfahrensweise von Beispiel 6 in 800 ml trockenem Tetrahydrofuran um. Man erhält in dieser Weise 0,67 g des reinen Z-Isomeren: F: 47 bis 48°C; NMR-Spektrum (DMSO-d6)  $\delta$ : 6,81-7,37 (m, 7H, aromatisch H); 5,73 (t, 1H, CH=); 5,14 (br s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O); 2,37-2,51 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,09 (s, 7H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); und 1,70 g des reinen E-Isomeren: F: 44 bis 45°C; NMR-Spektrum (DMSO-d6)  $\delta$ : 6,68-7,49 (m, 7H, aromatisch H); 6,08 (t, 1H, CH=); 5,20 (br s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O); 2,19-2,35 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,01 (s, 7H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

25

Analyse: C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>FNO · 0,10 H<sub>2</sub>O: 299,17

Berechnet: C = 76,26 H = 6,81 N = 4,68

30

Gefunden (Z-Isomer): C = 76,20 H = 6,83 N = 4,76

Gefunden (E-Isomer): C = 76,14 H = 6,80 N = 4,69

### Beispiel 10

- 35 **(E)/(Z)-1-[3-(2-Fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]-pyrrolidin (Verbindungen AC und AD)**

Man setzt 35 g (0,07 Mol) 3-(N-Pyrrolidiny)-propyltriphenylphosphoniumbromidhydrobromid, 0,14 Mol n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) und 12 g (0,05 Mol) 2-Fluor-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on (welches nach der in der Europäischen Patent-

- 1 anmeldung Nr. 38 564 beschriebenen Weise hergestellt worden ist) nach der Verfahrensweise des Beispiels 6 in 800 ml trockenem Tetrahydrofuran um. In dieser Weise erhält man das reine Z-Isomere, welches in die Hydrochloridform umgewandelt wird (3,0 g). F: 201 bis 202°C; NMR-Spektrum (DMSO-d6)  $\delta$ : 6,84-7,36 (m, 7H, aromatisch H); 5,72 (t, 1H, CH=); 5,18 (br s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O); 3,73-1,95 (m, 12H, 3CH<sub>2</sub> und 3NCH<sub>2</sub>);  
5 und reines E-Isomeres (0,70 g): F: 77 bis 78°C (DMSO-d6)  $\delta$ : 6,69-7,50 (m, 7H, aromatisch H); 6,10 (t, 1H, CH=); 5,15 (br s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O); 1,63-2,50 (m, 12H, 3CH<sub>2</sub> und 3NCH<sub>2</sub>).

- 10 Analyse:  $C_{21}H_{22}FNO \cdot 0,96 HCl \cdot 0,04 H_2O$   
Berechnet: C = 70,23 H = 6,47 N = 3,90 Cl = 9,48  
Gefunden (Z-Isomeres): C = 69,96 H = 6,68 N = 3,77 Cl = 9,36

- Analyse:  $C_{21}H_{22}FNO \cdot 0,50 H_2O$   
15 Berechnet: C = 75,88 H = 6,97 N = 4,21  
Gefunden (E-Isomeres): C = 76,03 H = 6,79 N = 4,43

#### Beispiel 11

- 20 (E)/(Z)-3-(3-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin (Verbindung O)

(a) Methyl-2-(3-bromphenoxyethyl)-benzoat

- 25 Man gibt zu einer Mischung von 60 g (0,35 Mol) 3-Bromphenol und 25 g (0,18 Mol) Kaliumcarbonat in 250 ml Dimethylformamid 65 g (0,28 Mol) Methyl- $\alpha$ -brom-2-toluat, rührt die Reaktionsmischung während 18 Stunden bei Raumtemperatur und erhitzt dann während 3 Stunden auf einem Dampfbad. Man gießt die Mischung in Eiswasser, sammelt die Feststoffe durch Filtration und wäscht mit Wasser unter Erhalt des  
30 rohen Produkts. Man erhält eine Analysenprobe durch Umkristallisation aus einer Methylenchlorid/Hexan-Mischung. F: 84 bis 85°C.

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,0 (m, 1H, H6); 6,93-7,69 (m, 7H, aromatisch H); 5,47 (s, 2H ArCH<sub>2</sub>O); 3,89 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

35

Analyse:  $C_{15}H_{13}BrO_3$   
Berechnet: C = 56,09 H = 4,08 Br = 24,88  
Gefunden: C = 56,20 H = 4,12 Br = 24,77

1

## (b) 2-(3-Bromphenoxyethyl)-benzoesäure

Man erhitzt 34 g Methyl-2-(3-bromphenoxyethyl)-benzoat in 100 ml einer 10 %-igen Natriumhydroxidlösung und 200 ml Methanol während 3 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Man engt die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck ein und gibt Wasser zu dem Rückstand. Man säuert die Mischung dann mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure an, extrahiert die saure Lösung mit Ethylacetat und engt die organische Schicht ein, wobei man 35 g 2-(3-Bromphenoxyethyl)-benzoesäure erhält. F: 158 bis 159°C.

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,10 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 6,84-7,74 (m, 7H, aromatisch H); 6,16 (br s, 1H, CO<sub>2</sub>H); 5,49 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O)

15 Analyse: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>3</sub>:

Berechnet: C = 54,74 H = 3,61 Br = 26,02

Gefunden: C = 54,65 H = 3,61 Br = 26,08

## (c) 3-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on

20

Man erhitzt eine Suspension von 25 g (0,11 Mol) 2-(3-Bromphenoxyethyl)-benzoesäure in 100 ml Trifluoressigsäureanhydrid, welche 20 Tropfen des Bortrifluorid-Ether-Komplexes enthält, während 4 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Man gießt die Reaktionsmischung in Eiswasser und extrahiert mit Diethylether. Durch Einengen der Etherlösung unter vermindertem Druck und Chromatographieren des Rückstands über eine mit Kieselgel gefüllte Säule mit einer Hexan/Methylenchlorid-Mischung (70/30) erhält man 14 g des reinen Produkts. F: 110 bis 112°C.

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,10 (d, J = 9,1 Hz, 1H; H<sub>1</sub>); 7,90 (dd, J = 1,4, 7,6 Hz, 1H, H<sub>10</sub>); 7,57 (dt, J = 1,4, 7,4, 7,4 Hz, 1H, H<sub>8</sub>); 7,48 (dt, J = 1,4, 7,6, 7,6 Hz, 1H, H<sub>9</sub>); 7,36 (dd, J = 1,3, 7,3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>); 7,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7,24 (dd, J = 1,8, 9,1 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 5,18 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O).

Analyse: C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub>:

35 Berechnet: C = 58,16 H = 3,14 Br = 27,64

Gefunden: C = 58,13 H = 3,19 Br = 27,72

## (d) (E)/(Z)-3-(3-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethyl-propyl-amin

- 1 Man setzt 24,5 g (48,0 mMol) 3-(Dimethylamino)-propyltriphenylphosphoniumbromid-hydrobromid, 96 mMol n-Butyllithium in Hexan und 10 g (34,6 mMol) 3-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on in 580 ml trockenem Tetrahydrofuran nach der Verfahrensweise von Beispiel 6 um. In dieser Weise erhält man 6,0 g einer Mischung der Z/E-Isomeren der Bromamine (3/1). Die Umkristallisation der Hälfte der Mischung (3,0 g) aus Ethylacetat ergibt 1,45 g des Z-Isomeren mit einer stereochemischen Reinheit (bestimmt durch  $^1\text{H-NMR}$ ) von 93 %, welches in Form des Hydrochloridsalzes als weißer Feststoff vorliegt.
- 5
- 10 NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,23-7,31 (m, 4H, aromatisch H); 6,92-7,05 (m, 3H, aromatisch H); 5,91 (t, 1H, CH=, 7 % E-Isomeres); 5,60 (t, 1H, CH=, 93 % Z-Isomeres); 5,15 (sehr breit s, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ); 3,12 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,99 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 2,78 (s, 6H,  $\text{NMe}_2$ , 93 % Z-Isomeres); 2,71 (s, 6H,  $\text{NMe}_2$ , 3 % E-Isomeres).
- 15 Analyse:  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO} \cdot 1,0 \text{ HCl}$ :  
Berechnet: C = 57,81 H = 5,36 N = 3,55  
Gefunden: C = 57,62 H = 5,33 N = 3,54

### Beispiel 12

- 20 (E)/(Z)-3-(4-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin (Verbindung N)

(a) Methyl-2-(2-bromphenoxy-methyl)-benzoat

- 25 Man gibt 53 g (0,23 Mol) Methyl- $\alpha$ -brom-2-toluat zu einer Mischung von 40 g (0,23 Mol) 2-Bromphenol und 42 g (0,3 Mol) Kaliumcarbonat in 250 ml N,N-Dimethylformamid. Man rührt die Reaktionsmischung während 18 Stunden bei Raumtemperatur und erhitzt sie dann während 3,5 Stunden auf einem Dampfbad. Man gießt die Mischung in Eiswasser und sammelt die Feststoffe durch Filtration, wäscht sie mit Wasser und erhält das rohe Produkt. Man erhält 38 g einer analysenreinen Probe durch Umkristallisation aus einer Hexan/Ethylacetat-Mischung.
- 30

- 35 NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,58-8,05 (m, 8, aromatisch H); 5,48 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ); 3,80 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

Analyse:  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$ :  
Berechnet: C = 56,09 H = 4,08 Br = 24,88  
Gefunden: C = 56,12 H = 4,09 Br = 24,85

1

## (b) 2-(2-Bromphenoxyethyl)-benzoesäure

Man erhitzt 38 g Methyl-2-(2-bromphenoxyethyl)-benzoat während 3 Stunden in  
5 einer Mischung aus 100 ml einer 10%-igen wäßrigen Natriumhydroxidlösung und  
200 ml Methanol zum Sieden am Rückfluß. Man engt die Reaktionsmischung unter  
vermindertem Druck ein und gibt Wasser zu dem Rückstand. Die Mischung wird  
dann mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert, wonach man die ge-  
kühlte saure Lösung mit Ethylacetat extrahiert und durch Einengen der organischen  
10 Schicht 30 g 2-(2-Bromphenoxyethyl)-benzoesäure erhält. F: 175 bis 177°C.

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,79-8,02 (m, 8H, aromatisch H); 5,53 (s, 2H ArCH<sub>2</sub>O).

Analyse: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>3</sub>:

15 Berechnet: C = 54,74 H = 3,61 Br = 26,02

Gefunden: C = 54,64 H = 3,61 Br = 26,14

## (c) 4-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on

20 Man erhitzt eine Suspension von 18,8 g (0,06 Mol) 2-(2-Bromphenoxyethyl)-ben-  
zoesäure in 100 ml Trifluoressigsäureanhydrid, die 10 Tropfen des Bortrifluorid-Et-  
her-Komplexes enthält, während 4 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Man gießt die  
Mischung in Eiswasser und extrahiert mit Diethylether. Das Einengen der Etherlö-  
sung unter vermindertem Druck ergibt 9,2 g des reinen Produkts. F: 127 bis 130°C.

25

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,28-8,19 (m, 76H, aromatisch H); 6,99 (t, 1H, H<sub>2</sub>); 5,30 (s,  
2H, ArCH<sub>2</sub>O).

Analyse: C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub>:

30 Berechnet: C = 56,16 H = 3,14 Br = 27,64

Gefunden: C = 58,19 H = 3,18 Br = 27,68

(d) (E)/(Z)-3-(4-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethyl-  
propylamin-hydrochlorid

35

Man suspendiert 22,5 g (0,04 Mol) wasserfreies 3-(Dimethylamino)-propyltriphenyl-  
phosphoniumbromid-hydrobromid in 550 ml trockenem Tetrahydrofuran und gibt  
dann tropfenweise unter einer Stickstoffatmosphäre im Verlaufe von 30 Minuten bei  
0°C 55 ml einer 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan zu. Nach weiteren 10 Mi-  
nuten gibt man langsam 9,2 g (0,003 Mol) 4-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-

1 on in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran zu der dunkelroten Lösung und erhitzt die  
Reaktionsmischung während 18 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Dann gießt man  
die Reaktionsmischung in Eiswasser und extrahiert mit Ethylether. Man engt die  
Etherschicht unter vermindertem Druck ein und suspendiert den Rückstand in Was-  
5 ser, wonach man mit einer 6N Chlorwasserstoffsäure ansäuert. Man wäscht die wäß-  
rige saure Schicht mit Hexan und engt ein unter Erhalt eines harzartigen Rück-  
stands. Man chromatographiert das Material über eine mit Kieselgel gefüllte Säule  
mit einer Ethylacetat/Methanol-Mischung (8/2) und erhält 5,2 g des Produkts in  
Form einer Mischung der Z/E-Isomeren (etwa 95/5). F: >200°C (teilweise Zersetzung).

10

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,56 (dd, 1H, H<sub>3</sub>); 7,30-7,42 (m, 4H, aromatisch H); 7,20 (dd,  
1H, H<sub>1</sub>); 6,92 (t, 1H, H<sub>2</sub>); 5,72 (t, 1H, CH=); 5,32 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>O); 3,20 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2,68  
(m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,70 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5 % des (E)-Isomeren durch 6,08 (t, 1H, CH=) und  
2,64 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

15

Analyse: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrNO · HCl · 0,4 H<sub>2</sub>O

Berechnet: C = 56,78 H = 5,47 N = 3,48

Gefunden: C = 56,93 H = 5,30 N = 3,51

## 20 Beispiel 13

(E)/(Z)-1-[2-(4-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-ethyl]-pyrrolidin  
(Verbindung T)

25 Man setzt 20 g (45 mMol) wasserfreies 2-(N-Pyrrolidinyl)-ethyltriphenylphosphoni-  
umbromid, 45 mMol n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) und 10 g (35 mMol) 4-Brom-  
6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on nach der Verfahrensweise von Beispiel 6 in  
550 ml trockenem Tetrahydrofuran um. In dieser Weise erhält man eine Mischung  
der (Z)/(E)-Isomeren (60/40) in Form eines hellbraunen Öls.

30

NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,28-7,56 (m, 5H, aromatisch H); 7,15-7,26 (2 dd, 1H,  
H<sub>1</sub>); 6,88 (t, H<sub>3</sub> von 60 % Z); 6,84 (t, H<sub>3</sub> von 40 % E); 6,16 (t, CH= von 40 % E); 5,86 (t,  
CH= von 60 % Z); 5,30 (breit s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O); 2,28-2,54 (m, 6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 1,66 (m, 4H,  
2CH<sub>2</sub>).

35

Analyse: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>BrNO:

Berechnet: C = 64,87 H = 5,44 N = 3,78 Br = 21,58

Gefunden: C = 64,84 H = 5,46 N = 3,77 Br = 21,68

1

**Beispiel 14**

(E)/(Z)-3-(8-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropyl-  
amin (Verbindung V)

(a) 8-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on

Man setzt 8 g (85 mMol) Phenol und 11,7 g (85 mMol) Kaliumcarbonat in 150 ml Dimethylformamid nach der Verfahrensweise des Beispiels 11, Stufe (a), mit 20 g (65 mMol) Methyl-4-brom- $\alpha$ -brom-2-toluat um, gefolgt von der alkalischen Hydrolyse nach der Verfahrensweise des Beispiels 11, Stufe (b) unter Erhalt von 13 g der rohen 4-Brom-2-(phenoxy-methyl)-benzoesäure, welche ohne weitere Reinigung verwendet wird.

15

Man cyclisiert die 13 g (42 mMol) der rohen 4-Brom-2-(phenoxy-methyl)-benzoesäure nach der Verfahrensweise des Beispiels 11, Stufe (c) in 50 ml Trifluoressigsäureanhydrid, welcher 1 ml des Bortrifluorid-Ether-Komplexes enthält. Man sammelt den Feststoff durch Filtration und wäscht mit Wasser, wobei man 11,9 des tricyclischen Ketons erhält. F: 125 bis 126°C.

20

NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,17-8,30 (m, 1H,  $H_1$ ); 6,99-7,86 (m, 6H, aromatisch H); 5,14 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ).

25 Analyse:  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrO}_2$ :

Berechnet: C = 58,16 H = 3,14 Br = 27,64

Gefunden: C = 58,15 H = 3,17 Br = 27,73

(b) (E)/(Z)-3-(8-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin

30

Man setzt 24,5 g (48 mMol) wasserfreies 3-(Dimethylamino)-propyltriphenylphosphoniumbromid-hydrobromid, 96 mMol n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) und 10 g (34,6 mMol) 8-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on nach der Verfahrensweise des Beispiels 6 in 580 ml trockenem Tetrahydrofuran um. In dieser Weise erhält man eine Mischung der E/Z-Isomeren des Bromamins (1/3,5). Die Umkristallisation der Mischung aus Diethylether ergibt 0,17 g des Z-Isomeren und 1,8 einer Mischung der E/Z-Isomeren (1/4) (bestimmt durch HPLC-Chromatographie auf C18).

35

NMR-Spektrum (Z-Isomeres) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,38-7,44 (m, 2H,  $H_7$  und  $H_8$ ); 7,13-7,18 (m,

- 1 3H, aromatisch H); 6,84-6,93 (m, 2H, H<sub>2</sub> und H<sub>4</sub>); 5,70 (t, 1H, CH=); 5,15 (breit s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O); 2,55 (q, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,43 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>); 2,22 (s, 6H NMe<sub>2</sub>).

Analyse: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrNO:

- 5 Berechnet: C = 63,70 H = 5,63 N = 3,91  
Gefunden (Z-Isomeres): C = 63,85 H = 5,65 N = 3,92

### Beispiel 15

- 10 (E)/(Z)-3-(9-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin (Verbindung M)

Man setzt 35 g (69 mMol) wasserfreies 3-(Dimethylamino)-propyltriphenylphosphoniumbromid-hydrobromid, 100 mMol n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) und 20 g (69 mMol) 9-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on nach der Verfahrensweise des Beispiels 6 in 750 ml trockenem Tetrahydrofuran um. Die Umkristallisation der Mischung aus einer Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff-Mischung ergibt 6,7 g des Produkts (Z/E = 93/7) in Form des Hydrochloridsalzes. Schmelzbereich = 85 bis 88°C.

- 20 NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,94-7,46 (m, 7H, aromatisch); 6,04 (t, CH= von 7 % E); 5,64 (t, CH= von 93 % Z); 5,15 (breit s, 2H, CH<sub>2</sub>O); 3,07 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>); 2,75 (s, 6H, NMe<sub>2</sub>).

Analyse: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrNO · 2,0 HCl · 0,3 H<sub>2</sub>O:

- 25 Berechnet: C = 52,27 H = 5,22 N = 3,21  
Gefunden: C = 52,28 H = 5,23 N = 3,18

### Beispiel 16

- 30 (E)/(Z)-1-[3-(9-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]-pyrrolidin (Verbindung W)

Man setzt 40 g (0,08 Mol) wasserfreies 3-(N-Pyrrolidinyll)-propyltriphenylphosphoniumbromid-hydrobromid, 0,16 Mol n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) und 20 g (0,07 Mol) 9-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on nach der Verfahrensweise von Beispiel 6 in 900 ml trockenem Tetrahydrofuran um. In dieser Weise erhält man 8,15 g einer Mischung der Z/E-Isomeren (5/1) des 9-Brompyrrolidins, welches in das Hydrochloridsalz umgewandelt wird. Die Isomerenmischung wird mit heißem Ethylacetat gewaschen und ergibt 6,0 g des Produkts (Z/E = 93/7) in Form eines weißen Feststoffs. F: 214 bis 217°C.

- 1 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6,94-7,56 (m, 6H, aromatisch H); 6,86 (dd,  $H_4$  von 93 % Z); 6,14 (dd,  $H_4$  von 7 % E); 6,08 (t, CH= von 7 % E); 5,76 (t, CH= von 93 % Z); 5,20 (br s, 2H,  $ArCH_2O$ ); 1,90-3,32 (m, 12H,  $6CH_2$ ).
- 5 Analyse:  $C_{21}H_{22}BrNO \cdot 1,6 HCl$   
Berechnet: C = 56,98 H = 5,37 N = 3,16  
Gefunden: C = 56,89 H = 5,32 N = 3,05

**Beispiel 17**

10

(E)/(Z)-3-(2,9-Dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropyl-amin (Verbindungen AF und AE)

(a) Methyl-5-brom-2-(4-bromphenoxy-methyl)-benzoat

15

Zu einer Mischung aus 50 g (0,29 Mol) 4-Bromphenol und 14 g (0,36 Mol) Natriumhydrid in 500 ml Dimethylformamid gibt man 74 g (0,24 Mol) Methyl- $\alpha$ -5-dibrom-2-toluat. Man rührt die Reaktionsmischung während 18 Stunden bei 40°C, gießt sie dann in Eiswasser und gewinnt die Feststoffe durch Filtration, welche man mit Wasser wäscht unter Erhalt von 90 g des Produkts. Man erhält eine Analysenprobe durch Umkristallisation aus Ethylacetat. F: 101 bis 102°C.

20

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6,90-8,01 (m, 7H, aromatisch H); 5,35 (s, 2H,  $ArCH_2O$ ); 3,81 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ).

25

Analyse:  $C_{15}H_{12}Br_2O_3 \cdot 0,20$  Ethylacetat  
Berechnet: C = 45,43 H = 3,28 Br = 38,26  
Gefunden: C = 45,42 H = 3,10 Br = 38,61

30 (b) 5-Brom-2-(4-bromphenoxy-methyl)-benzoesäure

Man erhitzt 90 g (0,23 Mol) Methyl-5-brom-2-(4-bromphenoxy-methyl)-benzoat in einer Mischung aus 100 ml 10 %-iger Natriumhydroxid-Lösung und 200 ml Methanol während 3 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Man engt die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck ein, gibt Wasser zu dem Rückstand und säuert die Mischung mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure an. Es fallen 80 g eines Feststoffs aus, der in Form des Säureprodukts gewonnen wird. F: 214 bis 215°C.

35

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6,76-8,01 (m, 7H, aromatisch H); 5,38 (s, 2H,  $ArCH_2O$ ).

## 1 c) 2,9-Dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on

Man erhitzt eine Lösung von 100 g (0,26 Mol) 5-Brom-2-(4-bromphenoxy)methyl)-benzoesäure und 160 ml Trifluoressigsäureanhydrid in 1 Liter Methylenchlorid, welches 20 Tropfen des Bortrifluorid-Ether-Komplexes enthält, während 3 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Man gießt die Mischung in Eiswasser und extrahiert mit Diethylether. Durch Einengen der Etherlösung unter vermindertem Druck und Chromatographie des Rückstands über eine mit Kieselgel gefüllte Säule mit einer Hexan/Ethylacetat-Mischung (9/1) erhält man 45 g des Ketons. F: 193 bis 194°C.

10

NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,12 (d, J = 2,7 Hz, 1H, H<sub>10</sub>); 7,27-7,91 (m, 4H, aromatisch H); 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 5,32 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O).

Analyse: C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

15 Berechnet: C = 45,69 H = 2,19 Br = 43,42

Gefunden: C = 45,49 H = 2,22 Br = 43,27

(d) (E)/(Z)-3-(2,9-Dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-N,N-dimethylpropylamin

20

Man setzt 27 g (0,05 Mol) wasserfreies 3-(Dimethylamino)-propytriphenylphosphoniumbromid-hydrobromid, 0,1 Mol n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) und 15 g (0,04 Mol)

2,9-Dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on nach der Verfahrensweise von Beispiel 6 in 650 ml trockenem Tetrahydrofuran um. In dieser Weise erhält man eine Mischung der (E)/(Z)-Isomeren des Dibromamins. Durch Trennen dieser Mischung über eine mit Kieselgel gefüllte Säule (Waters Associates - Prep 50) mit einer Ethylacetat/Methanol-Mischung (9/1) ergibt 5,4 g des Z-Isomeren; F: 87 bis 88°C. NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,31-7,54 (m, 5H, aromatisch H); 6,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 5,77 (t, 1H, CH=); 5,15 (br s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O); 2,40 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,10 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); und eine Z/E-Isomerenmischung (30/70), welche durch Zugabe eines Äquivalents Chlorwasserstoffsäure in das Hydrochloridsalz überführt wird (0,18 g); F: 113 bis 115°C. NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,28-7,78 (m, 5H, aromatisch H); 6,82 (d, J = 8,8 Hz, H<sub>4</sub> von 30 % Z); 6,71 (d, J = 8,8 Hz, H<sub>4</sub> von 70 % E); 6,04 (t, CH= von 70 % E); 5,76 (t, CH= von 30 % Z); 4,90-5,50 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>O); 2,30-3,19 (m, 10H, 2CH<sub>2</sub> und N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

35

Analyse: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>2</sub>NO:

Berechnet: C = 52,20 H = 4,28 N = 3,20 Br = 36,55

Gefunden (Z-Isomeres): C = 52,40 H = 4,40 N = 3,29 Br = 36,39

- 1   Analyse:                    $C_{19}H_{19}Br_2NO \cdot HCl$ :  
     Berechnet:               C = 48,18   H = 4,26   N = 2,96  
     Gefunden (Z/E = 30/70): C = 48,57   H = 4,66   N = 2,68

## 5   Beispiel 18

### (E)/(Z)-1-[3-(2,0-Dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-propyl]-pyrrolidin (Verbindungen AB und Y)

- 10   Man setzt 47 g (0,08 Mol) wasserfreies 3-(N-Pyrrolidinyll)-propyltriphenylphosphoniumbromid-hydrobromid, 0,20 Mol n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) und 25 g (0,07 Mol) 2,9-Dibrom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-on nach der Verfahrensweise des Beispiels 6 in 1 Liter trockenem Tetrahydrofuran um. Man chromatographiert das rohe Produkt über eine mit Kieselgel gefüllte Säule mit einer Ethylacetat/Ethanol-Mischung (9/5), wobei man 0,30 g des Z-Isomeren mit einer Reinheit von 98 %, F: 102 bis 103°C; NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,31-7,54 (m, 5H, aromatisch H); 6,79 (d, J = 7,8 Hz,  $H_4$  von 98 % Z); 6,67 (d, J = 7,8 Hz,  $H_4$  von 2 % E); 6,11 (t, CH= von 2 % E); 5,78 (t, CH= von 98 % Z); 2,34-2,56 (m, 8H,  $CH_2$  und  $3NHCH_2$ ); 1,63 (m, 4H,  $2CH_2$ ); und 0,18 g des Produkts in Form des E-Isomeren mit einer Reinheit von 90 %, F: 115 bis 116°C, NMR-Spektrum (DMSO)  $\delta$ : 7,71-7,68 (m, 5H, aromatisch H); 6,80 (d, J = 7,8 Hz,  $H_4$  von 10 % Z); 6,70 (d, J = 7,8 Hz,  $H_4$  von 90 % E); 6,10 (t, CH= von 90 % E); 5,81 (t, CH= von 10 % Z); 2,26-2,40 (m, 8H,  $CH_2$  und  $3NCH_2$ ); 1,60 (m, 4H,  $2CH_2$ ) erhält.
- 15  
20

Analyse:  $C_{21}H_{21}Br_2NO$ :

- 25   Berechnet:               C = 54,45   H = 34,57   N = 3,02   Br = 34,50  
     Gefunden (Z/E = 98/2): C = 54,51   H = 4,59   N = 3,01   Br = 34,45  
     Gefunden (Z/E = 10/90): C = 54,51   H = 4,57   N = 3,04   Br = 34,40

## Beispiel 19

30

### (Z)-1-[2-(6,11-Dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-ethyl]-pyrrolidin (Verbindung R)

- Man gibt 3 ml einer Lösung von n-Butyllithium in Hexan (1,6 M) tropfenweise bei -70°C und unter einer Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung von 1,5 g reinem (Z)-1-[2-(2-Brom-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin-11-yliden)-ethyl]-pyrrolidin in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran. Nachdem man die gelblich-orange Lösung während 10 Minuten bei -70°C gerührt hat, leitet man gasförmiges Kohlendioxid durch die Reaktionsmischung unter Erhalt einer hellgelben Lösung. Man läßt sich die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen und engt sie dann unter vermindertem Druck ein. Bei der HPLC-Chromatographie auf C18 lassen sich keine carbonylierten Pro-
- 35

1 dukte feststellen. Der schaumige Rückstand wird in Wasser suspendiert, worauf man die Feststoffe durch Filtration gewinnt. Der erhaltene Feststoff wird aus Wasser umkristallisiert und ergibt 0,08 g des von Brom befreiten Z-Isomeren. F: 203 bis 205°C.

5 NMR-Spektrum (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,30-7,40 (m, 4H, aromatisch H); 7,24-7,27 (m, 1H, aromatisch H); 6,90-7,07 (m, 3H, aromatisch H); 5,84 (t, 1H, CH=); 5,25 (breit s, 2H, ArCH<sub>2</sub>O); 4,19 (d, J = 6,5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>C=); 3,30 (m, 4H, 2NCH<sub>2</sub>); 2,04 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>).

Analyse: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO · 1,25 H<sub>2</sub>O:

10 Berechnet: C = 68,56 H = 7,05 N = 4,00

Gefunden: C = 68,62 H = 6,94 N = 3,98

### Beispiel 20

15 **1-(E)-3-(6-((E)-3-(1-Pyrrolidinyl)-1-(4-tolyl)-1-propenyl)-2-pyridyl)-acryloyl)-pyrrolidin**

Man löst 900 mg (2,58 mMol) Acrivastin in 20 ml Dichlormethan unter Stickstoff und kühlt in einem Eisbad. Dann gibt man 0,34 ml (4,7 mMol) Thionylchlorid zu und  
20 rührt die Reaktionsmischung während 30 Minuten unter Kühlen. Dann gibt man 1,30 ml (15,5 mMol) Pyrrolidin zu und erwärmt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur, rührt während 16 Stunden, wäscht die Reaktionslösung mit 23 ml-Portionen einer 1,0 M wässrigen Natriumhydroxidlösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man reinigt das rohe Produkt durch  
25 Chromatographie über Kieselgel mit einer 0-1 % Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel. Das gereinigte Produkt fällt in Form eines dunklen Öls an, welches nach der zweimaligen Umkristallisation aus Acetonitril 170 mg (16 %) beigefarbene Kristalle ergibt. F: 114,5 bis 116°C.

30 Analyse: C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O · 0,02 H<sub>2</sub>O:

Berechnet: C = 77,08 H = 7,81 N = 10,37

Gefunden: C = 77,14 H = 7,72 N = 10,44

35 NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, ppm feldabwärts gelegen von TMS): 1,77 (scharf, mult. 4H); 1,85-2,1 (mult., 4H); 2,40 (s, 3H); 2,53 (scharf, mult., 4H); 3,21 (d, 2H, J = 7); 3,55-3,75 (mult., 4H); 6,86 (d, 1H, J = 8); 7,05-7,25 (mult., 6H); 7,39 und 7,64 (ABq, 2H, J = 15); 7,49 (t, 1H, J = 7,5).

**1 Beispiel 21****(E)-Isopropyl-3-(6-(E)-3-(1-pyrrolidinyl-1-(4-tolyl)-1-propenyl)-2-pyridyl)-acrylat**

- 5 Man löst 1,01 g (2,90 mMol) Acrivastin in 50 ml Isopropylalkohol zusammen mit 0,67 g konzentrierter Schwefelsäure und erhitzt unter Stickstoff während 28 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Dann kühlt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur ab, verdünnt mit 50 ml Diethylether, wäscht mit zwei 30 ml-Portionen einer 1,0 M wäßrigen Natriumhydroxidlösung, gefolgt von einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Man zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und reinigt den Rückstand chromatographisch über Kieselgel mit 0-1 % Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel und erhält 0,37 g eines dunklen Öls, welches beim Kühlen kristallisiert. Das Produkt wird aus Acetonitril umkristallisiert und ergibt 220 mg (19 %) beige-farbene Kristalle. F: 88 bis 89°C.

15

Analyse:  $C_{25}H_{30}N_2O_2$ :

Berechnet: C = 76,89 H = 7,74 N = 7,17

Gefunden: C = 76,72 H = 7,81 N = 7,08

- 20 NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ , 200 MHz, ppm feldabwärts gelegen von TMS): 1,32 (d, 6H, J = 6,2); 1,78 (scharf, mult., 4H); 2,40 (s, 3H); 2,55 (scharf, mult., 4H); 3,21 (d, 2H, J = 7,0); 5,15 (septet, 1H, J = 6,2); 6,82 (d, 1H, J = 7,2); 7,02 (d, 1H, J = 15,6); 7,09 (d, 2H, J = 8); 7,15-7,25 (mult., 4H); 7,50 (t, 1H, J = 7,8); 7,65 (d, 1H, J = 15,6).

**25 Beispiel 22****(E)-Butyl-3-(6-(E)-3-(1-pyrrolidinyl-1-(4-tolyl)-1-propenyl)-2-pyridyl)-acrylat**

- Man löst 2,00 g (5,74 mMol) Acrivastin in 200 ml n-Butanol mit 0,63 g konzentrierter Schwefelsäure und erhitzt unter Stickstoff während 72 Stunden zum Sieden am Rückfluß. Dann kühlt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur ab, neutralisiert durch Zugabe einer gesättigten wäßrigen Natriumbicarbonatlösung, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und verdünnt den Rückstand mit 50 ml Diethylether. Man wäscht mit 30 ml Wasser und dann mit einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Man zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und reinigt den Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel mit 0-1 % Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel und erhält ein dunkles Öl. Man bildet das Hydrochloridsalz durch Auflösen des Öls in Ethanol und Zugabe einer 0,2M ethanolischen Chlorwasserstoffsäurelösung bis zu einem pH-Wert von 4,5. Durch Zugabe von Diethylether und Abkühlen der Lösung erhält man 0,380 g (15 %) hell-

1 braune Kristalle. F: 119,5 bis 121°C.

Analyse:  $C_{26}H_{32}N_2O \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$

Berechnet: C = 70,10 H = 7,58 N = 6,29 Cl = 7,96

5 Gefunden: C = 70,12 H = 7,60 N = 6,39 Cl = 7,89

NMR-Spektrum (Aminform,  $CDCl_3$ , 200 MHz, ppm feldabwärts gelegen von TMS):  
0,97 (t, 3H, J = 7); 1,45 (sextet, 2H, J = 7); 1,77 (breit, s, (4H) über Quintett (2H, J = 7));  
2,40 (s, 3H); 2,52 (breit, s, 4H); 3,19 (d, 2H, J = 7); 4,22 (t, 2H, J = 7); 6,82 (d, 1H, J = 8);  
10 7,04 (d, 1H, J = 15,6); 7,08 (d, 2H, J = 8); 7,15-7,25 (mult., 4H); 7,50 (t, 1H, J = 8); 7,66 (d,  
1H, J = 15,6).

### Beispiel 23

#### 15 **In vitro-Cytotoxizität von potenzierenden Wirkstoffen in Eierstockstellen des chinesischen Hamsters**

Bei dieser Untersuchung werden Gewebekulturzellen der Eierstöcke chinesischer Hamster (CHO), eingesetzt, die von Dr. Vi Ling vom Princess Margaret Hospital, Toronto, Kanada, erhalten worden sind. Man bringt die Mutterzelllinie (AuxB1) und eine gegen eine Vielzahl von Wirkstoffen resistente Zelllinie (C5S32) mit einer verstärkten Form des MDR-Trennmittelwirkstoff-Transportproteins in einer Menge von 250 bzw. 500 Zellen in der minimalen Menge essentiellen Mediums, Typ Alpha, 10 %iges Kalbsfötenserum pro Näpfchen in die Näpfchen von Mikrotiterkulturplatten mit 96 Näpfchen ein und inkubiert während 48 Stunden in einer Mischung aus 95 % Sauerstoff und 5 % Kohlendioxid. Nach Ablauf dieser Zeit ändert man das Medium und behandelt die Hälfte der Kultur mit Actinomycin D (Act D) (0,01 M für die AuxB1-Zellen und 0,5 M für die C5S32-Zellen). Die C5S32-Zellen sind im Vergleich zu der mütterlichen AuxB1-Zelllinie etwa 200-mal resistenter gegenüber Actinomycin D.  
30 Neben Act D behandelt man einige der Kulturen auch mit einer Dosis des potenzierenden Mittels in einer Menge von 1 und 10 M. In dieser Weise werden bei jeder Übersichtsuntersuchung vier Bedingungen geprüft: Die unbehandelten Zellen lediglich in dem Medium, Zellen, die lediglich mit Act D behandelt worden sind, Zellen, die mit dem potenzierenden Mittel allein inkubiert worden sind und Zellen, die mit einer  
35 Kombination aus Act D und dem potenzierenden Mittel inkubiert worden sind. Sowohl die mütterlichen Zellen als auch die MDR-Zelllinien werden unter diesen vier Bedingungen gleichzeitig behandelt. Die unten angegebenen Ergebnisse beziehen sich auf die durchschnittliche Absorption von acht Wiederholungsproben. Die Inkubation mit Act D und dem zu untersuchenden Wirkstoff wird während weiterer 96 Stunden fortgesetzt, wonach 0,5 mg/ml MTT-Farbstoff zu den Kulturen zugesetzt wird

1 und man während weiterer 3 Stunden inkubiert. Die Zellen werden dann durch Zugabe von Dimethylsulfoxid flüssig gemacht, wonach man die Absorption bei 570 nm bestimmt. Die Absorption ist direkt proportional zu der Anzahl der überlebenden Zellen in den Näpfchen der Kultursplatte.

5

In der nachfolgenden Tabelle 1 ist die Absorption normalisiert, so daß die Cytotoxizität des potenzierenden Mittels bewertet werden kann. Die nichtbehandelten Kulturen erhalten einen Wert von 1,00, während die Kulturen, welche 1 M bzw. 10 M des potenzierenden Mittels erhalten, als Bruchteil dieses Werts angegeben sind. Zur Bewertung der Verbindungen bezüglich eines Synergismus mit Actinomycin D werden den Absorptionswerten der Kulturen, die lediglich mit Act D behandelt worden sind, eine Bewertungsziffer von 1,00 zugeordnet, während Kulturen, die mit der Kombination aus Act D und dem potenzierenden Mittel behandelt worden sind, als Bruchteil dieses Kontrollwerts angegeben sind. In den meisten Untersuchungen ergibt diese Konzentration von Act D eine Verminderung der Anzahl der Zellen um 10 bis 20 % unter den Wert der völlig unbehandelten Kulturen.

10

15

20

25

30

35

TABELLE 1

In vitro-Cytotoxizität der potenzierenden Mittel in den Eierstockzellen von chinesischen Hamstern

| 5  |                    |                |        | Relative Absorption      |        |
|----|--------------------|----------------|--------|--------------------------|--------|
|    |                    | Wildtyp Aux B1 |        | wirkstoffresistent C5S32 |        |
|    |                    | - Act D        | +Act D | -Act D                   | +Act D |
| 10 | Unbehandelte Zell- |                |        |                          |        |
|    | kultur             | 1,0            | 1,0    | 1,0                      | 1,0    |
|    | Untersuchte        |                |        |                          |        |
|    | Verbindung:        | Dosis          |        |                          |        |
| 15 | (A)                | 1 M            | 0,90   | 0,77                     | 0,96   |
|    |                    | 10 M           | 0,69   | 0,47                     | 0,41   |
|    | (B)                | 1 M            | 1,00   | 1,00                     | 1,00   |
|    |                    | 10 M           | 1,00   | 0,86                     | 0,86   |
| 20 | (C)                | 1 M            | 0,91   | 0,52                     | 0,30   |
|    |                    | 10 M           | 0,73   | 0,04                     | 0,05   |
|    | (D)                | 1 M            | 0,78   | 0,61                     | 1,00   |
|    |                    | 10 M           | 0,79   | 0,50                     | 1,00   |
| 25 | (E)                | 1 M            | 0,74   | 0,67                     | 0,90   |
|    |                    | 10 M           | 0,65   | 0,37                     | 0,76   |
|    | (F)                | 1 M            | 0,93   | 0,82                     | 0,61   |
|    |                    | 10 M           | 0,96   | 0,52                     | 0,15   |
| 30 | (G)                | 1 M            | 0,97   | 0,48                     | 0,56   |
|    |                    | 10 M           | 0,96   | 0,18                     | 0,27   |
|    | (J)                | 1 M            | 0,92   | 0,63                     | 0,77   |
|    |                    | 10 M           | 0,93   | 0,29                     | 0,52   |
| 35 | (K)                | 1 M            | 1,00   | 1,00                     | 0,85   |
|    |                    | 10 M           | 1,00   | 0,99                     | 0,42   |
|    | (L)                | 1 M            | 0,98   | 1,00                     | 0,83   |
|    |                    | 10 M           | 0,87   | 0,62                     | 0,55   |
|    | (M)                | 1 M            | 1,00   | 0,92                     | 1,00   |
|    |                    | 10 M           | 0,92   | 0,95                     | 1,00   |
|    | (N)                | 1 M            | 1,00   | 1,00                     | 0,89   |
|    |                    | 10 M           | 1,00   | 0,99                     | 0,34   |
|    | (O)                | 1 M            | 1,00   | 1,00                     | 0,85   |
|    |                    | 10 M           | 1,00   | 0,98                     | 0,48   |

|    |      |      |      |      |      |      |
|----|------|------|------|------|------|------|
| 1  | (P)  | 1 M  | 1.00 | 0.96 | 0.82 | 0.68 |
|    |      | 10 M | 0.88 | 0.64 | 0.28 | 0.19 |
| 5  | (Q)  | 1 M  | 1.00 | 1.00 | 0.54 | 0.47 |
|    |      | 10 M | 1.00 | 0.65 | 0.15 | 0.10 |
| 10 | (R)  | 1 M  | 1.00 | 1.00 | 0.82 | 0.95 |
|    |      | 10 M | 0.94 | 0.92 | 0.53 | 0.51 |
| 15 | (S)  | 1 M  | 0.90 | 0.89 | 0.95 | 0.77 |
|    |      | 10 M | 0.92 | 0.21 | 1.00 | 0.36 |
| 20 | (T)  | 1 M  | 1.00 | 0.90 | 0.80 | 0.66 |
|    |      | 10 M | 1.00 | 0.83 | 0.29 | 0.12 |
| 25 | (U)  | 1 M  | 0.83 | 0.82 | 1.00 | 0.79 |
|    |      | 10 M | 0.87 | 0.03 | 1.00 | 0.28 |
| 30 | (V)  | 1 M  | 0.83 | 0.88 | 0.92 | 0.85 |
|    |      | 10 M | 0.81 | 0.60 | 0.99 | 0.42 |
| 35 | (W)  | 1 M  | 0.79 | 0.88 | 0.86 | 0.83 |
|    |      | 10 M | 0.84 | 0.47 | 1.00 | 0.35 |
| 40 | (X)  | 1 M  | 0.86 | 0.85 | 1.00 | 0.85 |
|    |      | 10 M | 0.83 | 0.46 | 0.80 | 0.33 |
| 45 | (Y)  | 1 M  | 1.00 | 1.00 | 0.48 | 0.58 |
|    |      | 10 M | 0.93 | 0.90 | 0.35 | 0.38 |
| 50 | (Z)  | 1 M  | 1.00 | 1.00 | 0.61 | 0.70 |
|    |      | 10 M | 1.00 | 1.00 | 0.31 | 0.38 |
| 55 | (AA) | 1 M  | 0.97 | 1.00 | 0.53 | 0.69 |
|    |      | 10 M | 0.93 | 1.00 | 0.33 | 0.37 |
| 60 | (AB) | 1 M  | 0.99 | 1.00 | 0.50 | 0.52 |
|    |      | 10 M | 0.95 | 0.93 | 0.11 | 0.11 |
| 65 | (AC) | 1 M  | 0.91 | 0.99 | 1.00 | 0.94 |
|    |      | 10 M | 0.88 | 0.64 | 1.00 | 0.58 |
| 70 | (AD) | 1 M  | 1.00 | 0.95 | 1.00 | 1.00 |
|    |      | 10 M | 1.00 | 0.70 | 1.00 | 0.53 |
| 75 | (AE) | 1 M  | 0.84 | 0.78 | 0.94 | 0.93 |
|    |      | 10 M | 0.79 | 0.53 | 0.74 | 0.24 |
| 80 | (AF) | 1 M  | 0.86 | 0.85 | 0.91 | 0.87 |
|    |      | 10 M | 0.77 | 0.53 | 0.75 | 0.20 |

1

|      |      |      |      |      |      |
|------|------|------|------|------|------|
| (AG) | 1 M  | 1,00 | 0,85 | 0,98 | 0,86 |
|      | 10 M | 1,00 | 0,81 | 0,55 | 0,48 |
| (AH) | 1 M  | 1,00 | 0,64 | 0,68 | 1,00 |
|      | 10 M | 0,41 | 0,05 | 0,28 | 0,13 |
| (AI) | 1 M  | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
|      | 10 M | 1,00 | 1,00 | 0,91 | 0,56 |

5

# 10 Beispiel 24

## In vitro-Cytotoxizität der potenzierenden Mittel in menschlichen KB-Epidermoidkarzinomzellen

- 15 Die Verfahrensweise zur Bewertung der Cytotoxizität der potenzierenden Mittel mit menschlichen KB-Epidermoidkarzinomzellen entspricht im wesentlichen der Untersuchungsmethode, die oben für die Eierstockzellen des chinesischen Hamsters beschrieben worden ist. Kurz gesagt, gibt man KB-3-1-Zellen (wt) und KB-V-1-Zellen (mdr) in einer Menge von 500 Zellen pro Nöpfchen in die Nöpfchen einer 96 Nöpfchen
- 20 aufweisenden Kulturplatte, und zwar in einem modifizierten Eaglemedium nach Dulbecco, welches mit 10 % Kalbsfötenserum ergänzt worden ist. Nach einer Inkubation während 48 Stunden bei 37°C wechselt man die Medien aus und behandelt die Zellen mit Actinomycin D in einer Menge von 0,1 nM (3-1) bzw. 20 nM (V-1). Das zu untersuchende potenzierende Mittel wird in die Hälfte der un-
- 25 und die Hälfte der mit Act D behandelten Kulturen eingebracht, und zwar in einer Dosis von 1 M bzw. 10 M. Nach einer weiteren Inkubation während 96 Stunden bei 37°C gibt man 0,5 mg/ml des MTT-1 arbstoffs zu, inkubiert die Zellen während 3 Stunden, löst die Zellen in Dimethylsulfoxid und bestimmt die Absorption bei 570 nm. Die hierbei erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 2 angegeben.

30

35

TABELLE 2

In vitro-Cytotoxizität der potenzierenden Mittel in menschlichen  
KB-Epidermoidkarzinomzellen

|                    |       | Relative Absorption |        |                              |        |
|--------------------|-------|---------------------|--------|------------------------------|--------|
|                    |       | Wildtyp KB 3-1      |        | wirkstoffresistent<br>KB V-1 |        |
|                    |       | - Act D             | +Act D | -Act D                       | +Act D |
| Unbehandelte Zell- |       |                     |        |                              |        |
| kultur             |       | 1,0                 | 1,0    | 1,0                          | 1,0    |
| Untersuchte        |       |                     |        |                              |        |
| Verbindung:        | Dosis |                     |        |                              |        |
| (A)                | 1 M   | 0,93                | 0,92   | 0,70                         | 0,98   |
|                    | 10 M  | 0,77                | 0,70   | 0,33                         | 0,01   |
| (B)                | 1 M   | 1,00                | 1,00   | 0,86                         | 0,99   |
|                    | 10 M  | 0,92                | 0,89   | 0,59                         | 0,11   |
| (C)                | 1 M   | 0,97                | 0,97   | 0,91                         | 0,91   |
|                    | 10 M  | 0,40                | 0,46   | 0,12                         | 0,01   |
| (D)                | 1 M   | 0,84                | 0,97   | 0,83                         | 0,95   |
|                    | 10 M  | 0,78                | 0,88   | 0,80                         | 0,41   |
| (E)                | 1 M   | 0,76                | 0,94   | 0,75                         | 0,85   |
|                    | 10 M  | 0,60                | 0,80   | 0,38                         | 0,14   |
| (F)                | 1 M   | 0,98                | 0,97   | 0,84                         | 1,00   |
|                    | 10 M  | 0,76                | 0,80   | 0,47                         | 0,16   |
| (G)                | 1 M   | 1,00                | 1,00   | 0,75                         | 0,83   |
|                    | 10 M  | 0,84                | 0,68   | 0,54                         | 0,01   |
| (J)                | 1 M   | 0,58                | 0,55   | 0,36                         | 0,48   |
|                    | 10 M  | 0,37                | 0,45   | 0,14                         | 0,04   |
| (K)                | 1 M   | 0,99                | 0,88   | 1,00                         | 0,99   |
|                    | 10 M  | 0,98                | 1,00   | 0,75                         | 0,21   |
| (L)                | 1 M   | 1,00                | 1,00   | 1,00                         | 1,00   |
|                    | 10 M  | 0,83                | 0,91   | 0,44                         | 0,01   |
| (M)                | 1 M   | 1,00                | 0,78   | 1,00                         | 0,97   |
|                    | 10 M  | 1,00                | 0,75   | 0,34                         | 0,36   |
| (N)                | 1 M   | 0,88                | 0,86   | 0,75                         | 0,78   |
|                    | 10 M  | 0,51                | 0,65   | 0,36                         | 0,01   |

|    |      |      |      |      |      |      |
|----|------|------|------|------|------|------|
| 1  | (O)  | 1 M  | 0,89 | 0,85 | 0,88 | 0,74 |
|    |      | 10 M | 0,89 | 0,77 | 0,45 | 0,01 |
|    | (P)  | 1 M  | 0,84 | 0,86 | 0,80 | 0,77 |
| 5  |      | 10 M | 0,78 | 0,68 | 0,59 | 0,12 |
|    | (Q)  | 1 M  | 0,87 | 0,80 | 0,86 | 0,91 |
|    |      | 10 M | 0,74 | 0,87 | 0,70 | 0,35 |
|    | (S)  | 1 M  | 0,99 | 0,99 | 0,98 | 0,95 |
|    |      | 10 M | 0,30 | 0,40 | 0,34 | 0,04 |
| 10 | (T)  | 1 M  | 0,89 | 0,85 | 0,88 | 0,74 |
|    |      | 10 M | 0,80 | 0,77 | 0,45 | 0,01 |
|    | (U)  | 1 M  | 0,85 | 0,77 | 0,86 | 0,88 |
|    |      | 10 M | 1,00 | 0,03 | 0,08 | 0,13 |
|    | (V)  | 1 M  | 1,00 | 1,00 | 0,98 | 1,00 |
| 15 |      | 10 M | 0,97 | 0,94 | 0,51 | 0,23 |
|    | (W)  | 1 M  | 1,00 | 1,00 | 0,95 | 1,00 |
|    |      | 10 M | 0,96 | 1,00 | 0,65 | 0,31 |
|    | (Y)  | 1 M  | 0,79 | 0,81 | 0,74 | 0,78 |
|    |      | 10 M | 0,64 | 0,73 | 0,07 | 0,06 |
| 20 | (Z)  | 1 M  | 0,65 | 0,72 | 0,73 | 0,72 |
|    |      | 10 M | 0,65 | 0,71 | 0,52 | 0,58 |
|    | (AA) | 1 M  | 0,92 | 0,91 | 0,86 | 0,83 |
|    |      | 10 M | 0,77 | 0,78 | 0,80 | 0,65 |
|    | (AB) | 1 M  | 0,78 | 0,84 | 0,87 | 0,90 |
| 25 |      | 10 M | 0,36 | 0,34 | 0,06 | 0,02 |
|    | (AC) | 1 M  | 0,77 | 0,79 | 0,89 | 0,84 |
|    |      | 10 M | 0,67 | 0,72 | 0,72 | 0,48 |
|    | (AD) | 1 M  | 0,86 | 0,90 | 0,96 | 0,92 |
|    |      | 10 M | 0,81 | 0,83 | 0,84 | 0,64 |
| 30 | (AH) | 1 M  | 1,00 | 0,96 | 0,70 | 0,85 |
|    |      | 10 M | 0,99 | 0,97 | 0,73 | 0,80 |
|    | (AI) | 1 M  | 0,97 | 0,89 | 0,77 | 0,85 |
|    |      | 10 M | 0,86 | 0,92 | 0,56 | 0,80 |
| 35 |      |      |      |      |      |      |

- 1 Die folgenden Beispiele verdeutlichen pharmazeutische Zubereitungen, welche als Wirkstoff eine Verbindung der allgemeinen Formeln (IVa) oder (IVb) enthalten und die zur Behandlung von allergischen Zuständen geeignet sind. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die als potenzierende Mittel für Antitumorwirkstoffe verwendet werden können, können in ähnlicher Weise formuliert werden unter Anwendung geeigneter Dosierungen, die oben bereits beschrieben worden sind.

### Parenterale Präparate

|    |                             |                          |
|----|-----------------------------|--------------------------|
| 10 | <b>Bestandteil</b>          | <b>Menge pro Ampulle</b> |
|    | Wirkstoff                   | 1,0 mg                   |
|    | Wasser für Injektionszwecke | 1,0 ml                   |

- Man löst den feinvermahlenden Wirkstoff in Wasser für Injektionszwecke, filtriert  
15 die Lösung und sterilisiert sie durch Behandeln im Autoklaven.

### (B) Sirup

|    |                    |                     |
|----|--------------------|---------------------|
|    | <b>Bestandteil</b> | <b>Menge pro ml</b> |
| 20 | Wirkstoff          | 1,0 mg              |
|    | Ethanol            | 0,3 mg              |
|    | Saccharose         | 2,0 mg              |
|    | Methylparaben      | 0,5 mg              |
|    | Natriumbenzoat     | 0,5 mg              |
| 25 | Kirscharoma        | soweit erforderlich |
|    | Farbstoff          | soweit erforderlich |
|    | Wasser             | ad 5,0 ml           |

- Man vereinigt Ethanol, Saccharose, Natriumbenzoat, Methylparaben und den Aromastoff in 70 % der Gesamtmenge des Wassers. Man löst den Farbstoff und den Wirkstoff in dem verbliebenen Wasser, vermischt die beiden Lösungen und klärt sie durch Filtration.
- 30

### (C) Tabletten

|    |                              |                           |
|----|------------------------------|---------------------------|
| 35 | <b>Bestandteil</b>           | <b>Menge pro Tablette</b> |
|    | Wirkstoff                    | 1,0 mg                    |
|    | Lactose                      | 110,0 mg                  |
|    | Prägelatinisierte Maisstärke | 2,5 mg                    |
|    | Kartoffelstärke              | 12,0 mg                   |
|    | Magnesiumstearat             | 0,5 mg                    |

- 1 Man vermahlt den Wirkstoff fein und vermischt ihn innig mit den pulverförmigen Bestandteilen Lactose, Maisstärke, Kartoffelstärke und Magnesiumstearat. Die Mischung wird dann verpreßt unter Bildung einer Tablette mit einem Gewicht von 126 mg.

5

**(D) Kapseln**

|    | <b>Bestandteile</b> | <b>Menge pro Kapsel</b> |
|----|---------------------|-------------------------|
|    | Wirkstoff           | 1,0 mg                  |
| 10 | Lactose             | 440,0 mg                |
|    | Magnesiumstearat    | 5,0 mg                  |

Man vermischt den feinvermahlenen Wirkstoff mit den pulverförmigen Bestandteilen Lactose und Magnesiumstearat und verpackt die Mischung in Gelatinekapseln.

15

**(E) Nasenspray**

|    | <b>Bestandteil</b>   | <b>Menge pro 100,0 ml</b> |
|----|----------------------|---------------------------|
|    | Wirkstoff            | 1 g                       |
| 20 | Natriumchlorid       | 0,8 g                     |
|    | Konservierungsmittel | 0,5 g                     |
|    | Gereinigtes Wasser   | ad 100,0 ml               |

- 25 Man löst das Konservierungsmittel in warmem gereinigtem Wasser und nach dem Abkühlen auf 25 bis 30°C gibt man Natriumchlorid und den Wirkstoff zu. Man stellt den pH-Wert auf 5,5 bis 6,5 ein und gibt gereinigtes Wasser zu, um das Endvolumen auf 100,0 ml zu bringen.

30

35