



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

209 831

Int.Cl.³

3(51) C 07 D317/64

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2508 702
(31) A1888/82; A1298/83

(22) 12.05.83
(32) 13.05.82; 12.04.83

(44) 23.05.84
(33) AT; AT

(71) siehe (73)
(72) SCHLAGER, LUDWIG H., DR.; AT;
(73) GEROT-PHARMAZEUTIKA GMBH; WIEN, AT

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN PYROGALLOL-DERIVATEN

(57) Verfahren zur Herstellung von 1,4-Diketo-pyrrolo-[3,4-c]-pyrrolen der Formel I, worin R₁ und R₂ isocyclische oder heterocyclische aromatische Reste bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man 1 Mol eines Bernsteinsäurediesters mit 2 Mol eines Nitrils der Formel III R₁ - CN (II) oder R₂ - CN, worin R₁ und R₂ die oben angegebene Bedeutung haben, oder mit 1 Mol eines Nitrils der Formel II und 1 Mol eines Nitrils der Formel III in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer starken Base bei erhöhter Temperatur umsetzt und aus dem entstandenen Reaktionsprodukt durch Hydrolyse die Verbindung der Formel I freisetzt. Die Pyrrolo-[3,4-c]-pyrrole eignen sich zum Pigmentieren von hochmolekularem organischem Material. Formel I



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäÙ § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

209 831

Int.Cl.³

3(51) C 07 D317/64

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2508 702
(31) A1888/82; A1298/83

(22) 12.05.83
(32) 13.05.82; 12.04.83

(44) 23.05.84
(33) AT; AT

(71) siehe (73)
(72) SCHLAGER, LUDWIG H., DR.; AT;
(73) GEROT-PHARMAZEUTIKA GMBH; WIEN, AT

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN PYROGALLOL-DERIVATEN

(57) Verfahren zur Herstellung von 1,4-Diketo-pyrrolo-[3,4-c]-pyrrolen der Formel I, worin R₁ und R₂ isocyclische oder heterocyclische aromatische Reste bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man 1 Mol eines Bernsteinsäurediesters mit 2 Mol eines Nitrils der Formel III R₁ - CN (II) oder R₂ - CN, worin R₁ und R₂ die oben angegebene Bedeutung haben, oder mit 1 Mol eines Nitrils der Formel II und 1 Mol eines Nitrils der Formel III in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer starken Base bei erhöhter Temperatur umsetzt und aus dem entstandenen Reaktionsprodukt durch Hydrolyse die Verbindung der Formel I freisetzt. Die Pyrrolo-[3,4-c]-pyrrole eignen sich zum Pigmentieren von hochmolekularem organischem Material. Formel I

Zur PS Nr. 209.831.

ist eine Zweitschrift erschienen.

(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs. 1 d. Änd. Ges. z. Pat. Ges.)

KORRIGIERT

23

2

Berlin, den 25.8.1983

250 870/2

62 457/18

- 1 -

Verfahren zur Herstellung von neuen Pyrogallol-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen kernsubstituierten Pyrogallol-Derivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit β -Adrenozeptor-blockierenden und analgetischen Eigenschaften.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise für die Behandlung von Herzinfarkt, Migräne und Glaukom.

Darüber hinaus können sie angewandt werden als Zwischenprodukte für die Herstellung neuer Agrochemikalien und Fotosensibilisatoren.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Natürlich vorkommende und synthetische Pyrogallol-äther und deren Derivate haben verschiedenartige pharmakologische Wirkungen (Arzneim.-Forsch. 13, 226 (1963)). Das trifft auch auf solche Verbindungen zu, bei welchen zwei ortho-Sauerstoffatome zu einem 1,3-Benzodioxol-Ring verbunden sind, wie z. B. bei dem in Gewürzölen vorkommenden Apiole oder Myristicin, wovon ersteres antipyretisch und wehenregend wirkt, während letzteres eine psychotrope Wirkung zugeschrieben wird. Ein Pyrogallol-äther, der im Äther-Rest Stickstoff enthält, das "Gallamin", ist ein Ganglienblocker und Muskelrelaxans.

26. AUG. 1983 * 112568

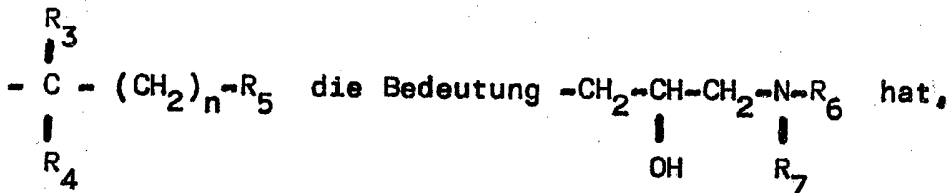
25.8.1983

250 870/2

62 457/18

- 1a -

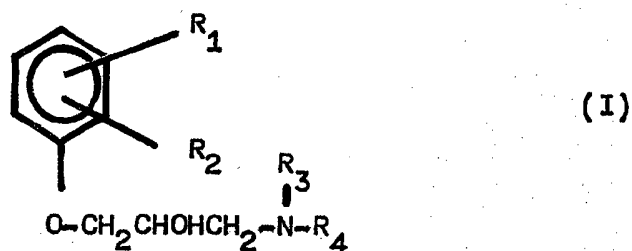
Basische Pyrogallol-äther der allgemeinen Formel (I), worin die Gruppe



sind mit Ausnahme eines Zwischenproduktes (C. Casagrande et al., Boll. Chim. Farm. 112, 445 (1973)) bisher nicht bekannt.

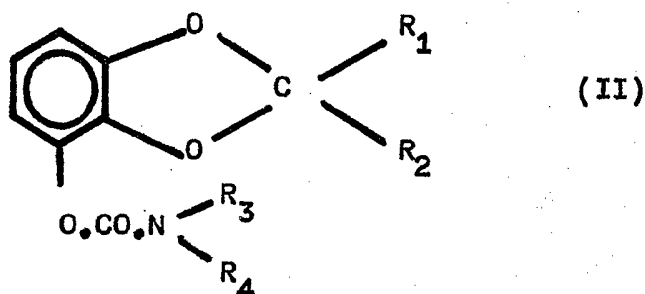
Es ist weiterhin bekannt,

a) daß Verbindungen der allgemeinen Struktur



bei geeigneter Substitution (R_1 bis R_4) pharmazeutisch brauchbare β -Rezeptoren-Blocker darstellen und

b) daß 1,3-Benzodioxol-Derivate der allgemeinen Formel



insektizid wirken.

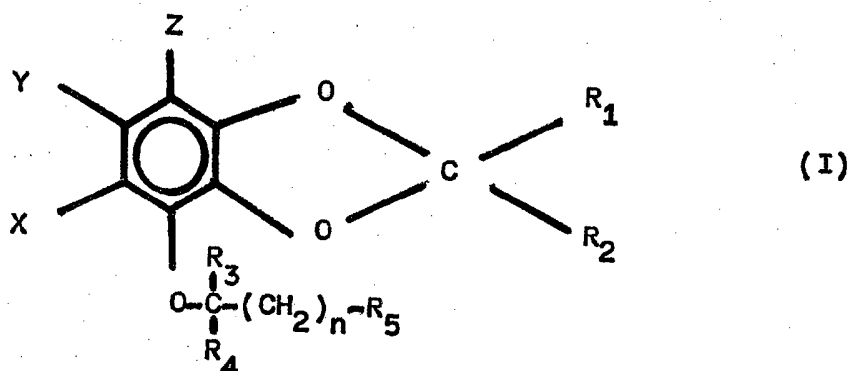
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Pyrogallol-Derivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit β -Rezeptoren-blockierender Wirkung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, durch Einbeziehung der 1,3-Benzodioxol-Struktur in die allgemeine Formel (I) zu neuen β -Rezeptoren-Blockern zu kommen.

Erfindungsgemäß werden neue Pyrogallol-Derivate der allgemeinen Formel



hergestellt, worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder nied. Alkyl bedeuten und

- a) R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder nied. Alkyl bedeuten, X, Y und Z ebenfalls gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen oder Nitro bedeuten, n für Null, 1 oder 2 steht und R_5 Wasserstoff, Oxiranyl, Mono- oder Dihydroxyalkyl, N-(Dihydroxyalkyl)-amino-hydroxyalkyl, Carboxy, Carbalkoxy, Carbamyl, N-

- 1c -

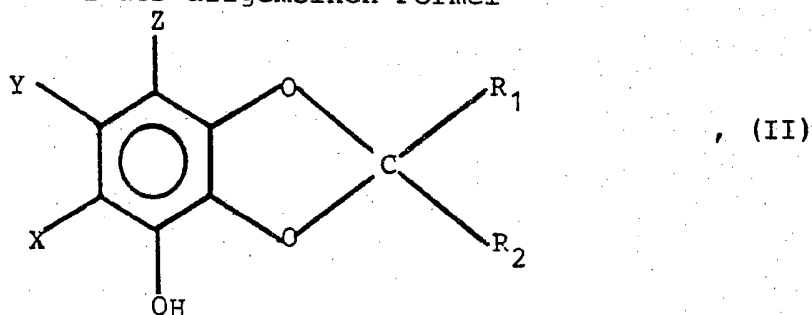
Alkylcarbaryl, N,N-Dialkylcarbaryl, Cyan, Δ^2 -Imidazolin-2-yl, Amidoxim, Oximester oder Dialkylacetal darstellt, wobei der Aminrest der Carbarylgruppe auch ein gesättigter Heteroring mit insgesamt zwei Heteroatomen sein kann, mit der Maßgabe, daß R_1 bis R_5 nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten können, oder

b) X Wasserstoff oder Allyl ist, Y, Z, R_3 und R_4 Wasserstoff

sind und n Null ist, R_5 die Gruppe $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$ be-

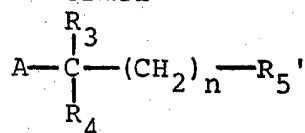
deutet, worin R_6 Wasserstoff oder nied. Alkyl ist oder zusammen mit R_7 einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring bildet, der höchstens zwei Heteroatome enthält, R_7 Alkyl, Alkenyl, Alkyl, Alkoxyalkyl, Cycloalkyl, Dialkylaminoalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroalkyl, Carbamoylalkyl oder einen fünf- oder sechsgliedrigen und gegebenenfalls kondensierten heterocyclischen Rest mit höchstens drei Heteroatomen bedeutet,

sowie deren Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein 4-Hydroxy-1,3-benzodioxol der allgemeinen Formel



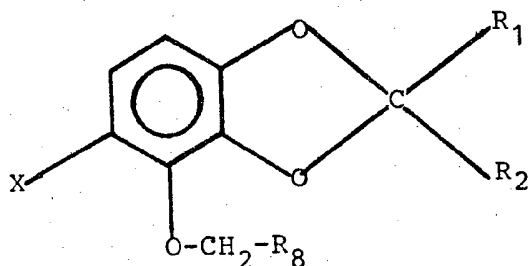
worin R_1 und R_2 die obige Bedeutung haben,

- a) wenn X, Y und Z gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen oder Nitro bedeuten, diese Verbindung oder deren Phenolat, vorzugsweise in inerten Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

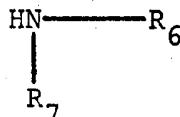


worin R_3 , R_4 und n obige Bedeutung haben, R_5' die gleiche Bedeutung wie R_5 hat oder eine $CH.CN$ -Gruppe bedeutet und A Halogen, Sulfonyloxy oder für den Fall, daß R_3 und R_4 Wasserstoff, n Null und R_5 , eine $CH.CN$ -Gruppe darstellen, eine Doppelbindung mit dem benachbarten Kohlenstoffatom bedeutet, umgesetzt, gegebenenfalls in den erhaltenen Derivaten der allgemeinen Formel (I) eine Gruppe R_5 in eine andere Gruppe R_5 überführt und, für den Fall, daß X und/oder Y und/oder Z Wasserstoff bedeuten, die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) gewünschtenfalls mit Halogenierungs- und/oder Nitrierungsmittel behandelt, oder

- b) wenn X Wasserstoff oder Allyl bedeutet und Y und Z Wasserstoff sind, diese Verbindung (II) oder deren Alkalisalz mit einem Epihalohydrin umgesetzt, das dabei erhaltene Reaktionsprodukt der allgemeinen Formel



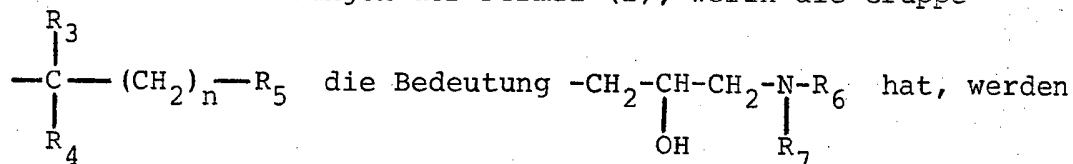
worin R_8 $-\text{CHOH} \cdot \text{CH}_2\text{Q}$ oder $-\text{CH}-\text{CH}_2$ bedeutet, wobei Q Halogen darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



worin R_6 und R_7 die oben angegebene Bedeutung haben, behandelt, und das erhaltene Derivat der allgemeinen Formel (I) gewünschtenfalls in die optischen Antipoden spaltet und/oder gegebenenfalls mit einer physiologisch verträglichen Säure oder Base in ein Salz überführt.

Einige der erfindungsgemäß erhältlichen neuen Verbindungen sind einerseits wertvolle Rohstoffe zur Herstellung von Agrochemikalien oder stellen selbst solche dar, andererseits können sie - nach hydrolytischer Aufspaltung des Dioxolanringes - dazu dienen, ansonsten schwer zugängliche kernsubstituierte Pyrogallol-Derivate zu gewinnen. Sie können zur Herstellung von Arzneimitteln, Röntgenkontrastmitteln und Fotosensibilisatoren verwendet werden.

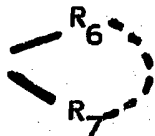
Die neuen Verbindungen der Formel (I), worin die Gruppe



vorteilhaft in Form ihrer Salze mit Ionenaustauschern hergestellt.

Diese eben genannten neuen Pyrogallol-äther der Formel (I) sowie deren Salze und optisch aktive Isomere können als β -blockierende und analgetische Heilmittel Verwendung finden. Bevorzugt ist die Verwendung solcher Heilmittel in Form von Salzen mit Ionenaustauschern.

Unter dem Ausdruck "nied.Alkyl" werden insbesondere verstanden Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl sowie verzweigte Reste, wie Isopropyl, tert. Butyl und 2,2-Dimethylpropyl.

Als Heteroatome für die Ringbildung mit -N  kommen

in Frage: Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel.

Als salzbildende Komponenten können entweder physiologisch verträgliche Säuren, wie z. B. N-Cyclohexylsulfaminsäure, Chlorwasserstoffsäure und dgl. Verwendung finden oder optisch aktive Säuren, welche eine Racemattrennung ermöglichen, wie etwa (+)-Campher-10-sulfonsäure(ß), Dibenzoyl-D-weinsäure u. ä. oder aber saure Kationenaustauscher mit vorzugsweise makroporöser Struktur, welche mit den Derivaten der allgemeinen Formel (I) Resinate bilden, aus denen der Wirkstoff nach Applikation retardiert freigesetzt wird. Wenn der Rest R_6 eine saure Gruppe (wie z. B. $-COOH$) enthält, kann auch eine anorganische oder organische Base als salzbildende Komponente dienen, wie z. B. Natriumhydroxid, Dimethylaminoäthanol, N-Methyl-glucamin und dgl.

Die erfindungsgemäß erhältlichen neuen Pyrogallol-äther erwiesen sich als β -Adrenozeptor-blockierende Substanzen, die zum Unterschied von bekannten β -blockierenden

Phenoxy-isopropanolamin-Derivaten überraschenderweise auch stark analgetisch wirken.

Besonders in Anbetracht des Einsatzes von β -Blockern bei Herzinfarkt, Migräne und Glaukom kommt einer gleichzeitigen analgetischen Wirkung erhöhte Bedeutung zu.

Sobewirkt z.B. das Hydrochlorid von 2,2-Dimethyl-4-(2'-hydroxy-3'-tert.butylaminopropoxy)-1,3-benzodioxol am wachen Hund eine 40-fach intensivere Abschwächung der positiv chronotropen Isoprenalinwirkung als der bekannte β -Blocker Atenolol in gleicher Dosierung und ergibt im Writhing-Test nach Huntingdon mit einer ED 50 von nur 8 mg/kg (Maus, oral) eine gute analgetische Wirkung. Vergleicht man diese im Writhing-Test mit der von bekannten Analgetika, dann zeigt sich die Überlegenheit des neuen Wirkstoffes:

ED 50 (mg/kg, Maus, oral)

Natriumsalz der Salicylamid-O-essigsäure.....	11,5
Pethidin-Hydrochlorid	13,3
Metamizol-Natrium	10,6

Die Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel (II) sind entweder bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden gewonnen werden. Eine Verbindung der allgemeinen Formel (II), worin R_1 und R_2 Methyl bedeuten, wird in großen Mengen als Zwischenprodukt zur Herstellung von Insektiziden verwendet (Chem.Abstr. 71, 38941m (1969); 78 72110u (1973); 84, 105250u (1976); 85, 192700c (1976); 86, 51598j (1977)).

Zur Herstellung weiterer Ausgangsverbindungen kann ein 4-Hydroxy-1,3-benzodioxol entweder nur halogeniert oder nitriert oder zuerst halogeniert und anschließend nitriert bzw. zuerst nitriert und danach halogeniert werden. Ein zunächst eingeführter Kernsubstituent kann auch in der darauf folgenden Stufe durch einen anderen ersetzt werden. Bei den Mitteln, die zur Halogenierung bzw. Nitrierung verwendet

25.8.1985

250 870/2

62 457/18

- 6 -

werden, handelt es sich um solche, die zur Umsetzung mit aromatischen Kohlenwasserstoffen oder Phenolen an sich bekannt sind.

Die Möglichkeit des Einsatzes erfindungsgemäß erhältlicher neuer Verbindungen in der Humanmedizin wird durch die Erkenntnis gefördert, daß der Heteroring im Human-Test nicht aufgespalten wird (Pestic. Sci. 12, 638, 645 (1981)).

Ausführungsbeispiel

Durch die folgenden Beispiele soll die Erfindung näher erläutert, aber nicht auf diese beschränkt werden. Temperaturangaben beziehen sich jeweils auf Celsiusgrade.

Beispiel 1

Eine Lösung von 113,5 g 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-1,3-benzodioxol in 400 ml Methanol wird unter Rühren tropfenweise mit 123 g einer 30%igen Lösung von Natriummethylat in Methanol versetzt, wobei sich die Mischung dunkel färbt. Das durch Eindampfen am Rotationsverdampfer bei 50 ° erhaltene Öl (140 g) wird in 180 ml Epichlorhydrin aufgenommen und die Lösung nach Zusatz von 15 g Benzyltriäthyl-ammoniumchlorid 3 Stunden bei 55 ° gerührt. Am Dünnschicht-Chromatogramm (Fertigplatte: Kieselgel 60 F 254, Laufmittel: Benzol/Dioxan/Eisessig, 90 : 25 : 4 Vol.-Teile) ist dann kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen. Überschüssiges Epichlorhydrin wird am Rotationsverdampfer bei 60 ° abgedampft und der Rückstand in heißem Äthylacetat aufgenommen. Nach Zusatz von etwas Aktivkohle zu der erkalteten Lösung saugt man drch

Celite-Filterhilfsmittel ab und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Man erhält so 151 g (99,5 %) rohes 2,2-Dimethyl-4-(2',3'-epoxy-propoxy)-1,3-benzodioxol als gelbes Öl, das zur weiteren Umsetzung mit Basen hinreichend rein ist.

10 g rohes 2,2-Dimethyl-4-(2',3'-epoxy-propoxy)-1,3-Benzodioxol werden in 20 ml Äthanol nach Zusatz von 10 ml tert. Butylamin 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Eine Probe zeigt dann am Dünnschicht-Chromatogramm (Fertigplatte: Kieselgel 60 F 254, Laufmittel: Essigester/Methanol/2n NH₄OH 25 : 8 : 3 Vol.-Teile) vollständige Umsetzung an. Man dampft die Lösung am Rotationsverdampfer bei 50 ° ein, nimmt den öligen

Rückstand in etwas Essigester auf und dampft nochmals ein. Das erhaltene Öl wird in Essigester gelöst und die Lösung durch Ausschütteln mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Danach extrahiert man die Essigesterlösung mit 2n HCl, filtriert die saure wässrige Lösung nach Zusatz von Aktivkohle, macht das Filtrat mit 5n NaOH bis pH 10 alkalisch und extrahiert mehrmals mit Chloroform. Die mit Na₂SO₄ getrocknete Chloroformlösung hinterläßt nach dem Eindampfen ein Öl, das beim Stehen kristallisiert. Aus n-Hexan umkristallisiert, erhält man 10,5 g (79 % d. Th.) farblose Kristalle von 2,2-Dimethyl-4-(2'-hydroxy-3'-tert.butylamino-propoxy)-1,3-benzodioxol mit Fp. 75 - 76°.

Das Hydrochlorid dieser Verbindung fällt aus einer Isopropyläther-Lösung beim Versetzen mit alkoholischer HCl. Aus Isopropanol umkristallisiert, schmilzt das Hydrochlorid bei 124 - 126°.

Beispiel 2 :

Eine Lösung von 10 g des gemäß Beispiel 1 erhältlichen 1,3-Benzodioxol-Ausgangsprodukts in 20 ml Äthanol wird mit 8,24 g Benzhydrylamin versetzt und 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Der nach Eindampfen der Mischung verbleibende Rückstand wird in etwas Aceton aufgenommen und die Lösung mit alkoholischer HCl sowie mit Isopropyläther versetzt. Der dabei ausfallende ölige Niederschlag wird beim Stehen kristallin. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol (unter Verwendung von Aktivkohle und Filtration) erhält man 18 g (90,5 %) Hydrochlorid von 2,2-Dimethyl-4-(2'-hydroxy-3'-diphenyl-methylamino-propoxy)-1,3-benzodioxol, das bei 136 - 139° schmilzt.

Beispiel 3 :

Eine Lösung von 10 g des gemäß Beispiel 1 erhältlichen 1,3-Benzodioxol-Ausgangsprodukts und 4,15 g 2-Methyl-3-butan-2-ylamin (90 %ig) in 20 ml Äthanol läßt man 3 Tage bei Raumtemperatur stehen. Der Eindampfrückstand wird in Diäthyläther gelöst und die Lösung mit alkohol. HCl versetzt, wobei sich ein Öl abscheidet. Dieses wird in heißem Aceton gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert das Hydrochlorid von 2,2-Dime-

thyl-4-[2'-hydroxy-3'-(2"-methyl-3"-butin-2"-ylamino)-propoxy]-1,3-benzodioxol aus. Fp.: 153 - 155°. Ausbeute: 12,5 g (81,3 %).

Beispiel 4:

Eine Lösung von 22,1 g 2-Methoxy-2-methyl-4-hydroxy-1,3-benzodioxol in 60 ml Methanol wird unter Rühren tropfenweise mit 21,8 g einer 30 %igen Lösung von Natriummethylat in Methanol versetzt, wobei sich die Mischung dunkel färbt. Das durch Eindampfen am Rotationsverdampfer bei 50° erhaltene Öl wird in 50 ml Epichlorhydrin aufgenommen und die Mischung nach Zusatz von 3,5 g Benzyl-triäthylammoniumchlorid 3 Stunden bei 60° gerührt. Man dampft überschüssiges Epichlorhydrin am Rotationsverdampfer bei 60° ab und nimmt den Rückstand in heißem Äthylacetat auf. Nach Zusatz von etwas Aktivkohle zu der erkalteten Lösung saugt man durch Celite-Filterhilfsmittel ab und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Man erhält so 28,5 g (98,6 %) rohes 2-Methoxy-2-methyl-4-(2',3'-epoxy-propoxy)-1,3-benzodioxol als braunes Öl, das zur weiteren Umsetzung mit Basen hinreichend rein ist.

Eine Lösung von 10 g 2-Methoxy-2-methyl-4-(2',3'-epoxy-propoxy)-1,3-benzodioxol in 20 ml Äthanol wird nach Zusatz von 10 ml Isopropylamin unter Rückfluß erhitzt, bis eine Probe am Dünnschicht-Chromatogramm (Fertigplatte: Kieselgel 60 F 254, Laufmittel: Chloroform/Methanol, 9 : 1 Vol.Teile oder Essigester/Methanol/2n NH₄OH, 25 : 8 : 3 Vol.Teile) vollständige Umsetzung anzeigt. Das nach dem Eindampfen der Lösung am Rotationsverdampfer zurückbleibende rote Öl wird in Aceton gelöst und mit einer Lösung von 8,5 g Cyclohexylsulfaminsäure in Aceton versetzt. Beim Stehen der Mischung bei 4° kristallisiert das Cyclamat von 2-Methoxy-2-methyl-4-(2'-hydroxy-3'-isopropylamino-propoxy)-1,3-benzodioxol, das nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol bei 139 - 142° schmilzt. Ausbeute: 12,6 g (63 % d.Th.).

Beispiel 5:

Eine Lösung von 10 g des gemäß Beispiel 1 erhältlichen 2,2-Dimethyl-4-(2',3'-epoxy-propoxy)-1,3-benzodioxols in 20 ml Äthanol wird nach Zusatz von 1 ml Isopropylamin 3 Stunden

unter Rückfluß erhitzt und danach im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene gelbe Öl nimmt man in Isopropyläther auf. Beim Versetzen der Lösung mit alkoholischer HCl fällt das Hydrochlorid von 2,2-Dimethyl-4-(2'-hydroxy-3'-isopropyl-amino-propoxy)-1,3-benzodioxol aus (12,0 g, 83,9 %), das nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol bei 157 - 159° schmilzt. Die entsprechende freie Base schmilzt bei 91-93°.

In eine Lösung von 10 g des erhaltenen Hydrochlorids in 140 ml aqua dest. werden unter Rühren portionsweise 20 g eines fein-pulverigen Polystyrol-Kationenaustauschers, der $-SO_3Na$ als aktive Gruppen enthält, eingetragen. Man rührt noch 24 Stunden, saugt ab, wäscht den Niederschlag am Filter mehrmals mit aqua dest. und erhält nach dem Trocknen im Vakuum bei 70° 25,5 g Resinat.

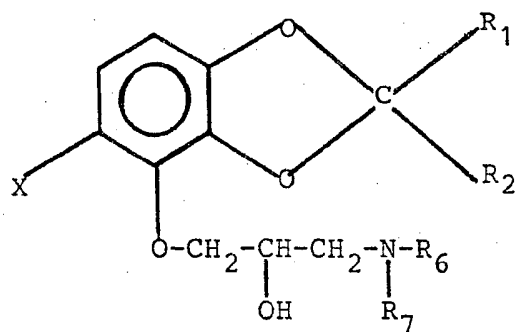
Nach oraler Verabreichung dieses Resinats z.B. in magensaft-resistenten Kapseln wird der Wirkstoff retardiert freigesetzt.

Beispiel 6 :

Eine Mischung von 20 g p-Chlorphentermin-Hydrochlorid, 150 ml gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und 200 ml Chloroform wurde 1 Stunde intensiv gerührt, dann die Phasen getrennt, die $CHCl_3$ -Phase über Na_2SO_4 sicc. getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die p-Chlorphentermin-Base wurde als gelbliches Öl erhalten.

8,3 g dieses Öls wurden mit 10 g des gemäß Beispiel 1 erhältlichen 2,2-Dimethyl-4-(2',3'-epoxy-propoxy)-1,3-benzodioxols in 20 ml Äthanol 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das nach dem Eindampfen der Lösung am Rotationsverdampfer zurückbleibende gelbliche Öl wurde in Aceton aufgenommen und die Lösung mit alkoholischer HCl versetzt. Das dabei ausgefallene Hydrochlorid von 2,2-Dimethyl-4-[3'-(α,α -dimethyl-p-chlorphen-äthyl-amino)-2'-hydroxy-propoxy]-1,3-benzodioxol (15,7 g, 78,9 %) wurde aus Äthanol umkristallisiert. Fp. 212 - 215°.

Nach Verfahren, die den beschriebenen Beispielen 1 bis 6 analog sind, wurden weitere Derivate der allgemeinen Formel



erhalten. Diese sind in den folgenden Tabellen I und II zusammengestellt:

Tabelle I (X = H)

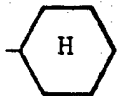
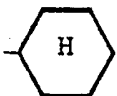
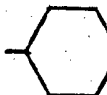
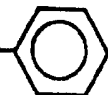
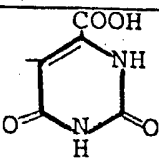
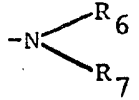
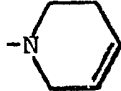
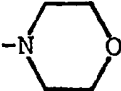
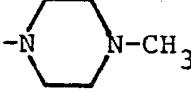
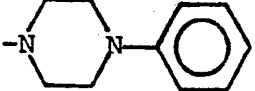
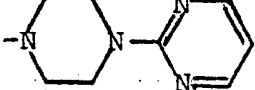
R ₁	R ₂	R ₆	R ₇	Fp°C (Base/Salz)
CH ₃	CH ₃	H	-CH ₂ -C(CH ₃) ₃	116-118 (Cyclamat)
CH ₃	CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ ·CH ₃	69-74 (Base)
CH ₃	CH ₃	H	-(CH ₂) ₅ ·CH ₃	110-111 (Hydrochlorid)
CH ₃	CH ₃	H		114-117 (Hydrochlorid)
CH ₃	CH ₃	H		153-156 (Hydrochlorid)
CH ₃	CH ₃	CH ₃		57-59 (Base)
CH ₃	CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	109-111 (Cyclamat)
CH ₃	CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	85-88 (Cyclamat)
CH ₃	CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -N(C ₂ H ₅) ₂	155-157 (Dihydrochlorid)
CH ₃	CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ ·CONH ₂	110-112 (Cyclamat)
CH ₃	CH ₃	H	-CH ₂ - 	116-120 (Hydrochlorid)
CH ₃	CH ₃	H	 -N-CH ₂ - 	246-248 (Dihydrochlorid)
CH ₃	CH ₃	H		211-214 (Base)

Tabelle I (X = H) Fortsetzung

R ₁	R ₂	R ₆	R ₇	Fp°C (Base/Salz)
CH ₃	O-CH ₃	H	-C(CH ₃) ₃	160-162 (Cyclamat)
CH ₃	O-CH ₃	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	108-112 (Base)
CH ₃	CH ₃	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}\cdot\text{CHOH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	111-112 (Base)
CH ₃	CH ₃	H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_2)_2-$	145-146 (Base)
CH ₃	CH ₃	H	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	102-107 (Hydrochlorid)
CH ₃	CH ₃	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	115-117 (Hydrochlorid)
CH ₃	CH ₃	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_8\text{H}_7\text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	121-123 (Hydrochlorid)
H	H	H	-C(CH ₃) ₃	140-143 (Cyclamat)
H	H	H	-CH(CH ₃) ₂	135-137 (Cyclamat)

Tabelle II (X = H)

R ₁	R ₂		Fp°C (Base/Salz)
CH ₃	CH ₃		131-133 (Cyclamat)
CH ₃	CH ₃		135-137 (Cyclamat)
CH ₃	CH ₃		188-195 (Dihydrochlorid)
CH ₃	CH ₃		177-179 (Hydrochlorid)
CH ₃	CH ₃		174-176 (Hydrochlorid)

Beispiel 7 :

a.) Eine Mischung von 120 g 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-1,3-benzodioxol, 319,6 g Allylbromid, 533 g K₂CO₃ und 2600 ml Aceton wird 5 Stunden unter Rückfluß gekocht und dann filtriert. Der Eindampfrückstand des Filtrats wird mit Isopropyläther und verdünnter NaOH geschüttelt, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ sicc. getrocknet und nach Behandlung mit Aktivkohle filtriert. Durch Eindampfen des Filtrats erhält man ein grünlich-gelbes Öl, das bei 122 - 124°/10 Torr siedet und aus 2,2-Dimethyl-4-allyloxy-1,3-benzodioxol besteht. Ausbeute: 132 g (88,6 %).

b.) Man erhitzt eine Lösung von 132 g 2,2-Dimethyl-4-allyloxy-1,3-benzodioxol in 300 g 1,2-Dichlor-benzol 4 Stunden unter Rühren auf 180°, extrahiert die erkaltete Lösung mehrmals mit 1n NaOH, säuert die vereinigten wässrig-alkalischen Extrakte unter Kühlung mit verdünnter HCl an und schüttelt sofort mit Chloroform aus. Die getrock-

nete Chloroformlösung hinterläßt nach dem Eindampfen 105,3 g (79,8 %) eines gelben Öls, das aus 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-5-allyl-1,3-benzodioxol besteht. Rf-Wert auf Kieselgel 60 F 254 (Laufmittel: Chloroform/Methanol = 9 : 1) : 0,66. Rf-Wert des zur Allylumlagerung eingesetzten Allyläthers unter gleichen DC-Bedingungen: 0,73.

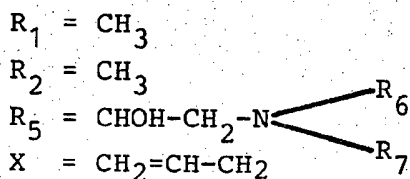
- c.) Zu einer Lösung von 105,3 g 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-5-allyl-1,3-benzodioxol in 150 ml Methanol tropft man unter Rühren 91,7 g einer 30 %igen methanolischen Lösung von CH_3ONa . Nach 2 Stunden dampft man die Lösung ein, nimmt den dunklen Rückstand in 100 ml Epichlorhydrin unter Zusatz von 11,2 g Benzyltriäthylammoniumchlorid auf, rührt 5 Stunden und läßt die Lösung über Nacht stehen.

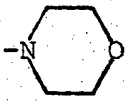
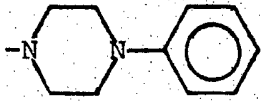
Der Eindampfrückstand wird zwischen Wasser und Äthylacetat verteilt. Die Essigesterlösung wird noch mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Man erhält so 127 g (94,8 %) 2,2-Dimethyl-4-(2',3'-epoxy-propoxy)-5-allyl-1,3-benzodioxol als gelbes Öl, das unter den bei Stufe b.) beschriebenen DC-Bedingungen einen Rf-Wert von 0,74 zeigt.

- d.) 20 g 2,2-Dimethyl-4-(2',3'-epoxy-propoxy)-5-allyl-1,3-benzodioxol und 25 ml tert. Butylamin werden in 25 ml Äthanol 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der nach dem Eindampfen der Lösung erhaltene Rückstand wird in Isopropyläther aufgenommen und die Lösung mit alkoholischer HCl versetzt, worauf das Hydrochlorid von 2,2-Dimethyl-4-(2'-hydroxy-3'-tert.butylamino-propoxy)-5-allyl-1,3-benzodioxol ausfällt. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropyläther/Äthylacetat (3 : 1) schmilzt das Produkt bei 129 - 132°. Ausbeute: 18,9 g (66,6 %).

Entsprechend den in Beispiel 7 gemachten Angaben erhält man die in Tabelle III angeführten Verbindungen.

Tabelle III



R_6	R_7	Fp°C (Base/Salz)
H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	120-124 (Hydrochlorid)
H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	152-156 (Hydrochlorid)
H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	160-165 (Hydrochlorid)
	$-\text{N} \begin{matrix} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{matrix}$	
		153-158 (Hydrochlorid)
		145-152 (Dihydrochlorid)

Beispiel 8:

Zu einer Lösung von 10 g 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-1,3-benzodioxol in 50 ml Methanol tropft man unter Rühren 10,8 g einer 30 %igen Lösung von CH_3ONa in Methanol. Die dunkel gefärbte Mischung wird dann mit einer Lösung von 12,55 g Bromessigsäureäthylester in 15 ml Methanol tropfenweise versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur, bis am Dünnschicht-Chromatogramm (Schicht: Kieselgel 60 F 254, Laufmittel: Chloroform/Methanol = 9 : 1) kein Ausgangsprodukt mehr erscheint, dampft am Rotationsverdampfer ein und nimmt den Rückstand in Chloroform auf. Die filtrierte Chloroformlösung wird zweimal mit 1n NaOH und dreimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4

getrocknet und eingedampft. Das zunächst als Öl erhaltene 2,2-Dimethyl-4-(carbäthoxy-methoxy)-1,3-benzodioxol kristallisiert beim Stehen und schmilzt dann bei 46 - 48°.

Beispiel 9 :

Eine Lösung von 11,3 g des gemäß Beispiel 8 erhaltenen Esters in 100 ml Äthanol wird nach Zusatz von 20 ml Wasser unter Rühren tropfenweise mit 8 g einer 30 %igen Lösung von CH_3ONa in Methanol versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur zeigt das Dünnschicht-Chromatogramm (Schicht: Kieselgel 60 F 254, Laufmittel: Essigester/Methanol/2n NH_4OH = 25 : 8 : 3) vollständige Umsetzung an. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst. Der beim Ansäuern der wässrigen Lösung mit HCl ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$ erhält man das bei 138 - 141° schmelzende 2,2-Dimethyl-4-(carboxy-methoxy)-1,3-benzodioxol.

Das Natriumsalz dieser Verbindung kann man z.B. durch Umsetzung einer methanolischen Lösung der freien Säure mit einem Äquivalent Natrium-methylat, Eindampfen der Mischung und Behandeln des Rückstandes mit Isopropyläther erhalten; es schmilzt bei 256 - 260° unter Zersetzung.

Beispiel 10 :

Eine Mischung von 4 g der gemäß Beispiel 9 erhältlichen Carbonsäure, 8 g NaHCO_3 und 100 ml CCl_4 wird nach Zusatz eines Jodkristalls unter Rühren bei -5° tropfenweise mit einer Lösung von 4,5 g Chlor in 100 ml CCl_4 versetzt. Man läßt bei 0° ausreagieren und filtriert dann. Der erhaltene Niederschlag wird mit CHCl_3 heiß extrahiert, der Extrakt mit dem CCl_4 -Filtrat vereinigt und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand behandelt man mit $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ trennt die Phasen und dampft die CHCl_3 -Phase ein. Der kristalline Rückstand wird aus CCl_4 umkristallisiert, wobei man das 2,2-Dimethyl-4-(carboxymethoxy)-5,7-dichlor-1,3-benzodioxol von 134 - 145° erhält.

B e i s p i e l 11 :

Das Produkt von Beispiel 10 ist auch auf folgendem Wege zugänglich:

2,2-Dimethyl-4-hydroxy-5,7-dichlor-1,3-benzodioxol wird nach dem im Beispiel 17 beschriebenen Verfahren zu 2,2-Dimethyl-4-(carbäthoxy-methoxy)-5,7-dichlor-1,3-benzodioxol umgesetzt, welches bei 82 - 84° schmilzt.

Dieser Ester ergibt nach Verseifung gemäß Beispiel 9 die entsprechende freie Säure, welche den im Beispiel 10 angegebenen Schmelzpunkt zeigt.

B e i s p i e l 12 :

Eine Mischung von 6,5 g des gemäß Beispiel 8 erhältlichen Esters, 8 g Morpholin, 6 ml Dimethylformamid und 20 ml Benzol wird unter Rückfluß erhitzt, bis am Dünnschicht-Chromatogramm (vgl. Beispiel 9) kein Ausgangsprodukt mehr erscheint. Der nach dem Eindampfen der Lösung erhaltene Rückstand wird aus Isopropyläther umkristallisiert, besteht aus 2,2-Dimethyl-4-(morpholino-carbomethoxy)-1,3-benzodioxol und schmilzt bei 92 - 93°.

B e i s p i e l 13 :

Eine Lösung von 6,3 g 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-1,3-benzodioxol in 30 ml Acrylnitril wird mit 2 Tropfen einer 40 %igen methanolischen Lösung von Benzyltrimethylammonium-hydroxyd versetzt und dann unter Rühren auf Rückfluß erhitzt, bis am Dünnschicht-Chromatogramm (vgl. Beispiel 8) nur mehr Spuren von Ausgangsprodukt zu sehen sind. Der Eindampfrückstand wird in Essigester/Wasser aufgenommen, die Mischung filtriert, die Essigester-Phase mit 1 n NaOH und nochmals mit Wasser ausgeschüttelt und die mit Na₂SO₄ getrocknete Essigesterlösung eingedampft.

Der ölige Rückstand, 2,2-Dimethyl-4-(2'-cyanäthoxy)-1,3-benzodioxol, wird für die folgende Umsetzung mit Hydroxylamin verwendet.

Dazu versetzt man unter Außenkühlung mit Wasser eine Lösung von 3,5 g Hydroxylamin-Hydrochlorid in 15 ml Methanol unter Rühren tropfenweise mit 9 g einer 30 %igen methanolischen NaOCH_3 -Lösung und saugt vom ausgefallenen NaCl ab. Die so erhaltene Lösung wird zu einer unter Rückfluß gehaltenen und gerührten Lösung von 6,2 g 2,2-Dimethyl-4-(2'-cyanäthoxy)-1,3-benzodioxol in 25 ml Äthanol getropft. Nach weiteren 15 Minuten Rückfluß ist gemäß Dünnschicht-Chromatogramm (vgl. Beispiel 8) alles umgesetzt. Die filtrierte Lösung wird eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert aus Isopropanol, besteht aus 2,2-Dimethyl-4-(2'-carbamidoxim-äthoxy)-1,3-benzodioxol und schmilzt bei 100 - 103°.

Beispiel 14:

Die Lösung von 10 g Natriumsalz von 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-5,7-dibrom-1,3-benzodioxol und 0,7 g Benzyltriäthylammoniumchlorid in 40 ml Chloracetonitril wird unter Rückfluß gerührt, bis das Dünnschicht-Chromatogramm (vgl. Beispiel 8) vollständige Umsetzung anzeigt. Man dampft im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in Essigester auf und schüttelt mit 1n NaOH und danach mit Wasser aus. Der nach dem Eindampfen der Essigesterlösung verbleibende Rückstand kristallisiert beim Stehen im Kühlschrank. Aus Petroläther umkristallisiert schmilzt das erhaltene 2,2-Dimethyl-4-cyanmethoxy-5,7-dibrom-1,3-benzodioxol bei 64 - 66°.

Beispiel 15:

Eine Lösung von 2,2 g Hydroxylamin-Hydrochlorid in 15 ml Methanol wird unter Rühren bei 12° tropfenweise mit 5,7 g einer 30 %igen methanolischen Lösung von NaOCH_3 versetzt. Das Filtrat der erhaltenen Mischung tropft man unter Rühren zu einer unter Rückfluß kochenden Lösung von 7,4 g 2,2-Dimethyl-4-cyanmethoxy-5,7-dibrom-1,3-benzodioxol in 25 ml Äthanol. Etwa 15 Minuten danach wird am Rotationsverdampfer eingedampft. Man behandelt den Rückstand mit Aceton und kristallisiert den entstandenen Niederschlag aus Isopropanol um. Das erhaltene 2,2-Dimethyl-4-(carbamidoxim-methoxy)-

-5,7-dibrom-1,3-benzodioxol schmilzt bei 153 - 155°.

Beispiel 16 :

Eine Lösung von 10 g 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-5,7-dijod-1,3-benzodioxol in 50 ml Methanol wird mit 4,3 g einer 30 %igen methanolischen Lösung von NaOCH_3 versetzt und danach im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Äthanol aufgenommen und die Lösung nach Zusatz von 2,65 g 3-Chlor-1,2-propandiol unter Rückfluß erhitzt, bis am Dünnschicht-Chromatogramm (vgl. Beispiel 8) nur mehr Spuren von Ausgangsprodukt erscheinen. Die über Celite filtrierte Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ aufgenommen, die CHCl_3 -Phase mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Isopropanol nach Filtration der heißen Lösung mit Aktivkohle. Das entstandene 2,2-Dimethyl-4-(2',3'-epoxy-propoxy)-5,7-dijod-1,3-benzodioxol schmilzt bei 112 - 114°.

Beispiel 17:

Das Natriumsalz von 5 g 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-5,7-dijod-1,3-benzodioxol wird in Methanol durch Zusatz von 2,15 g einer 30 %igen methanolischen NaOCH_3 -Lösung und Eindampfen der Mischung hergestellt. Der Rückstand wird nach Zusatz von 0,5 g Triäthylbenzylammoniumchlorid in 30 ml Epichlorhydrin aufgenommen und über Nacht stehen gelassen. Der Eindampfrückstand wird dann mit heißem Essigester behandelt und die filtrierte Lösung eingedampft. Man erhält so 5,6 g 2,2-Dimethyl-4-(2',3'-dihydroxy-propoxy)-5,7-dijod-1,3-benzodioxol als gelbes Öl. Am Dünnschicht-Chromatogramm (vgl. Beispiel 9) wandert es etwas höher als das Ausgangsprodukt und erweist sich als rein. Beim Stehen kristallisiert das Produkt und schmilzt dann bei 64 - 67°.

Beispiel 18 :

Zu einer Lösung von 1,7 g 2,2-Dimethyl-4-(carboxy-methoxy)-5,7-dijod-1,3-benzodioxol in 25 ml frisch destilliertem Dimethylformamid tropft man unter Rühren 1 ml Thionylchlorid. Am nächsten Tag gibt man eine 33 %-ige Lösung von Methylamin

in absol. Äthanol zu, bis die Mischung alkalisch reagiert und läßt diese nochmals über Nacht stehen. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und dann mit gesättigter Kochsalzlösung gefällt. Der erhaltene Niederschlag wird aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Das getrocknete 2,2-Dimethyl-4-(N-methyl-carbamyl-methoxy)-5,7-dijod-1,3-benzodioxol schmilzt bei 146 - 148°.

B e i s p i e l 19 :

Nach dem Verfahren gemäß Beispiel 14 erhält man aus dem Natriumsalz von 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-1,3-benzodioxol das 2,2-Dimethyl-4-cyanmethoxy-1,3-benzodioxol als orangefarbiges Öl.

10 g dieses Öls werden nach Zusatz von 0,1 g Schwefel in 20 ml Äthylendiamin eine Stunde auf 100° erhitzt. Der Eindampfrückstand der Reaktionsmischung wird dann in Essigester aufgenommen, die filtrierte Lösung mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt und dann mit 2n HCl extrahiert. Die saure wässrige Phase wird durch NaOH-Zusatz alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen der mit Na₂SO₄ sicc. getrockneten Chloroformlösung erhält man ein gelbliches Pulver. Aus Isopropanol umkristallisiert, bildet das entstandene 2,2-Dimethyl-4-(Δ^2 -imidazolin-2-yl-methoxy)-1,3-benzodioxol farblose Blättchen, die bei 158 - 161° schmelzen.

B e i s p i e l 20 :

5 g Natriumsalz von 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-5,7-dibrom-1,3-benzodioxol werden nach Zusatz von 0,4 g Benzyltriäthylammoniumchlorid in 10 ml Butylbromid bei 100° 2 Stunden gerührt. Der Eindampfrückstand der Reaktionsmischung wird dann in Essigester aufgenommen, die Lösung mit 1n NaOH und mit Wasser gewaschen und danach eingedampft. Das zurückbleibende gelbliche Öl besteht aus 2,2-Dimethyl-4-butoxy-5,7-dibrom-1,3-benzodioxol, das einen Brechungsindex $n_D^{23} = 1,5468$ hat und auf Kieselgel 60 F 254 mit dem Laufmittel: Chloroform/Methanol (9 : 1) einen Rf-Wert von 0,82 zeigt.

Beispiel 21 :

Eine Lösung von 10 g des gemäß Beispiel 17 erhältlichen 2,2-Dimethyl-4-(2',3'-epoxy-propoxy)-5,7-dijod-1,3-benzodioxols in 50 ml Äthanol wird mit 2,2 g 2-Amino-2-methyl-1,3-propan-diol unter Rückfluß gekocht, bis die Umsetzung gemäß Dünnschicht-Chromatogramm (vgl. Beispiel 9) beendet ist. Dann wird der Eindampfrückstand in Essigester aufgenommen, die Lösung zunächst mit Wasser und dann mit 2n HCl ausgeschüttelt, wobei ein ausfallendes Öl durch Wasserzusatz wieder in Lösung gebracht wird. Die saure wässrige Lösung wird mit Aktivkohle behandelt, filtriert, mit NaOH alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Na_2SO_4 sicc. getrocknete Chloroformlösung hinterläßt nach dem Eindampfen ein Öl, das nach Auflösen in Essigester und Versetzen mit alkoholischer HCl ein kristallines Produkt ergibt. Dieses schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol oder Acetonitril bei 205 - 208° und besteht aus dem Hydrochlorid von 2,2-Dimethyl-4-[3'-(α,α -di-hydroxymethyl-äthylamino)-2'-hydroxy-propoxy]-5,7-dijod-1,3-benzodioxol.

Beispiel 22 :

Eine Lösung von 10 g 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-1,3-benzodioxol in 20 ml Methanol wird unter Rühren tropfenweise mit 10,83 g einer 30 %igen methanolischen NaOCH_3 -Lösung versetzt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in 15 ml Chloracetaldehyd-dimethylacetal aufgenommen und die Mischung nach Zusatz von 1 g Tetrabutylammoniumbromid mehrere Tage unter Rückfluß erhitzt, bis die Umsetzung gemäß Dünnschicht-Chromatogramm (Schicht: Kieselgel 60 F 254, Laufmittel: Cyclohexan/Aceton = 3 : 1) nahezu beendet ist.

Die Lösung des Eindampfrückstandes in Essigester wird mit verdünnter NaOH gewaschen, über Na_2SO_4 sicc. getrocknet, nach Zusatz von Aktivkohle filtriert und eingedampft. Das so erhaltene Öl wird destilliert (Kp.: 155 - 157°/12 Torr) und besteht aus 2,2-Dimethyl-4-(2',2'-dimethoxy-äthoxy)-1,3-benzodioxol. Am Dünnschicht-Chromatogramm (s.o.) zeigt

es einen Rf-Wert von 0,44, das Ausgangsprodukt einen von 0,30. Der Brechungsindex des erhaltenen Dimethylacetals: $n_D^{24} = 1,4971$.

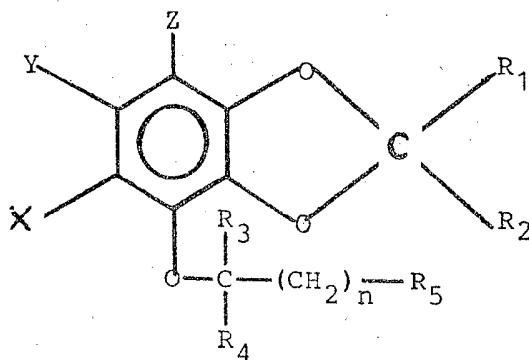
Beispiel 23 :

Werden gemäß Beispiel 21 anstelle von 2-Amino-2-methyl-1,3-propandiol 7,6 g 2-Amino-1,3-propandiol (Serinol) eingesetzt, dann erhält man bei ansonsten gleicher Verfahrensweise das Hydrochlorid von 2,2-Dimethyl-4-[3'-(1",3"-dihydroxyisopropylamino)-2'-hydroxy-propoxy]-5,7-dijod-1,3-benzodioxol, das aus Acetonitril/Methanol umkristallisiert wird und bei 190 - 195° schmilzt.

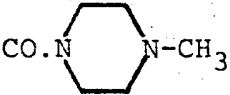
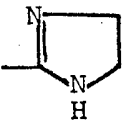
Beispiel 24 :

Eine Suspension von 10 g des gemäß Beispiel 9 erhältlichen 2,2-Dimethyl-4-(carboxy-methoxy)-1,3-benzodioxols in 150 ml CH_2Cl_2 wird unter Rühren mit 3,3 g Acetonoxim versetzt und danach tropfenweise mit einer Lösung von 9,2 g N,N-Dicyclohexyl-carbodiimid in 80 ml CH_2Cl_2 . Nach 30 Minuten ist die Umsetzung laut Dünnschicht-Chromatogramm (Schicht: Kieselgel 60 F 254, Laufmittel: Cyclohexan/Aceton = 1 : 1) beendet. Der Eindampfrückstand wird in Isopropyläther aufgenommen, der über Nacht ausgefallene Niederschlag abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus Isopropyläther umkristallisiert. Das so erhaltene Aceton-O-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-4-oxy-acetyl)-oxim schmilzt bei 73 - 75°.

Die im folgenden angegebenen neuen Pyrogallol-äther der allgemeinen Formel

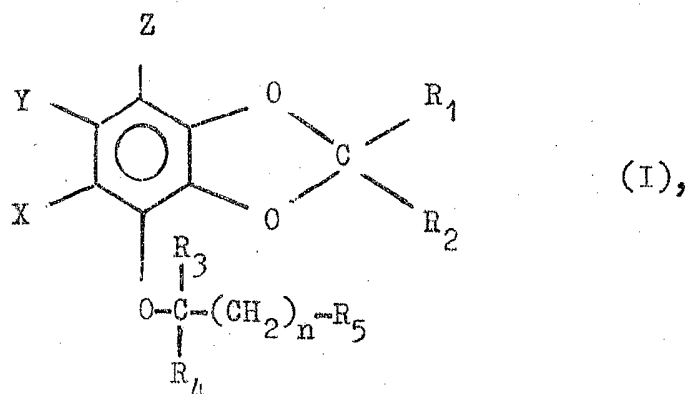


wurden, wie in den Beispielen 8 bis 24 beschrieben, erhalten:

X	Y	Z	n	R ₅	Fp °C
R ₁ , R ₂ = CH ₃			R ₃ , R ₄ = H		
Br	H	Br	O	COOH	175-178
J	H	J	O	COOH	198-200
Cl	H	H	O	COOH	118-120
NO ₂	H	H	O	COOH	123-125
H	H	NO ₂	O	COOH	165-167
H	H	H	O		130-134
H	H	H	O		106-108
H	H	H	O	CHOH.CH ₂ OH	68-70
Cl	H	H	O	 . HCl	195-205 (Zers.)
R ₁ , R ₂ , R ₃ , R ₄ = CH ₃					
Br	H	Br	O	COOH	161-164
J	H	J	O	COOH	190-193

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Pyrogallol-Derivaten der allgemeinen Formel

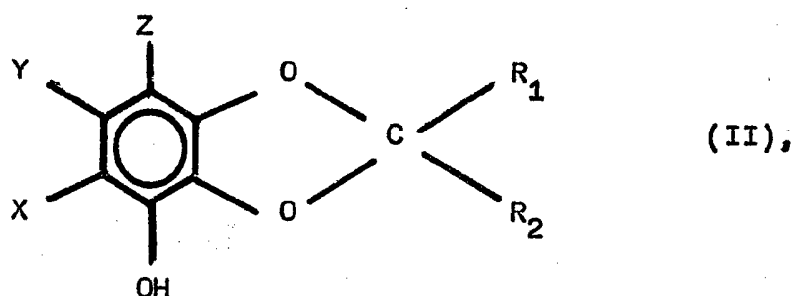


worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder nied. Alkyl bedeuten und

- a) R_3 und R_5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder nied. Alkyl bedeuten, X, Y und Z ebenfalls gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen oder Nitro bedeuten, n für Null, 1 oder 2 steht und R_5 Wasserstoff, Oxiranyl, Mono- oder Dihydroxyalkyl, N-(Dihydroxyalkyl)-amino-hydroxyalkyl, Carboxy, Carbalkoxy, Carbamyl, N-Alkylcarbamyl, N,N-Dialkylcarbamyl, Cyan, Δ^2 -Imidazolin-2-yl, Amidoxim, Oximester oder Dialkylacetal darstellt, wobei der Aminrest der Carbamylgruppe auch ein gesättigter Heteroring mit insgesamt zwei Heteroatomen sein kann mit der Maßgabe, daß R_1 bis R_5 nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten können, oder
- b) X Wasserstoff oder Allyl ist, Y, Z, R_3 und R_4 Wasserstoff sind und n Null ist, R_5 die Gruppe $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_6 \\ \text{R}_7 \end{smallmatrix}$ bedeutet, worin R_6 Wasserstoff oder nied. Alkyl ist oder zusammen mit R_7 einen fünf- oder sechsgliedrigen

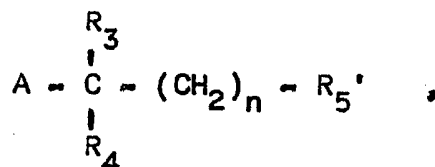
gesättigten heterocyclischen Ring bildet, der höchstens zwei Heteroatome enthält, R_7 Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxyalkyl, Cycloalkyl, Dialkylaminoalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroalkyl, Carbamoylalkyl oder einen fünf- oder sechsgliedrigen und gegebenenfalls kondensierten heterocyclischen Rest mit höchstens drei Heteroatomen bedeutet,

sowie deren Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, gekennzeichnet dadurch, daß man ein 4-Hydroxy-1,3-benzodioxol der allgemeinen Formel



worin R_1 und R_2 die obige Bedeutung haben,

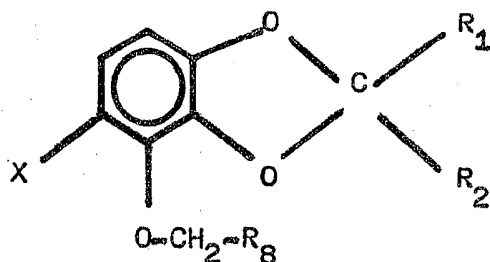
a) wenn X, Y und Z gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen oder Nitro bedeuten, diese Verbindung oder deren Phenolat, vorzugsweise in inerten Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



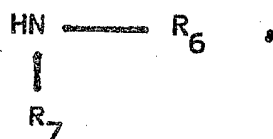
worin R_3 , R_4 und n obige Bedeutung haben, R_5' die gleiche Bedeutung wie R_5 hat oder eine CH_2CN -Gruppe bedeutet und A Halogen, Sulfonyloxy oder für den Fall, daß R_3 und

R_4 Wasserstoff, n Null und R_5' eine CH_2CN -Gruppe darstellen, eine Doppelbindung mit dem benachbarten Kohlenstoffatom bedeutet, umgesetzt, gegebenenfalls in den erhaltenen Derivaten der allgemeinen Formel (I) eine Gruppe R_5 in eine andere Gruppe R_5 überführt und, für den Fall, daß X und/oder Y und/oder Z Wasserstoff bedeuten, die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) gewünschtenfalls mit Halogenierungs- und/oder Nitrierungsmitteln behandelt, oder

- b) wenn X Wasserstoff oder Allyl bedeutet und Y und Z Wasserstoff sind, diese Verbindung (II) oder deren Alkalisalz mit einem Epihalohydrin umgesetzt, das dabei erhaltene Reaktionsprodukt der allgemeinen Formel

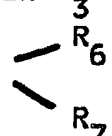


worin R_8 $-CHOH-CH_2Q$ oder $-CH-CH_2$ bedeutet, wobei Q Halogen darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



worin R_6 und R_7 die oben angegebene Bedeutung haben, behandelt, und das erhaltene Derivat der allgemeinen Formel (I) gewünschtenfalls in die optischen Antipoden spaltet und/oder gegebenenfalls mit einer physiologisch verträglichen Säure oder Base in ein Salz überführt.

2. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin R_3 und R_4 Wasserstoff, $n = 0$

und R_5 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{N}$  bedeuten, gekennzeichnet da-

durch, daß man zur Salzbildung einen Ionenaustauscher ein-
setzt.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-1,3-benzodioxol zuerst mit Epichlorhydrin und anschließend mit tert.-Butylamin umsetzt und das erhaltene 2,2-Dimethyl-4-(2'-hydroxy-3'-tert.-butylamino-propoxy)-1,3-benzodioxol gegebenenfalls in ein Salz, vorzugsweise das Hydrochlorid, überführt.