

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT

(12) Ausschließungspatent

(11) **DD 284 677 A5**



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

5(51) C 07 D 241/28
A 61 K 31/495

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 316 057 1	(22)	25.05.88	(44)	21.11.90
(31)	8712365 8804983	(32)	26.05.87 02.03.88	(33)	GB

(71)	siehe (73)
(72)	Schwartz, John A., US
(73)	ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware, US
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) **Verfahren zur Herstellung von Aminomethylphenolpyrazinen**

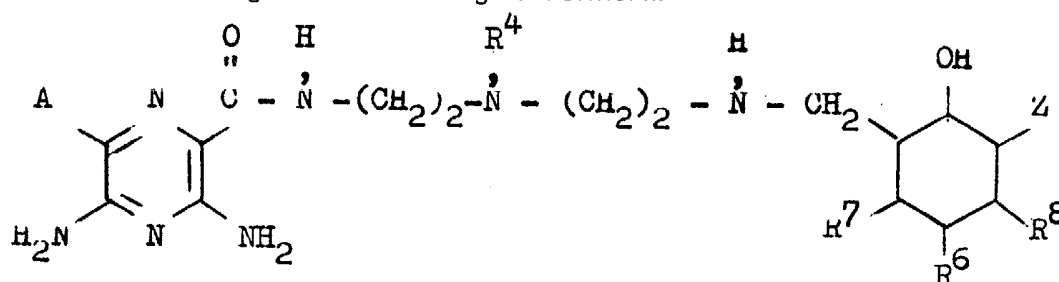
(55) Aminomethylphenolpyrazine; Verfahren; Herstellung; eukaliämische Diuretika; Hypertonie
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III, wobei, wenn ein Salz gewünscht wird, eine Verbindung der Formel III mit einer Säure zur Reaktion gebracht wird, so daß ein für physiologische Zwecke einsetzbares Anion entsteht. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen besitzen eukaliämische diuretische Eigenschaften, sie können beispielsweise bei der Behandlung von Hypertonie eingesetzt werden.

ISSN 0433-6461

18 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel III



wobei folgendes gilt:

R⁴ wurde aus einer aus Wasserstoff und (1-5C)-Alkyl bestehenden Gruppe ausgewählt.

R⁶ wurde aus einer aus Brom, Jod und t-Butyl bestehenden Gruppe ausgewählt.

R⁷ ist Chlor, Wasserstoff, (1-5C)-Alkyl oder (1-3C)-Alkyl (auch unter der Bezeichnung (1-3C)-Alkoxy bekannt).

R⁸ ist Wasserstoff, (1-5C)-Alkyl oder (1-3C)-Alkyläther, vorausgesetzt, daß, wenn R⁶ Brom oder Jod enthält, sowohl R⁷ als auch R⁸, oder nur eines von beiden, (1-3C)-Alkyläther ist, und wenn R⁷ Chlor enthält, R⁶ t-Butyl und R⁸ Wasserstoff ist.

A wurde aus einer aus Chlor- und Bromverbindungen bestehenden Gruppe ausgewählt.

Z wurde aus einer aus Chlor-, Brom- und Jodverbindungen, Trifluormethyl, SO₂CH₃ und SO₂NR¹⁰R¹¹ bestehenden Gruppe ausgewählt, wobei R¹⁰ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander aus einer aus Wasserstoff und (1-5C)-Alkyl bestehenden Gruppe ausgewählt wurden, und aus den für pharmazeutische Zwecke zugelassenen Salzen dieser Stoffe, **dadurch gekennzeichnet**, daß folgende Reaktionen durchgeführt werden:

(A) Reduzierendes Alkylieren eines Pyrazinamidoamins der Formel VIII (im folgenden dargestellt) mit einem Salizylaldehyd der Formel XI (im folgenden dargestellt);

oder

(B) Alkylieren eines Pyrazinamidoamins der Formel VIII mit einem Benzylhalogenid der Formel XIV (im folgenden dargestellt);

oder

(C) Reaktion eines Pyrazinamidoamins der Formel VIII (im folgenden dargestellt) mit einem Phenol der Formel XV (im folgenden dargestellt) und Formalinlösung;

oder

(D) Reaktion eines benzylichen Triamins der Formel XVI (im folgenden dargestellt) mit einem Pyrazinoylimidazol der Formel V (im folgenden dargestellt);

oder

(E) Halogenisierung eines Aminomethylphenolpyrazins, das einer Verbindung nach Formel III entspricht, aber mit Z = Wasserstoff;

oder

(F) Dealkylieren eines ausgewählten Q-Alkylaminomethylphenolpyrazinderivats der Formel XVIII (im folgenden dargestellt) mit einem dealkylierenden Stoff in einem Lösungsmittel,

wobei, wenn ein Salz gewünscht wird, eine Verbindung der Formel III mit einer Säure zur Reaktion gebracht wird, so daß ein für physiologische Zwecke einsetzbares Anion entsteht.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung hergestellt wird, bei der R⁴ Wasserstoff oder (1-3C)-Alkyl ist, R⁶ eine Bromverbindung oder t-Butyl ist, R⁷ Wasserstoff oder eine Methoxylverbindung ist, R⁸ Wasserstoff oder eine Methoxylverbindung ist, A eine Chlor- oder Bromverbindung ist, Z eine Bromverbindung oder SO₂CH₃ ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung hergestellt wird, bei der R⁴ Wasserstoff oder Methyl ist, R⁶ t-Butyl ist, A eine Chlorverbindung ist und Z eine Bromverbindung ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung hergestellt wird, ausgewählt aus:

(a) 3,5-Diamino-N-[2-[[2-[[[3-bromo-5-(1,1-dimethyläthyl)-2-hydroxyphenyl]methyl]amino]äthyl]-methylamino]äthyl-6-chloropyrazinkarboxamid; und

- (b) 3,5-Diamino-6-chloro-N-[2-[[[5-(1,1-dimethyläthyl)-2-hydroxy-3-(methylsulfonyl)phenyl]methyl]amino]äthyl]-methylamino]äthyl]pyrazinkarboxamid und dessen für pharmazeutische Zwecke zulässige Salze.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung hergestellt wird, bei der R⁶ t-Butyl ist.

Hierzu 6 Seiten Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren findet in der pharmazeutischen Industrie, speziell bei der Arzneimittelsynthese Anwendung. Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Verbindungen können als eukaliämische Diuretika verwendet werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Für die Behandlung von Hypertonie steht eine Vielzahl von Mitteln zur Verfügung. Die Deuretika stellen eine Klasse dieser Stoffe dar. Sie werden bei unterschiedlichen Behandlungen eingesetzt, so für die Verringerung des Flüssigkeitsgehalts des Körpers und für die Verringerung des Natriumgehalts im Körper, zum Beispiel bei der Behandlung von Hypertonie und Ödemen. Ein Beispiel für ein Diuretikum ist 2-(Aminomethyl)-4-(1,1-Dimethyläthyl)-6-Jodphenolhydrochlorid der Formel I:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) Die Formel wurde in der US-Patentschrift mit der Nr. 4,029,816 von Cragoe et al. und von Stokker, G.E., J. Med. Chem. 1980, 23, 1414-1427, beschrieben. Andere Diuretika beinhalten Hydrochlorothiazid und Chlorthalidon.

Ein mit einigen Diuretika verbundenes Problem ist die Reduzierung des Serumkaliumgehalts, und wenn der Kaliumgehalt unter das für die Aufrechterhaltung der physiologischen Funktionen erforderliche Niveau fällt, ergeben sich Komplikationen. Deshalb werden die Diuretika in Verbindung mit einem kaliumerhaltenden Stoff, zum Beispiel 3,5-Diamino-N-(Aminoiminomethyl)-6-Chloropyrazinkarboxamidmonohydrochlorid, Dehydrat der Formel II, eingesetzt:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) Die Formel wurde in der US-Patentschrift mit der Nr. 3,577,418 von Cragoe et al. beschrieben, und der Stoff wird zum Beispiel in Verbindung mit Thiaziddiuretika verwendet. Daraus ergibt sich die Forderung nach einem Stoff, der ein wirksames, aber kaliumerhaltendes (isokaliämisches, auch eukaliämisches genannt) Diuretikum darstellt und die mit der Hypokaliämie (Minderung des Kaliumspiegels) und der Hyperkaliämie (Erhöhung des Kaliumspiegels) verbundenen Probleme verhindert, ohne daß sich mehrere therapeutische Mittel erforderlich machen.

In der US-Patentschrift 4,085,211 wurden eine Reihe von Pyrazinkarboxamide als eukaliämische Stoffe mit diuretischen und natriuretischen Eigenschaften beschrieben.

Ziel der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren stellt Verbindungen bereit, die eukaliämische diuretische Eigenschaften besitzen, mit deren Hilfe Krankheiten und Zustände behandelt werden können, wo ein eukaliämischer diuretischer Effekt erforderlich ist, zum Beispiel bei der Behandlung von Hypertonie und/oder anderen Zuständen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren für die Herstellung von neuen Aminomethylphenol enthaltenden Pyrazinamiden bereitzustellen.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel III:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) Dabei gilt folgendes:

R⁴ wurde aus einer aus Wasserstoff und (1-5C)-Alkyl bestehenden Gruppe ausgewählt.

R⁶ wurde aus einer aus Brom, Jod und t-Butyl bestehenden Gruppe ausgewählt.

R⁷ ist Chlor, Wasserstoff, (1-5C)-Alkyl oder (1-3C)-Alkyläther (auch unter der Bezeichnung (1-3C)Alkoxy bekannt).

R⁸ ist Wasserstoff, (1-5C)-Alkyl oder (1-3C)-Alkyläther, vorausgesetzt, daß, wenn R⁶ Brom oder Jod enthält, sowohl R⁷ als auch R⁸ oder nur eines von beiden (1-3C)-Alkyläther ist, und wenn R⁷ Chlor enthält, R⁶ t-Butyl und R⁸ Wasserstoff ist.

A wurde aus einer aus Chlor- und Bromverbindungen bestehenden Gruppe ausgewählt.

Z wurde aus einer aus Chlor-, Brom- und Jodverbindungen, Trifluormethyl, SO₂CH₃ und SO₂NR¹⁰R¹¹ bestehenden Gruppe ausgewählt, wobei R¹⁰ und R¹¹ jeweils unabhängig voneinander aus einer aus Wasserstoff und (1-5C)-Alkyl bestehenden Gruppe ausgewählt wurden, und aus den für pharmazeutische Zwecke zugelassenen Salzen dieser Stoffe.

Wenn es sich um eine (1-5C)-Alkylgruppe handelt, beinhalten bestimmte Werte für R⁴ Methyl, Äthyl und Propyl.

Wenn es sich um eine (1-5C)-Alkylgruppe handelt, beinhalten bestimmte Werte für R⁷ Methyl, Äthyl und Propyl, und wenn R⁷ ein (1-3C)-Alkyläther ist, beinhalten bestimmte Werte Methoxyl- und Äthoxylgruppen.

Wenn es sich um eine (1-5C)-Alkylgruppe handelt, beinhalten bestimmte Werte für R⁸ Methyl, Äthyl und Propyl, und wenn R⁸ ein (1-3C)-Alkyläther ist, beinhalten bestimmte Werte Methoxyl- und Äthoxylgruppen.

Wenn es sich um eine (1-5C)-Alkylgruppe handelt, beinhalten bestimmte Werte für R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander Methyl, Äthyl und Propyl.

Bestimmte Werte für die obenbeschriebenen Gruppen bestehen aus:

für R⁴: Wasserstoff und (1-3C)-Alkyl

für R⁶: Bromverbindungen und t-Butyl

für R⁷ und R⁸ (unabhängig voneinander): Wasserstoff und Methoxylgruppen

für A: Chlor- und Bromverbindungen

für Z: Bromverbindungen und SO_2CH_3

Noch genauer ausgedrückt, bestehen einige der obengenannten Gruppen aus:

für R^4 : Wasserstoff und Methyl

für R^6 : t-Butyl (bevorzugterweise)

für A: Chlorverbindungen und

für Z: Bromverbindungen

Folgende Verbindungen werden bevorzugt:

- (a) 3,5-Diamino-N-[2-[[[3-Bromo-5-(1,1-Dimethyläthyl)-2-Hydroxyphenyl]methyl]amino]äthyl]-methylamino]äthyl]-6-Chloropyrazinkarboxamid und
- (b) 3,5-Diamino-6-Chloro-N-[2-[[[5-(1,1-Dimethyläthyl)-2-Hydroxy-3-(Methylsulfonyl)Phenyl]-Methyl]amino]äthyl]methylamino]äthyl]Pyrazinkarboxamid

Es ist festzustellen, daß bestimmte Verbindungen der Formel III, zum Beispiel die mit asymmetrisch substituiertem Kohlenstoffatom, in optisch aktiven und racemischen Formen existieren können und in diese isoliert werden können. Einige Verbindungen können Polymorphie aufweisen. Die Erfindung umfaßt alle racemischen, optisch aktiven, tautomeren, polymorphen oder stereoisomeren Formen oder deren Gemische, die die obenbeschriebenen Eigenschaften aufweisen, und wobei die Art der Herstellung der optisch aktiven Formen auf dem jeweiligen Fachgebiet gut bekannt ist (zum Beispiel durch Auflösung der racemischen Form oder durch Synthese aus den optisch aktiven Ausgangsstoffen).

In der vorliegenden Beschreibung stellen R^4 , R^7 usw. generische Radikale dar und haben keine andere Bedeutung. Dabei wird davon ausgegangen, daß der generische Begriff „(1-5C)-Alkyl“ sowohl geradkettige als auch verzweigt-kettige Alkylradikale umfaßt, aber bei den einzelnen Alkylradikalen, zum Beispiel „Propyl“, sind nur geradkettige („normale“) Radikale gemeint, verzweigt-kettige Isomere, zum Beispiel „Isopropyl“, werden gesondert erwähnt.

Die Verbindungen der Formel III der vorliegenden Erfindung können mit auf dem Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden. Für die im folgenden beschriebenen Verfahren hat „Pyz“ die in der Formel IV dargestellte Bedeutung: (Die Formel IV ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.)

Diese Verfahren umfassen die folgenden Schritte:

- (A) Reduzierendes Alkylieren eines bestimmten Pyrazinamidoamins der Formel VIII:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) Mit einem entsprechenden Salizylaldehyd der Formel XI:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) In einem Lösungsmittel wie Äthanol oder Methanol durch Bildung eines Zwischenimins der Formel XII *in situ*:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) (Wird gebildet, aber nicht isoliert) und Reduzierung mit einem reduzierenden Stoff, wie zum Beispiel Boranat oder Wasserstoff und einem Katalysator. Das gewünschte Reaktionsprodukt wird durch Verdünnung des Reaktionsgemischs mit Wasser zur Ausfällung des Produkts, das durch Kristallisation mit einem entsprechenden Lösungsmittel, zum Beispiel Methanol oder Äthanol, gereinigt werden kann, gewonnen.

- (B) Alkylieren eines Pyrazinamidoamins der Formel VIII mit einem Benzylhalogenid der Formel XIV:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) Und vorzugsweise bei Vorhandensein einer Base wie Kaliumkarbonat oder Triäthylamin über einen Zeitraum von 1 bis 5 Tagen bei, zum Beispiel, Zimmertemperatur. Es wird ein Lösungsmittel wie zum Beispiel Methanol oder Dimethylformamid verwendet. Das gewünschte Reaktionsprodukt wird durch Verdünnung des Reaktionsgemischs mit Wasser zur Ausfällung des Produkts, das durch Kristallisation mit einem entsprechenden Lösungsmittel, zum Beispiel Methanol oder Äthanol, gereinigt werden kann, isoliert.

- (C) Reaktion eines Pyrazinamidoamins der Formel VIII mit einem Phenol der Formel XV:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) Mit einer Formalinlösung und Erwärmung bei einer Temperatur von maximal 100°C über einen Zeitraum von 1 bis 5 Tagen. Es wird ein Lösungsmittel wie zum Beispiel Tetrahydrofuran oder Dioxan verwendet. Das gewünschte Reaktionsprodukt wird durch Verdampfung des Lösungsmittels gewonnen und durch Kristallisation mit einem Alkohol, zum Beispiel Äthanol, gereinigt.

- (D) Reaktion eines benzylischen Triamins der Formel XVI:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) mit einem Pyrazinoylimidazol der Formel V. Das gewünschte Reaktionsprodukt wird durch Verdünnung des Reaktionsgemischs mit Wasser zur Ausfällung des Produkts, das durch Kristallisation mit einem entsprechenden Lösungsmittel, zum Beispiel Methanol oder Äthanol, gereinigt werden kann, gewonnen.

- (E) Halogenierung eines ausgewählten Aminomethylphenolpyrazins (entspricht einer Verbindung der Formel III, aber bei Z = Wasserstoff, Herstellung analog den Verfahren (A), (B) oder (D), oben) mit einem halogenierenden Stoff in einem Lösungsmittel, zum Beispiel Essigsäure oder Methylenchlorid. Das gewünschte Produkt wird durch Verdampfung des Lösungsmittels und Kristallisation mit einem entsprechenden Lösungsmittel, zum Beispiel Methanol oder Äthanol, gewonnen.

- (F) Dealkylieren eines ausgewählten O-Alkylaminomethylphenolpyrazinderivats der Formel XVIII:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) (Dabei ist R^9 ein Stoff mit einem niedrigeren Alkylgehalt, zum Beispiel Methyl.) (Herstellung analog einem der obenbeschriebenen Verfahren (A), (B) oder (D) für Verbindungen der Formel III) mit einem dealkylierenden Stoff, zum Beispiel Lithiumthioäthylat oder Bortribromid, in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid bzw. Methylenchlorid. Das gewünschte Reaktionsprodukt wird durch Verdünnung des Reaktionsgemischs mit Wasser zur Ausfällung des Produkts, das durch Kristallisation mit einem entsprechenden Lösungsmittel gereinigt werden kann, zum Beispiel mit Methanol oder Äthanol, gewonnen.

Die Herstellung der benzylischen Triamine der Formel XVI erfolgt durch Vermischen eines bestimmten aliphatischen Triamins der Formel XIII (siehe US-Patentschrift 3,201,472 als Beispiel für die Herstellung ausgewählter aliphatischer Triamine) mit einem entsprechenden Salizylaldehyd der Formel XI in einem Lösungsmittel, zum Beispiel Äthanol oder Methanol. Die dabei entstehenden Zwischenimine der Formel XVII werden nicht isoliert, sondern mit einem reduzierenden Stoff, zum Beispiel

Natriumborant oder Wasserstoff und einem Katalysator, verrührt. Das gewünschte Reaktionsprodukt wird durch Verdünnen des Reaktionsgemischs mit Wasser zur Ausfällung des Produkts, das durch Kristallisation mit einem Kohlenwasserstofflösungsmittel gereinigt werden kann, gewonnen.

Die Herstellung von Pyrazinsäuren der Formel PyzCO_2H erfolgt durch Hydrolyse der entsprechenden Methylester der Formel $\text{PyzCO}_2\text{CH}_3$. Für die Hydrolyse wird normalerweise eine Lösung aus einer wäßrigen Base, zum Beispiel Natriumhydroxid, und ein Lösungsmittel, zum Beispiel Isopropanol oder Äthanol, verwendet, und das Gemisch wird bei Zimmertemperatur über einen Zeitraum von 1 bis 24 Stunden gerührt. Die Pyrazinsäure wird dann durch Kühlen und Ansäuern des Gemischs mit einer Säure, zum Beispiel Chlorwasserstoffsäure, isoliert.

Die Pyrazinoylimidazole der Formel V:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) Ihre Herstellung erfolgt durch Reaktion der entsprechenden Säuren der Formel PyzCO_2H mit 1,1-Karbonyldimidazol (mit einem geringen Überschuß) in einem Lösungsmittel, zum Beispiel Dimethylformamid oder Methanol, bei Zimmertemperatur und bei Rühren des Gemischs über einen Zeitraum von 10 bis 24 Stunden. Die Pyrazinoylimidazole werden durch Verdünnung mit Methanol oder Wasser isoliert.

Die Pyrazinamide der Formel VI:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) Ihre Herstellung erfolgt durch Vermischen des jeweiligen Pyrazinoylimidazols mit einem aliphatischen Diamin der Formel VII:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) Dann wird bei Umgebungstemperatur über einen Zeitraum von 5 bis 24 Stunden gerührt. Es kann ein Lösungsmittel, zum Beispiel Tetrahydrofuran, zugegeben werden, oder als Lösungsmittel kann auch ein Überschuß an Diamin dienen. Das gewünschte Reaktionsprodukt wird durch Verdampfung des Lösungsmittels gewonnen, und das dabei entstehende Produkt kann durch Kristallisation mit einem Alkohol, zum Beispiel Äthanol, gereinigt werden.

Eine andere Möglichkeit für die Herstellung von Pyrazinamiden der Formel VI ist die Mischung des jeweiligen Pyrazinsäuremethylesters mit einem Überschuß an aliphatischem Diamin der Formel VII und die Erwärmung auf eine Temperatur von maximal 100°C über einen Zeitraum von 1 bis 24 Stunden. Das gewünschte Reaktionsprodukt wird durch Verdampfung des überschüssigen Diamins gewonnen.

Pyrazinamidoamine der Formel VIII:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) Ihre Herstellung erfolgt durch Vermischen des aliphatischen Haloamins der Formel IX:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) Dabei ist L eine Jodverbindung, Bromverbindung oder Chlorverbindung, und Q ist eine geeignete Schutzgruppe, zum Beispiel Phthalimid oder Butyloxykarbonyl (BOC), wie zum Beispiel in der Formel IXa dargestellt:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) Dafür werden ein bestimmtes Pyrazinamid der Formel VI und eine Base, zum Beispiel Kaliumkarbonat oder Triäthylamin, über einen Zeitraum von 1 bis 5 Tagen bei Zimmertemperatur miteinander vermischt. Es wird ein Lösungsmittel, zum Beispiel Methanol oder Dimethylformamid, verwendet. Das geschützte Pyrazinamidoamin der Formel X:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) Durch Verdünnen mit Wasser wird der Stoff isoliert. Durch Rekrystallisation mit einem entsprechenden Lösungsmittel, zum Beispiel Äthanol, läßt sich das Produkt reinigen. Das gewünschte Pyrazinamidoamin der Formel VIII entsteht durch Entfernen der Schutzgruppe:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.)

Pyrazinamidoamine der Formel VIII lassen sich auch durch Vermischen des jeweiligen Pyrazinoylimidazols mit einem Überschuß an aliphatischem Triamin der Formel XIII herstellen:

(Die Formel ist auf den den Beispielen folgenden Seiten dargestellt.) Dafür wird ein Lösungsmittel, zum Beispiel Tetrahydrofuran, verwendet. Das gewünschte Reaktionsprodukt wird durch Verdampfung des Lösungsmittels gewonnen.

Für pharmazeutische Zwecke verwendbare Salze können mit den allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden, zum Beispiel durch die Reaktion einer Verbindung der Formel III mit einer geeigneten Säure, die ein physiologisch zulässiges Anion besitzt, zum Beispiel Schwefelsäure, Chlorwasserstoffsäure oder Zitronensäure.

Wie bereits oben festgestellt wurde, können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bei der Behandlung von Hypertonie oder Ödemen und besonders als Diuretika, speziell eukaliämische Diuretika, eingesetzt werden. Die Verbindungen der Formel III eignen sich besonders als pharmakologische Normen bei der Entwicklung und Standardisierung von neuen Krankheitsmodellen und für Analysen für die Entwicklung neuer therapeutischer Mittel für die Behandlung von Hypertonie.

Beim Einsatz für die Behandlung einer oder mehrerer der obengenannten Krankheiten kann eine Verbindung der Formel III oder ein entsprechendes Salz davon in einer entsprechenden pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine obenbeschriebene Verbindung der Formel III oder ein entsprechendes Salz davon und ein pharmazeutisch zulässiges Verdünnungs- oder Trägermittel enthält, verabreicht werden, wobei die Zusammensetzung der gewählten jeweiligen Verabreichungsart anzupassen ist. Diese Zusammensetzungen sind in der Erfindung auch vorgesehen. Sie lassen sich mit den herkömmlichen Verfahren, Träger- und Bindemitteln herstellen und können in den unterschiedlichsten Dosierungsformen Anwendung finden. Für das orale Verabreichen können diese Verbindungen in Tabletten-, Kapsel-, Lösungs- oder Suspensionsform vorliegen, für das rektale Verabreichen in Zäpfchenform, für das Verabreichen durch intravenöse oder intramuskuläre Injektion oder Infusion in Form steriler Lösungen oder Suspensionen oder auch in Verbindung mit pharmazeutisch zulässigen inaktiven Feststoffverdünnungsmitteln, zum Beispiel Laktose, in Pulverform.

Bei oraler Verabreichung wird zweckmäßigerweise eine Tablette oder eine Kapsel mit maximal 250 mg (und normalerweise 5 bis 100 mg) einer Verbindung der Formel III oder eines Salzes davon verwendet. Für die intravenöse oder intramuskuläre Injektion oder Infusion wird analog zweckmäßigerweise eine sterile Lösung oder Suspension mit maximal 10% Masse/Masse (und normalerweise 0,05 bis 5% Masse/Masse) einer Verbindung der Formel III oder eines Salzes davon verwendet.

Die zu verabreichende Dosis der Verbindung der Formel III oder eines Salzes davon wird notwendigerweise in Abhängigkeit von der Verabreichungsart, der Schwere des Zustands und der Größe und dem Alter des zu behandelnden Patienten verändert. Im allgemeinen wird jedoch einem Warmblüter (zum Beispiel dem Menschen) die Verbindung der Formel III oder ein Salz davon so verabreicht, daß eine Dosis von etwa 0,05 bis 25 mg/kg (normalerweise 0,5 bis 10 mg/kg) aufgenommen wird.

Die diuretischen und eukalämischen Eigenschaften einer Verbindung der Formel III können mit den üblichen Versuchen demonstriert werden.

Test A

Methode – Aus einer bekannten Zuchtkolonie wurden weibliche Beagle-Hunde (Spürhunde) ausgewählt (Gewicht zwischen 9,0 und 13,0 kg), auf eine spezielle Diät aus anerkannter Hundenahrung und einer Dose Prescription Diet P/D Dog Food (Rezeptdiät, Hundenahrung) gesetzt und auf ihre Eignung zur Ausbildungsfähigkeit beobachtet. Aus dieser Gruppe wurden Hunde zur Ausbildung ausgewählt. Über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen müssen sich die Hunde allmählich an Lichtbeschränkungen und an das Stehen oder Sitzen in einer maschenförmigen, schlingenartigen Stützvorrichtung gewöhnen. Die Zeit, die die Hunde in der Schlinge verbringen, beträgt maximal neun Stunden. Während des Ausbildungszeitraumes wird außerdem eine ruhige Akzeptierung der Harnblasenkatheterisation erreicht. Es werden sterile Bardex-Dauerkatheter (Kinderkatheter der Größen 8 und 10) verwendet. Über Nacht werden die weiblichen Beagle-Hunde, die bei vollem Bewußtsein sind und freien Zugang zum Wasser haben, festgebunden. Die Hunde werden in die maschenförmigen, schlingenartigen Stützvorrichtungen (Alice King Chatham) gegeben und katheterisiert. In einem kurzen Ruhezeitraum von etwa 30 Minuten kann die Blase vom Resturin geleert werden. Der spontan abgegebene Urin wird in ausgewogenen Schläuchen (Falcon) von 50 ml aufgefangen. Einer oralen Verabreichung mit Gelatinekapseln, die die Testverbindungen oder die üblichen Diuretika enthalten, schließen sich zwei Kontrollzeiträume von je einer Stunde an. Eine andere Möglichkeit besteht darin, einige Verbindungen durch orale Schläuche in Mengen von 10 ml zu verabreichen. Es erfolgt keine Wasserbelastung. Über weitere sechs Stunden wird der spontan abgegebene Urin gesammelt, so daß sich ein Gesamtaufangzeitraum von acht Stunden ergibt. Anschließend kehren die Hunde in ihre Käfige zurück, erhalten Futter und Wasser. Die Versuche werden an jedem Hund einmal alle zwei Wochen durchgeführt, so daß eine entsprechende Erholung zwischen den Tests gegeben ist. Die Urinproben werden gewogen und volumenmäßig bestimmt. Die Analyse der Urinelektrolyten (Natrium, Kalium, Chlorid) wird am darauffolgenden Tag vorgenommen. Die Analyse der Urinelektrolyten führte mit Ausnahme der Tatsache, daß kein starker Kaliumverlust zu verzeichnen war, zu ähnlichen Ergebnissen wie bei anderen Diuretika.

Test B

Methode – Aus der bekannten Zuchtkolonie der Marshall Animal Facility oder White Eagle Laboratories werden Beagle-Hunde (Spürhunde) verwendet. Gesunde männliche und/oder weibliche Beagle-Hunde mit einem Körpergewicht von 9 bis 13 kg werden gemäß der für Veterinary Services (Veterinärleistungen) normalen Verfahrensweise (SOP, standard operating procedure) untergebracht und auf eine Diät aus „bestätigtem“ Trockenhundefutter, ergänzt durch eine Dose Hundediät P/D Prescription Diet (Rezeptdiät), bei freiem Zugang zu Wasser gesetzt. Vor der Bestimmung der Basalniveauelektrolyten sind mindestens zwei Wochen zur Herstellung des Gleichgewichtszustands erforderlich.

Vor dem eigentlichen Beginn des Verabreichens der Medikamente werden sechs Blutproben für Kontrollzwecke entnommen, so daß für die Basalniveauelektrolyten ein Bereich geschaffen wird. Die Kontrollproben werden auf ihre Konsistenz im Plasma-K⁺-Niveau untersucht, und hier ist normalerweise ein Bereich unter 0,25 mEq für K⁺ wünschenswert. Erfahrungsgemäß wird ein Plasma-K⁺-Niveau im Bereich von 4,00 bis 4,30 mEq erreicht. Hunde, die diese Werte nicht in etwa erreichen, werden normalerweise von der Untersuchung ausgeschlossen.

Probenahme – Plasmaproben werden durch Unterarmvenenpunktion über die Vena saphena oder die Vena jugularis entnommen. Für eine Probe von 5 cm³ wird eine Spritze von 5 cm³ mit einer Kanüle der Nr. 20 verwendet. Die Probe wird mit 100 µl Heparin der Einheit 1000 konserviert. Die Proben werden dann zehn Minuten lang bei einer Geschwindigkeit von 2500 min⁻¹ zentrifugiert. Das Plasma wird anschließend in entsprechend gekennzeichnete Röhrchen pipettiert, und alle Proben werden für die Elektrolytbestimmung eingefroren.

Verabreichen der Medikamente und Vorbereitung – Nach der Analyse der Kontrollproben werden die Hunde wahllos in Gruppen aufgeteilt, wobei sich mindestens vier Hunde in einer Medikamentengruppe befinden müssen. Die Testverbindungen werden auf der Basis mg/kg verabreicht. Es werden Gelatinekapseln der Größe „2“00 und „3“000 verwendet. Eine andere Möglichkeit besteht darin, einige Verbindungen durch orale Schläuche zu verabreichen. Die Verbindungen werden durch Beschallung in 10 ml Saline suspendiert. Das Gewicht des Hundes wird durch Mittelung der Werte über den Zeitraum der drei Kontrolltage bestimmt. Die jeweilige Tageszeit für das Verabreichen der Medikamente bleibt während des gesamten Untersuchungszeitraums konstant. Die Proben sind an den Tagen 4, 7, 11, 14, 21 und 28 erforderlich. Die Dosen werden am Vormittag verabreicht (zwischen 10.00 Uhr und 11.00 Uhr), und die Blutproben werden etwa drei Stunden danach entnommen (zwischen 13.00 Uhr und 14.00 Uhr). (Die Kapseln werden oral verabreicht, und anschließend werden aus einer Spritze mit einer daran befindlichen Kanüle für das orale Verabreichen 5 bis 10 cm³ Wasser hinzugegeben.) Die Hämatokritwerte werden mit Mikrohämatokritkapillarröhrchen bestimmt und sofort nach der Entnahme der Plasmaproben abgelesen.

Bewertung der Daten – Die Plasmaproben werden, wie oben beschrieben wurde, auf ihren Kaliumgehalt analysiert, und es ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen im Serumkalium.

Im allgemeinen zeigten die getesteten Verbindungen der Erfindung das Profil eines eukaliämischen Diuretikums. Die getesteten Verbindungen der vorliegenden Erfindung wiesen nach dem oralen Verabreichen einer Dosis, die ein Mehrfaches der empfohlenen therapeutischen Dosis betrug, keine Anzeichen einer offenen Toxizität auf.

Die Erfindung soll nun anhand von Beispielen, die jedoch keinen einschränkenden Charakter haben, erläutert werden. Sofern nicht anders angegeben, gilt dabei folgendes:

- (i) Die Temperaturwerte werden in °C angegeben (C). Die Prozesse fanden bei Zimmer- oder Umgebungstemperatur statt, d. h. bei einer Temperatur von 18°C bis 25°C.
- (ii) Die Verdampfung des Lösungsmittels erfolgte unter Verwendung eines Rotationsverdampfers bei reduziertem Druck (600 Pa bis 4000 Pa; 4,5 mm bis 30 mm Quecksilbersäule) bei einer Badtemperatur von maximal 60°C.
- (iii) Mit Merck Kieselgel (Art 9385) wurde eine Flash-Chromatographie und mit Merck Kieselgel 60 (Art 7734) eine Säulenchromatographie durchgeführt (diese Stoffe wurden von E. Merck, Darmstadt, BRD, bezogen). Mit GHLF-Kieselgelplatten (0,25 mm) von Analtech (Art 21521), Newark, DE, USA, wurde die Dünnschichtchromatographie durchgeführt.

- (iv) Im allgemeinen wurde der Reaktionsverlauf durch die Dünnschichtchromatographie (TLC) verfolgt, und die Reaktionszeiten sind nur zur Verdeutlichung angeführt.
- (v) Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert, und bei (d) zeigt sich eine Zersetzung. Die angegebenen Schmelzpunkte beziehen sich auf die wie oben zubereiteten Stoffe. Die Polymorphie kann bei einigen Zubereitungen zur Isolation der Stoffe mit unterschiedlichen Schmelzpunkten führen.
- (vi) Alle Endprodukte waren im wesentlichen rein, wie die Dünnschichtchromatographie und die mikroanalytischen Werte zeigten.
- (vii) Der Ertrag ist nur zur Verdeutlichung angegeben.
- (viii) Der reduzierte Druck wird in absoluten Druckwerten in Pascal (Pa) und andere Drücke als Überdruckwerte in Bar angegeben.
- (ix) Die verwendeten chemischen Symbole haben die übliche Bedeutung. Außerdem wurden die folgenden Abkürzungen verwendet:
v (Volumen), w (Gewicht), mp (Schmelzpunkt), l (Liter), ml (Milliliter), g (Gramm), mg (Milligramm).
- (x) Lösungsmittelverhältnisse werden volumenmäßig angegeben:
Volumen (v/v).
- (xi) Lösungsmittelsysteme der Dünnschichtchromatographie:
Lösungsmittelsystem A: 25:5:70 (v/v/v), Methanol: Triäthylamin: Methylenchlorid.
- (xii) Für einen späteren Bezug auf die Beispiele wurden einige Verbindungen mit Buchstaben gekennzeichnet, zum Beispiel (A).
- (xiii) Die Trocknung der organischen Phase erfolgte durch Schwenken mit Natriumsulfat.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

3,5-Diamino-N-[2-[[[3-bromo-5-(1,1-dimethyläthyl)-2-hydroxyphenyl]methyl]amino]äthyl]methylamino]äthyl]-6-chloropyrazinkarboxamid (Formel III, A = Cl, R⁷ = R⁸ = H, R⁴ = CH₃, Z = Br, R⁶ = C(CH₃)₃)

- (a) Eine Lösung von 1,52 g (3,74 mmol) aus 3,5-Diamino-N-[2-[(2-Aminoäthyl)methylamino]äthyl]-6-chloropyrazinkarboxamidtrihydrochloride (A) in 100 ml in 95%igem wäßrigem Äthanol wurde mit 1,7 g (20,0 mmol) Natriumbikarbonat neutralisiert. Dieser Aufschlämmung wurden 1,15 g (4,5 mmol) 2-Hydroxy-3-Bromo-5-(1,1-Dimethyläthyl)-benzaldehyd hinzugegeben (siehe L. C. Felton und J. H. Brewer, *Science*, 105:409 [1947], als Beispiel für die Gewinnung dieses Stoffs). Nach dem Rühren über einen Zeitraum von 18 Stunden bei Umgebungstemperatur wurden 0,23 g (5,0 mmol) Natriumborant hinzugegeben. Nach zwei Stunden war das Lösungsmittel verdunstet. Der Rest wurde in Wasser und Methylenchlorid getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet und verdampft. Der Rest wurde mit Kieselgel (50 g) unter Verwendung eines Methanol-Methylenchlorid-Verhältnisses von 4:96 (v/v) als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhielt 1,18 g (2,23 mmol, 59%) der bezeichneten Verbindung in Form eines hellgelben Feststoffs; der Schmelzpunkt lag bei 131,5°C bis 132°C.

Analytische Berechnungen für

C₂₁H₃₁BrClN₇O₂: C, 47,69; H, 5,91; N, 18,54

Bestimmt wurden: C, 47,72; H, 6,03; N 18,52

- (b) Der Ausgangsstoff (A) wurde wie folgt gewonnen:

- (1) Ein Gemisch aus 20 g (99,0 mmol) Methyl-3,5-Diamino-6-chloropyrazin-2-karboxylat (siehe US-Patentschrift 4,029,816 als Beispiel für die Gewinnung dieses Stoffs) und 17 g (230,0 mmol) N-Methyläthylendiamin wurde unter Rückfluß in einer Schutzgasatmosphäre 30 Stunden lang erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, und der Feststoff wurde in 100 ml Tetrahydrofuran aufgelöst. Die Lösung wurde gefiltert und verdampft. Der Rückstand wurde aus 2-Propanol kristallisiert. Es ergaben sich 15,0 g (61,2 mmol, 61%) 3,5-Diamino-6-chloro-N-(2-methylaminoäthyl)-pyrazin-2-karboxamid; der Schmelzpunkt lag bei 142,5°C bis 143°C.

Analytische Berechnungen für

C₈H₁₃ClN₆O: C, 39,27; H, 5,35; N, 34,35

Bestimmt wurden: C, 39,28; H, 5,26; N, 34,55

- (2) Ein Gemisch aus 3,6 g (14,7 mmol) 3,5-Diamino-6-chloro-N-(2-methylaminoäthyl)-pyrazin-2-karboxamid, 3,3 g (14,7 mmol) 2-[(tert-butoxy-karbonyl)amino]äthylbromid (siehe V. G. Beylin und O. P. Goel, *Organic Preparations and Procedures International*, 19:78 (1978), als Beispiel für die Gewinnung dieses Stoffs) und 2,1 g (14,8 mmol) Kaliumkarbonat in 25 ml Dimethylformamid wurde 18 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit 300 ml Wasser verdünnt, und die Feststoffanteile wurden gefiltert und an der Luft getrocknet. Der Feststoff wurde auf 50 g Kieselgel, eluiert mit einem Methanol-Methylenchlorid-Verhältnis von 3:97 (v/v), chromatographiert. Es ergaben sich 3,3 g (8,5 mmol, 58%) [2-[[[3,5-Diamino-6-chloropyrazinyl]karbonyl]amino]äthyl]methylamino]-äthyl]-Karbamidsäure-1,1-dimethyläthylester in Form eines weißen Feststoffs nach der Kristallisation aus 2-Propanol; der Schmelzpunkt lag bei 160°C bis 160,5°C.

Analytische Berechnungen für

C₁₅H₂₆ClN₇O₃: C, 46,45; H, 6,76; N, 25,28

Bestimmt wurden: C, 46,36; H, 6,76; N, 25,28

- (3) Eine Lösung aus 2,0 g (5,15 mmol) [2-[[[3,5-Diamino-6-chloropyrazinyl]karbonyl]amino]-äthyl]methylamino]äthyl]karbaminsäure-1,1-dimethyläthylester in 50 ml Äthanol wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten mit Chlorwasserstoff gesättigt. Das Lösungsmittel wurde verdunstet, und der Rückstand wurde mit Äther pulverisiert. Es ergaben sich 1,52 g (4,21 mmol, 73%) 3,5-Diamino-N-[2-[(2-Aminoäthyl)methylamino]äthyl]-6-chloropyrazin-karboxamidtrihydrochlorid in Form eines hellgelben Feststoffs.

R_f = 0,45; Lösungsmittelsystem A

Analytische Berechnungen für

C₁₀H₁₈ClN₇O · 3HCl · 3H₂O · C₂H₅OH: C, 30,09; H, 5,49; N, 24,08

Bestimmt wurden: C, 30,07; H, 5,36; N, 23,91

- (d) 17,0 g (32,14 mmol) 3,5-Diamino-N-[2-[[[3-bromo-5-(1,1-dimethyläthyl)-2-hydroxyphenyl]methyl]amino]äthyl]methylamino]äthyl]-6-chloro-pyrazinkarboxamid, nach der im Beispiel 1 (a) dargestellten Methode in 50 ml Äthanol hergestellt, wurden 32,14 ml (64,28 mmol) 2 N-Chlorwasserstoffsäure hinzugegeben. Die Lösung wurde verdampft, und der Rückstand wurde aus Äthanol kristallisiert, wobei sich 16,7 g (27,31 mmol, 85%) Dihydrochloridsalz ergaben; der Schmelzpunkt lag bei 167°C bis 168°C.
Analytische Berechnungen für $C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 41,29; H, 5,60; N, 16,05
Bestimmt wurden: C, 41,44; H, 5,40; N, 16,14
- (d) 10,0 g (18,9 mmol) 3,5-Diamino-N-[2-[[[3-bromo-5-(1,1-dimethyläthyl)-2-hydroxyphenyl]methyl]amino]äthyl]methylamino]äthyl]-6-chloropyrazinkarboxamid, hergestellt nach der im Beispiel 1 (a) beschriebenen Methode und in 200 ml siedendem Äthanol aufgelöst, wurden 3,65 g (19,0 mmol) Zitronensäure hinzugegeben. Das Volumen wurde auf 150 ml konzentriert, und die Lösung wurde abgekühlt. Es ergaben sich 12,1 g (16,6 mmol, 88%) Zitratsalz; der Schmelzpunkt lag bei 172°C bis 173°C.
Analytische Berechnungen für $C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot C_6H_8O_7$: C, 44,98; H, 5,45; N, 13,60
Bestimmt wurden: C, 44,65; H, 5,41; N, 13,51
- (e) 9,62 g (18,18 mmol) 3,5-Diamino-N-[2-[[[3-bromo-5-(1,1-dimethyläthyl)-2-hydroxyphenyl]methyl]amino]äthyl]methylamino]äthyl]-6-chloropyrazinkarboxamid, hergestellt nach der im Beispiel 1 (a) beschriebenen Methode und in 225 ml siedendem Äthanol aufgelöst, wurden 3,60 g (40,0 mmol) Oxalsäure hinzugegeben. Die Lösung wurde abgekühlt, und es ergaben sich 10,53 g (14,85 mmol, 82%) Oxalatsalz; der Schmelzpunkt lag bei 192°C bis 194°C.
Analytische Berechnungen für $C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot 2C_2H_2O_4$: C, 42,35; H, 4,98; N, 13,83
Bestimmt wurden: C, 42,44; H, 4,95; N, 14,08
- (f) Ein Gemisch aus 0,53 g (1,0 mmol) 3,5-Diamino-N-[2-[[[3-bromo-5-(1,1-dimethyläthyl)-2-hydroxyphenyl]methyl]amino]äthyl]methylamino]äthyl]-6-chloropyrazinkarboxamid, hergestellt nach der im Beispiel 1 (a) beschriebenen Methode und mit 2 ml 1 N-Schwefelsäure in 30 ml Äthanol, wurde unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Der Feststoff wurde gefiltert und getrocknet. Es ergaben sich 0,605 g (0,95 mmol, 95%) Sulfatsalz; der Schmelzpunkt lag zwischen 210°C und 212°C.
Analytische Berechnungen für $C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 39,66; H, 5,38; N, 15,42
Bestimmt wurden: C, 39,53; H, 5,18; N, 15,04

Beispiel 2

3,5-Diamino-N-[2-[[[3,5-dibromo-4,6-dimethoxy-2-hydroxyphenyl]methyl]amino]äthyl]methylamino]äthyl]-6-chloropyrazinkarboxamid

(Formel III, A = Cl, R⁴ = CH₃, Z = Br, R⁵ = OCH₃, R⁷ = OCH₃, R⁶ = Br)

- (a) Eine Lösung aus 1,74 g (6,00 mmol) 3,5-Diamino-N-[2-[(2-aminoäthyl)methylamino]äthyl]-6-chloropyrazinkarboxamid (B) und 2,05 g (6,02 mmol) 2-Hydroxy-3,5-dibromo-4,6-dimethoxybenzaldehyd (C) (siehe R. Royer et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 12:455 [1977] als Beispiel für die Gewinnung dieses Stoffs) in 50 ml Methanol wurde eine Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Der Lösung wurde Natriumborant (0,38 g, 10,0 mmol) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang gerührt. Die Lösung wurde verdampft, und der Rückstand wurde in Wasser und Methylenchlorid getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde auf 150 g Kieselgel, eluiert mit einem Methanol-Methylenchlorid-Verhältnis von 2:98 (v/v), chromatographiert. Nach dem Pulverisieren mit Äther-Hexan ergaben sich 2,25 g (3,68 mmol, 61 %) der bezeichneten Verbindung in Form eines weißen Feststoffs; der Schmelzpunkt lag zwischen 113°C und 114°C. Diese Verbindung wurde mit Hilfe von Oxalsäure in Methanol in Oxalatsalz umgewandelt; der Schmelzpunkt lag zwischen 180°C und 181°C.
Analytische Berechnungen für $C_{19}H_{26}Br_2ClN_7O_4 \cdot 2C_2H_2O_4$: C, 34,89; H, 3,82; N, 12,38
Bestimmt wurden: C, 34,83; H, 3,85; N, 12,59
- (b) Der Ausgangsstoff (B) wurde wie folgt gewonnen:
Eine Lösung, die gerührt wird, aus 84,0 g (0,744 mol) N-(2-Aminoäthyl)-N-methyl-1,2-äthandiamin in 700 ml Tetrahydrofuran wurden 88,6 g (0,372 mol) 1-(3,5-Diamino-6-chloropyrazinoyl)imidazol in zehn Teilen über einen Zeitraum von 1,5 Stunden zugegeben. Bei Umgebungstemperatur wurde das Reaktionsgemisch nach einer Stunde gefiltert und auf 300 ml konzentriert. Die Lösung wurde tröpfchenweise 1,4 Liter Äther bei kräftigem Rühren zugegeben. Der Feststoff wurde gefiltert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Es ergaben sich 74,3 g (0,258 mol, 70 %) 3,5-Diamino-N-[2-[(2-aminoäthyl)methylamino]äthyl]-6-chloropyrazinkarboxamid. Eine Probe davon wurde durch eine Preßmasse aus Kieselgel gefiltert und mit einem Methanol-Methylenchlorid-Gemisch im Verhältnis von 5:95 (v/v), gesättigt mit Ammoniak, eluiert; der Schmelzpunkt lag zwischen 138°C und 139,5°C.
Analytische Berechnungen für $C_{10}H_{18}ClN_7O$: C, 41,74; H, 6,31; N, 34,07
Bestimmt wurden: C, 41,53; H, 6,15; N, 33,72
- (c) Der Ausgangsstoff (c) wurde wie folgt gewonnen:
Eine Lösung aus 1,0 g (3,83 mmol) 2-Hydroxy-3-bromo-4,6-dimethoxy-benzaldehyd in 50 ml Eisessig wurde auf 60°C erwärmt. N-Bromo-sukzinimid (0,68 g, 3,83 mmol) wurde auf einmal zugegeben, und die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 ml Wasser verdünnt, und die Feststoffe wurden gefiltert und an der Luft getrocknet. Der Feststoffanteil wurde aus Äthanol kristallisiert. Es ergaben sich 1,1 g (3,24 mmol, 84 %) 2-Hydroxy-3,5-dibromo-4,6-dimethoxy-benzaldehyd in Form eines weißen Feststoffs; der Schmelzpunkt lag bei 103°C bis 104°C.

Analytische Berechnungen für
 $C_9H_8Br_2O_4$: C, 31,80; H, 2,37
 Bestimmt wurden: C, 31,87; H, 2,42

Beispiele 3–8

- (a) Das im Beispiel 2 beschriebene Verfahren wurde unter Verwendung von Benzaldehyden der Formel XI wiederholt, wobei sich Produkte der Formel III ergaben, wobei A = Cl, $R^4 = CH_3$ und R^6 , R^7 , R^8 und Z die in Tabelle I aufgeführten Werte haben.

Tabelle I

Beispiel	R^7	R^6	R^8	Z	Schmelzpunkt °C Freie Base	Ertrag %	Salz	Schmelz- punkt °C Salz
3	H	$-C(CH_3)_3$	H	CF_3	156,5–157	69	di-HCl	212–214
4	H	$-C(CH_3)_3$	H	SO_2 CH_3	174–174,5	67	di-HCl	180–181
5	Cl	$-C(CH_3)_3$	H	Br	123–125	48	di-HCl	168–170
6	H	$-C(CH_3)_3$	OCH_3	Br	130–132	97	di-HCl	158–160

- (b) Das im Beispiel 3 verwendete Benzaldehyd wurde wie folgt angesetzt:
 Ein Gemisch aus 3,41 g (15,5 mmol) 2-Trifluormethyl-4-(1,1-dimethyläthyl)phenol (siehe E. Stokker et al., *J. Med. Chem.*, 23:1414 [1980] als Beispiel für die Gewinnung dieses Stoffs) und 2,24 g (16,0 mmol) Hexamethylenetetramin wurde über einen Zeitraum von fünf Stunden in 30 ml unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit 200 ml Wasser verdünnt. Der wäßrige Rückstand wurde mit Hexan extrahiert. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten Lösung aus Natriumhydrogenkarbonat gewaschen, getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung von Hexan als Elutionsmittel auf 100 g Kieselgel chromatographiert. Es ergaben sich 1,54 g (6,25 mmol, 40%) 2-Hydroxy-3-trifluormethyl-5-(1,1-dimethyläthyl)benzaldehyd in Form eines weißen Feststoffs; der Schmelzpunkt lag zwischen 56°C und 57,5°C.
 Analytische Berechnungen für
 $C_{12}H_{13}F_3O_2$: C, 58,54; H, 5,32
 Bestimmt wurden: C, 58,80; H, 5,47
- (c) Das im Beispiel 4 verwendete Benzaldehyd wurde ähnlich der für das Beispiel 3 beschriebenen Methode zubereitet. Aus 7,40 g (32,4 mmol) 2-Methylsulfonyl-4-(1,1-dimethyläthyl)phenol (siehe Deutsche Offenlegungsschrift DE 3208 190 AI von Englert et al., übertragen an die Hoechst-AG, als Beispiel für die Gewinnung dieses Stoffs) wurden 4,41 g (17,2 mmol, 53%) 2-Hydroxy-3-methylsulfonyl-5-(1,1-dimethyläthyl)benzaldehyd gewonnen; der Schmelzpunkt lag zwischen 133°C und 135°C.
 Analytische Berechnungen für
 $C_{12}H_{16}O_4S$: C, 56,23; H, 6,29
 Bestimmt wurden: C, 56,11; H, 6,17
- (d) Das im Beispiel 5 verwendete Benzaldehyd wurde ähnlich der im Beispiel 3 beschriebenen Methode gewonnen:
- (1) Ein Gemisch aus 50 g (0,39 mol) Chlorphenol in 250 ml Hexan und 125 ml 85%ige Phosphorsäure wurde unter Rückfluß erhitzt. Über einen Zeitraum von 1,5 Stunden wurde eine Lösung aus 43,2 g (0,584 mol) 2-Methyl-2-Propanol in 25 ml Hexan hinzugegeben. Die organische Phase wurde abgeschieden und viermal mit 30 ml 1 N-Natriumhydroxidlösung extrahiert. Die gebundenen wäßrigen Fraktionen wurden sauer eingestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und bei 90°C verdampft (25 mm). Der Rückstand wurde aus Hexan kristallisiert. Nach der Kristallisation aus Hexan ergaben sich 0,46 g (2,49 mmol, 0,6%) 3-Chloro-4-(1,1-dimethyläthyl)phenol in Form eines weißen Feststoffs; der Schmelzpunkt lag bei 65°C bis 67°C.
 Analytische Berechnungen für
 $C_{10}H_{13}ClO$: C, 65,04; H, 7,10
 Bestimmt wurden: C, 64,90; H, 6,89
 - (2) Aus 14,2 g (76,9 mmol) 3-Chloro-4-(1,1-dimethyläthyl)phenol wurden 1,90 g (8,9 mmol, 12%) 2-Hydroxy-5-(1,1-dimethyläthyl)-6-chlorobenzaldehyd gewonnen; der Schmelzpunkt lag bei 69°C bis 71°C.
 Analytische Berechnungen für
 $C_{11}H_{13}ClO_2$: C, 62,12; H, 6,16
 Bestimmt wurden: C, 62,13; H, 6,16
 - (3) Eine Lösung aus 1,97 g (9,26 mmol) 2-Hydroxy-5-(1,1-dimethyläthyl)-6-chlorobenzaldehyd und 1,98 g (11,1 mmol) N-Bromsukzinimid in 30 ml Methylenchlorid wurde über einen Zeitraum von zwei Stunden gerührt. Es wurde Wasser hinzugegeben (50 ml). Die organische Phase wurde getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde auf 150 g Kieselgel, eluiert mit einem Äther-Hexan-Verhältnis von 1:99 (v/v), chromatographiert. Nach der Rekristallisation aus Hexan ergaben sich 2,69 g (9,22 mmol, 99%) 2-Hydroxy-3-bromo-5-(1,1-dimethyläthyl)-6-chlorobenzaldehyd in Form eines weißen Feststoffs; der Schmelzpunkt lag bei 103°C bis 105°C.
 Analytische Berechnungen für
 $C_{11}H_{12}BrClO_2$: C, 45,31; H, 4,15
 Bestimmt wurden: C, 45,06; H, 4,15
- (e) Das im Beispiel 6 verwendete Benzaldehyd wurde wie folgt gewonnen:
- (1) Einer umgerührten Lösung aus 2,91 g (16,14 mmol) 3-Methoxy-4-(1,1-dimethyläthyl)phenol (siehe C. J. R. Adderley and F. R. Hewgill, *J. Chem. Soc.*, [C], 1438, [1968], als Beispiel für die Gewinnung dieses Stoffs) in 65 ml Methylenchlorid, die in einem Eiswasserbad gekühlt wurde, wurden zuerst 6,12 g (3,54 ml, 32,30 mmol) Titan(IV)-chlorid und dann 3,06 g (2,41 ml, 26,64 mmol) 1,1-Dichlordimethyläther zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zehn Minuten lang gerührt und dann in 16 ml 1 N-Chlorwasserstoffsäure gegossen. Die organische Phase wurde abgeschieden, getrocknet und

verdampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung eines Äther-Hexan-Gemischs mit einem Verhältnis von 1,5:98,5 als Eluationsmittel auf Kieselgel (146 g) chromatographiert. Nach der Kristallisation aus Pentan ergaben sich 2,92 g (14,01 mmol, 87 %) 2-Hydroxy-4-Methoxy-5-(1,1-dimethyläthyl)benzaldehyd in Form eines weißen Feststoffs; der Schmelzpunkt lag bei 75 °C bis 78 °C.

Analytische Berechnungen für

$C_{12}H_{16}O_3$: C, 69,21; H, 7,74

Bestimmt wurden: C, 69,22; H, 7,56

- (2) Eine Lösung aus 2,56 g (12,3 mmol) 2-Hydroxy-4-methoxy-5-(1,1-dimethyläthyl)benzaldehyd und 2,19 g (12,3 mmol) N-Bromosukzinimid in 20 ml Methylenchlorid wurde über einen Zeitraum von sechs Stunden gerührt. Es wurde Wasser hinzugegeben (50 ml). Die organische Phase wurde getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung eines Äther-Hexan-Gemischs als Eluationsmittel mit einem Volumenverhältnis von 2:98 (v/v) auf Kieselgel chromatographiert. Nach der Kristallisation aus Zyklohexan ergaben sich 2,45 g (8,53 mmol, 69 %) 2-Hydroxy-3-bromo-4-methoxy-(1,1-dimethyläthyl)benzaldehyd in Form weißer Kristalle; der Schmelzpunkt lag bei 123 °C bis 124 °C.

Analytische Berechnungen für

$C_{12}H_{15}BrO_3$: C, 50,19; H, 5,27

Bestimmt wurden: C, 50,10; H, 5,23

Beispiel 7

3,5-Diamino-N-[2-[[[3-bromo-5-(1,1-dimethyläthyl)-2-hydroxyphenyl]methyl]amino]äthyl]propylamino]äthyl]-6-chloropyrazinkarboxamid

(Formel III, A = Cl, R⁷ = R⁸ = H, R⁴ = CH₂CH₂CH₃, Z = Br, R⁶ = C(CH₃)₃)

- (a) Eine Lösung aus 47,31 g (149,8 mmol) 3,5-Diamino-N-[2-[(2-aminoäthyl)propylamino]äthyl]-6-chloropyrazinkarboxamid (D) und 38,52 g (149,8 mmol) 2-Hydroxy-3-bromo-5-(1,1-dimethyläthyl)benzaldehyd in 400 ml Methanol wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurde Natriumborant (2,84 g, 76,1 mmol) zugegeben. Nach einer Stunde wurde das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde in Wasser und Methylenchlorid aufgeteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde auf Kieselgel (470 g) chromatographiert, wobei ein Gradient von 1:99 zu 5:95 im Volumenverhältnis (v/v) des Methanol-Methylenchloridgemischs als Eluationsmittel Anwendung fand. Nach der Kristallisation aus 2-Propanol ergaben sich 51,36 g (92,2 mmol, 62 %) der bezeichneten Verbindung in Form eines weißen Feststoffs; der Schmelzpunkt lag bei 148 °C bis 149 °C.

Analytische Berechnungen für

$C_{23}H_{35}BrClN_7O_2$: C, 49,60; H, 6,33; N, 17,60

Bestimmt wurden: C, 49,73; H, 6,25; N, 17,58

- (b) Der im Beispiel 7 (a) beschriebene Stoff wurde in Hydrochloridsalz umgewandelt und aus 2-Propanol kristallisiert; der Schmelzpunkt lag bei 183 °C bis 185 °C.

Analytische Berechnungen für

$C_{23}H_{35}BrClN_7O_2 \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 43,24; H, 5,99; N, 15,35

Bestimmt wurden: C, 43,31; H, 5,75; N, 15,30

- (c) Der Ausgangsstoff wurde wie folgt gewonnen (D):

- (1) Ein Gemisch aus 118,6 g (1,67 mol) Akrylamid und 49,3 g (0,83 mmol) 1-Aminopropan in 250 ml Methanol wurde eine Stunde lang bei 80 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Feststoff aus Äthanol kristallisiert. Es ergaben sich 162,3 g (0,81 mol, 97 %) 3,3'-(Propylimino)bispropionamid in Form eines weißen Feststoffs; der Schmelzpunkt lag bei 101 °C bis 101,5 °C.

Analytische Berechnungen für

$C_9H_{19}N_3O_2$: C, 53,71; H, 9,51; N, 20,88

Bestimmt wurden: C, 53,94; H, 9,18; N, 20,77

- (2) Einer Lösung aus 2,3 Liter Natriumhypochloritlösung (5,25 %) und 580 ml 10N-Natriumhydroxid, in einem Eiswasserbad gekühlt, wurden 162,3 g (0,81 mol) 3,3'-(Propylimino)bispropionamid, in 75 ml Wasser aufgelöst, zugegeben. Während der Zugabe der Lösung wurde die innere Temperatur auf 5 °C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde dann drei Stunden lang auf 60 °C erhitzt. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, und es wurden 1,084 kg Natriumhydroxid zugegeben. Die wässrige Lösung wurde mit 2-Propanol extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde unter einem Hochvakuum fraktioniert. Es ergaben sich 72,5 g (0,49 mol, 60 %) N-(2-Aminoäthyl)-N-Propyl-1,2-äthandiamin in Form einer farblosen Flüssigkeit; der Siedepunkt von 53 °C bis 73 °C wurde bei 266 Pa erreicht. Eine Probe wurde in Methanol in Oxalatsalz umgewandelt; der Schmelzpunkt lag bei 171 °C bis 172 °C.

Analytische Berechnungen für

$C_7H_{19}N_3 \cdot 3C_2H_2O_4$: C, 37,59; H, 6,07; N, 10,12

Bestimmt wurden: C, 37,44; H, 6,11; N, 10,28

- (3) Ein Gemisch aus 23,87 g (100,0 mmol) 1-(3,5-Diamino-6-chloropyrazinoyl)imidazol und 58,51 g (300,0 mmol) N-(2-Aminoäthyl)-N-propyl-1,2-äthandiamin in 250 ml Tetrahydrofuran wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Lösungsmittel und das übrige Triamin wurden verdampft, und der Rückstand wurde auf Kieselgel (150 g) chromatographiert, wobei als Eluationsmittel ein Gemisch aus Methanol und Tetrahydrofuran, mit Ammoniak gesättigt, mit einem Volumenverhältnis von 1,5:98,5 (v/v) verwendet wurde. Es ergaben sich 24,64 g (78,0 mmol, 78 %) 3,5-Diamino-N-[2-[(2-aminoäthyl)propylamino]äthyl]-6-chloropyrazinkarboxamid in Form eines gelben Feststoffs; der Schmelzpunkt lag bei 91 °C bis 94 °C.

Analytische Berechnungen für

$C_{12}H_{22}ClN_7O \cdot \frac{1}{4}CH_3OH$: C, 45,44; H, 7,16; N, 30,29

Bestimmt wurden: C, 45,57; H, 6,91; N, 30,33

Beispiel 8**3,5-Diamino-N-[2-[[[3-bromo-5-(1,1-dimethyläthyl)-2-hydroxyphenyl]methyl]amino]äthyl]methylamino]äthyl-6-bromopyrazinkarboxamid**(Formel III, A = Br, R⁷ = R⁸ = H, R⁴ = CH₃, Z = Br, R⁶ = C(CH₃)₃)

- (a) Eine Lösung aus 2,00 g (6,02 mmol) 3,5-Diamino-N-[2-[(2-aminoäthyl)methylamino]äthyl]-6-bromopyrazinkarboxamid (N) und 1,86 g (7,23 mmol) 2-Hydroxy-3-bromo-5-(1,1-dimethyläthyl)benzaldehyd in 100 ml Äthanol wurde eine Stunde lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurde Natriumborant (0,28 g, 7,27 mmol) hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde in Wasser und Methylenchlorid getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde auf Kieselgel (150 g) chromatographiert, wobei als Eluatiionsmittel ein Gemisch aus Ammoniumhydroxid, Methanol und Methylenchlorid (v/v/v) mit einem Gradienten von 0,2:3:96,8 zu 0,3:5:94,7 verwendet wurde. Es ergaben sich 1,98 g (3,45 mmol, 57 %) der bezeichneten Verbindung in Form eines weißen Feststoffs nach dem Pulverisieren mit Äther; der Schmelzpunkt lag bei 136°C bis 137°C.

Analytische Berechnungen für

C₂₁H₃₁Br₂N₇O₂: C, 43,99; H, 5,45; N, 17,10

Bestimmt wurden: C, 43,97; H, 5,14; N, 17,02

- (b) Der Ausgangsstoff (N) wurde wie folgt gewonnen:

Ein Gemisch aus 8,20 g (72,0 mmol) N-(2-Aminoäthyl)-N-methyl-1,2-äthandiamin und 6,80 g (24,0 mmol) 1-(3,5-Diamino-6-bromopyrazinoyl)-imidazol in 48 ml Tetrahydrofuran wurde bei Umgebungstemperatur 30 Minuten lang gerührt. Die Lösung wurde verdampft, und der Rückstand wurde mit Äther pulverisiert. Es ergaben sich 5,85 g (17,6 mmol, 73 %) 3,5-Diamino-N-[2-[(2-aminoäthyl)methylamino]äthyl]-6-bromopyrazinkarboxamid; der Schmelzpunkt lag bei 148°C bis 150°C.

Analytische Berechnungen für

C₁₀H₁₈BrN₇O · 1/4 H₂O: C, 35,67; H, 5,54; N, 29,12

Bestimmt wurden: C, 35,78; H, 5,36; N, 28,80

Beispiele 9 und 10

- (a) Die im Beispiel 2 beschriebene Methode wurde unter Anwendung der Benzaldehyde der Formel XI wiederholt, wobei sich Produkte der Formel III ergaben mit A = Cl, R⁴ = CH₃, R⁷ und R⁸ als Wasserstoff, R⁶ als t-Butyl und Z mit den in der Tabelle II aufgeführten Werten.

Tabelle II

Beispiel	Z	Ertrag %	Salz	Schmelzpunkt °C Salz
9	Cl	25	di-HCl	160–162°C
10	I	28	di-HCl	164–166°C

Beispiel 11**3,5-Diamino-N-[2-[[[3-bromo-5-(1,1-dimethyläthyl)-2-hydroxyphenyl]methyl]amino]äthyl]methylamino]äthyl-6-chloropyrazinkarboxamid**(Formel III, A = Cl, R⁷ = R⁸ = H, R⁴ = CH₃, Z = Br, R⁶ = C(CH₃)₃)

- (a) Ein Gemisch aus 0,24 g (1,01 mmol) 1-(3,5-Diamino-6-chloropyrazinoyl)imidazol und 0,36 g (1,00 mmol) 2-[[[2-[(2-aminoäthyl)methylamino]äthyl]-amino]methyl]-6-bromo-4-(1,1-dimethyläthyl)phenol in 2 ml Tetrahydrofuran wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Lösung wurde gefiltert und verdampft. Der Rückstand wurde in Wasser und Methylenchlorid getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung eines Methanol-Methylenchlorid-Gemischs als Eluatiionsmittel mit einem Volumenverhältnis von 3:97 (v/v) auf Kieselgel (11 g) chromatographiert. Es ergaben sich 0,46 g (0,87 mmol, 87 %) der bezeichneten Verbindung, und das stimmt mit dem im Beispiel 1 zubereiteten Stoff überein.

- (b) Der Ausgangsstoff 2-[[[2-[(2-Aminoäthyl)methylamino]äthyl]amino]methyl]-6-bromo-4-(1,1-dimethyläthyl)phenol wurde wie folgt gewonnen:

- (1) Eine Lösung aus 13,67 g (116,6 mmol) N-(2-Aminoäthyl)-N-methyl-1,2-äthandiamin und 10,0 g (38,9 mmol) 2-Hydroxy-3-bromo-5-(1,1-dimethyläthyl)benzaldehyd wurde über Nacht in 100 ml Äthanol gerührt. Es wurde Natriumborant (1,03 g, 26,5 mmol) hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde lang gerührt. Die Lösung wurde verdampft, und der Rückstand wurde in Wasser und Methylenchlorid getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde aus Hexan kristallisiert, und es ergaben sich 8,05 g (22,5 mmol, 58 %) 2-[[[2-[(2-Aminoäthyl)-methylamino]-äthyl]amino]methyl]-6-bromo-4-(1,1-dimethyläthyl)-phenol; der Schmelzpunkt lag bei 99°C bis 100,5°C.

Analytische Berechnungen für

C₁₆H₂₈BrN₃O: C, 53,65; H, 7,88; N, 11,73

Bestimmt wurden: C, 53,60; H, 7,83; N, 11,71

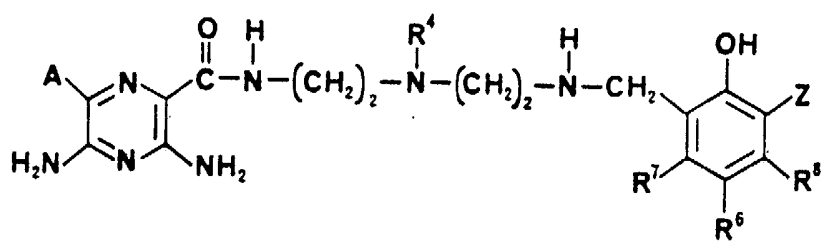
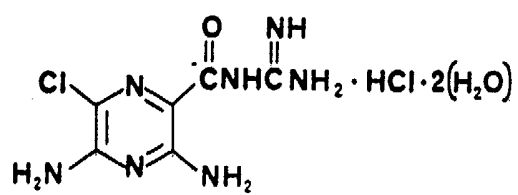
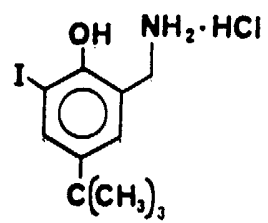
Beispiel 12

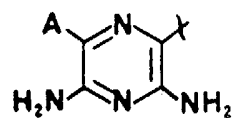
Kapsel:

Jede Kapsel enthält

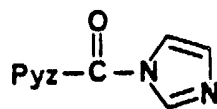
Stoff	Menge/350 mg Mischung
Verbindung der Formel III	120,0 mg
Laktose, National Formulary (NF)	175,0 mg
(nationales Rezepturverzeichnis), Fast Flo	
Natriumstärkeglykolat, NF	18,0 mg
Vorgelierte Stärke, NF	35,0 mg
Magnesiumstearat, NF	2,0 mg

Mit Ausnahme des Magnesiumstearats werden alle obenaufgeführten Stoffe durch ein geeignetes Sieb, Maschenweite 20 zum Beispiel, gesiebt und in einem Mischer etwa fünf Minuten lang vermischt. Das Magnesiumstearat wird durch ein geeignetes Sieb, zum Beispiel Maschenweite 40, gesiebt, wird dann den vermischten Stoffen zugegeben und zwei Minuten lang vermischt. Das gemischte Pulver wird in einen geeigneten und entsprechend gekennzeichneten Behälter gegeben und gemäß Forderungen von zweiteiligen harten Gelatinekapseln umschlossen (Größe-Nr. 0).

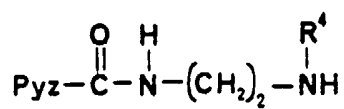




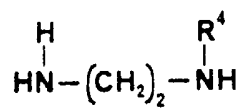
IV



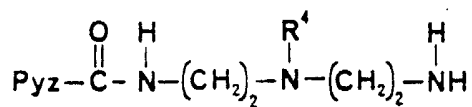
V



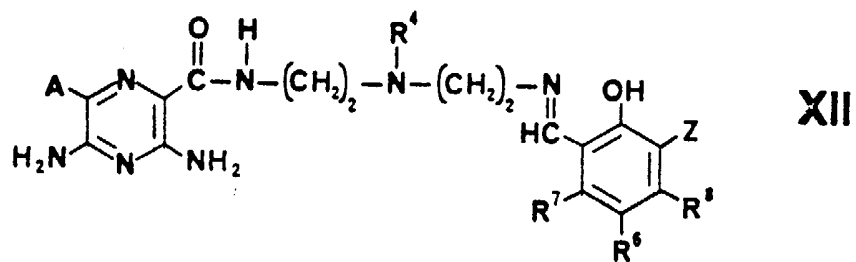
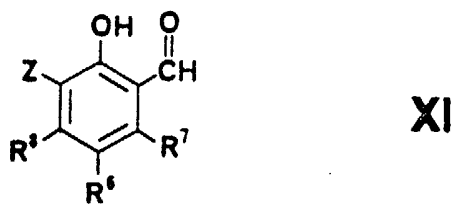
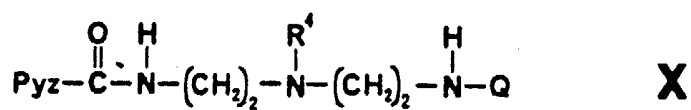
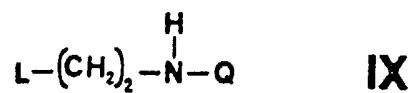
VI

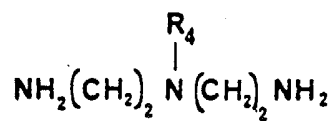


VII

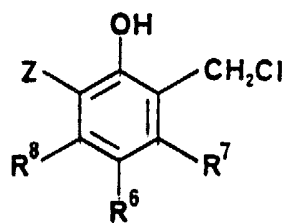


VIII

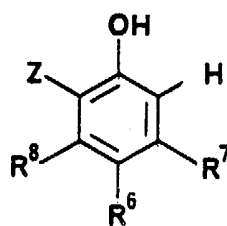




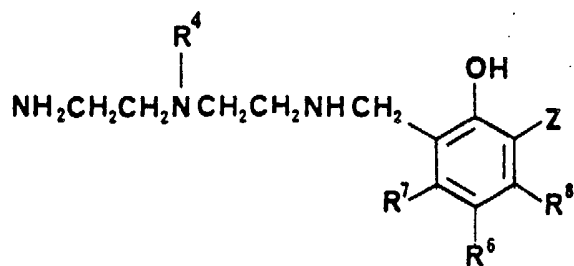
XIII



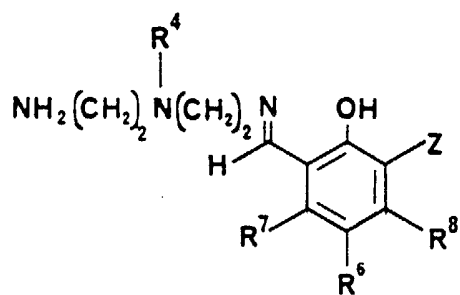
XIV



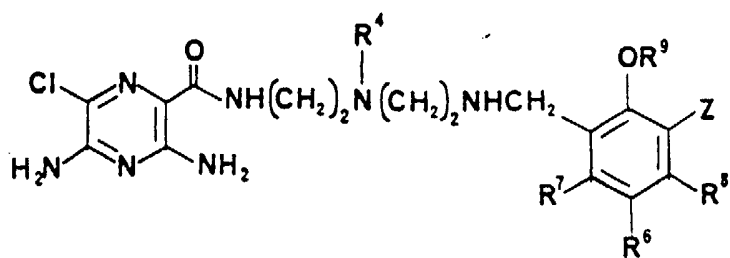
XV



XVI

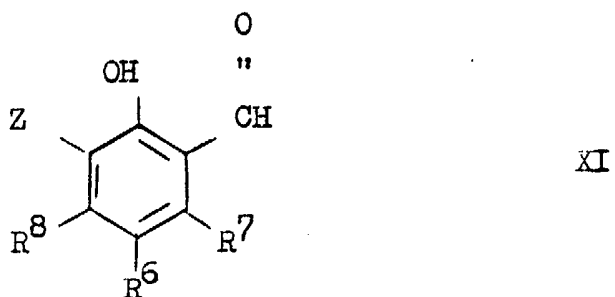
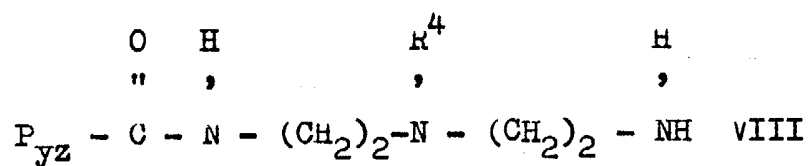
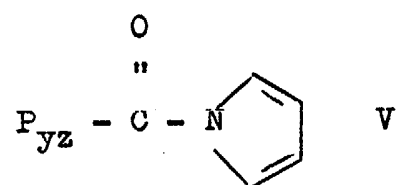
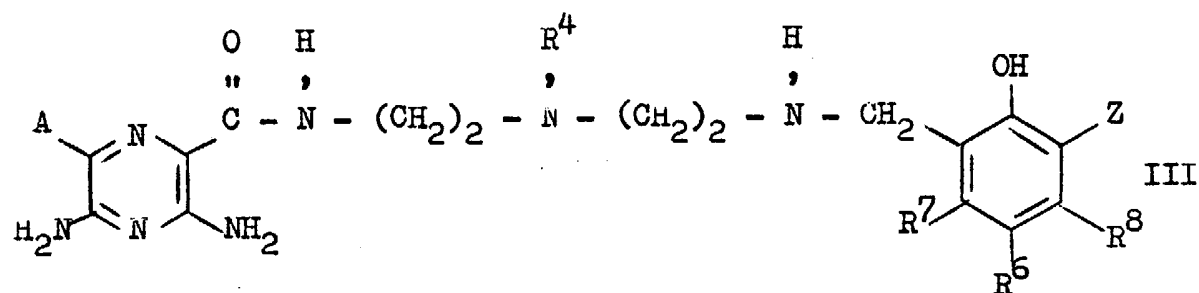


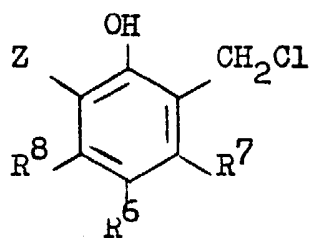
XVII



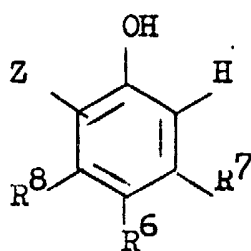
XVIII

Formeln

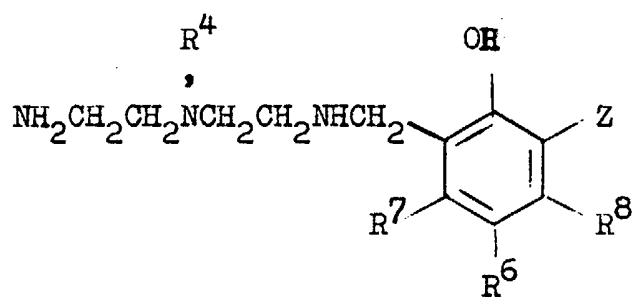




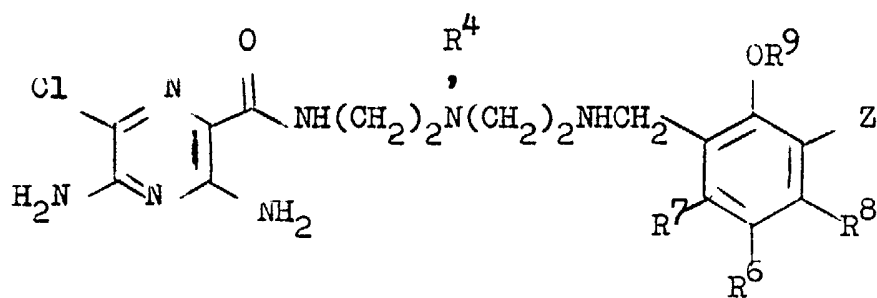
XIV



XV



XVI



XVIII