

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2623/87

(51) Int.Cl.⁵ : **C07C 311/17**
A61K 31/18

(22) Anmeldetag: 8.10.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15.11.1992

(45) Ausgabetag: 26. 7.1993

(30) Priorität:

6. 2.1987 JP 26858/87 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

EP-OS 239907 EP-OS 223593

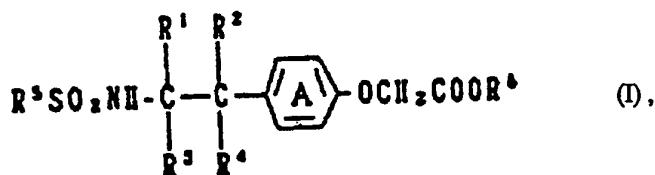
(73) Patentinhaber:

TANABE SEIYAKU CO., LTD.
OSAKA (JP).

(54) PHENOXYESSIGSÄUREDERIVATE UND IHRE HERSTELLUNG

AT 396 235 B

Diese Erfindung betrifft eine neue Phenoxyessigsäureverbindung und Verfahren zur Herstellung derselben. Insbesondere betrifft sie eine Phenoxyessigsäureverbindung der allgemeinen Formel



worin der Ring A eine Phenylengruppe oder eine Phenylengruppe mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus einer Niedrigalkylgruppe, einer Niedrigalkoxygruppe und einem Halogenatom ist; entweder eine oder zwei Gruppe(n) von $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ und R^4 eine Niedrigalkylgruppe ist/oder sind, und die anderen Gruppen ein Wasserstoffatom bedeuten; R^5 eine Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus einer Niedrigalkylgruppe, einem Halogenatom, einer Niedrigalkoxygruppe, einer Trihalogenmethylgruppe und einer Nitrogruppe ist; und $-\text{COOR}^6$ eine Carboxylgruppe oder eine geschützte Carboxylgruppe darstellt, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

Die Phenoxyessigsäureverbindung (I) zeigt starke Plättchenaggregationshemmaktivität und ist für die Behandlung und/oder Prophylaxe von thrombotischen Erkrankungen nützlich.

Beispiele für die Verbindung der vorliegenden Erfindung sind jene der Formel (I), in welcher der Ring A eine Phenylengruppe oder eine Phenylengruppe mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie Methyl, Äthyl, Propyl oder Butyl, einer Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen wie Methoxy, Äthoxy oder Propoxy und einem Halogenatom wie Chlor, Brom oder Fluor darstellt; entweder eine oder zwei Gruppe(n) von R^1 bis R^4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie Methyl, Äthyl, Propyl oder Butyl ist/oder sind, und die anderen Gruppen von R^1 bis R^4 ein Wasserstoffatom darstellen; R^5 eine Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Klasse bestehend aus einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen wie Methyl, Äthyl oder Propyl, einem Halogenatom wie Fluor, Chlor oder Brom, einer Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen wie Methoxy, Äthoxy oder Propoxy, einer Trihalogenmethylgruppe wie Trifluormethyl und einer Nitrogruppe ist; und $-\text{COOR}^6$ eine Carboxylgruppe ist, welche gegebenenfalls geschützt sein kann mit einer Schutzgruppe wie einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen (z. B. Methyl, Äthyl oder Propyl) oder einer substituierten oder unsubstituierten Phenyl-Alkylgruppe mit 7 bis 13 Kohlenstoffatomen (z. B. Benzyl, p-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzyl oder Benzyldryl) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

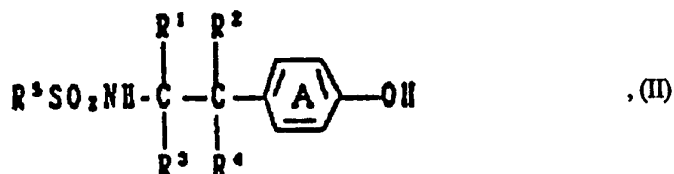
Unter diesen sind jene der Formel (I) bevorzugte Beispiele für die erfindungsgemäße Verbindung, in welcher der Ring A eine Phenylengruppe oder eine Phenylengruppe mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, einem Halogenatom und einer Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt; entweder eine oder zwei Gruppe(n) von R^1 bis R^4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist/oder sind und die anderen Gruppen von R^1 bis R^4 ein Wasserstoffatom darstellen; R^5 eine Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, einem Halogenatom, einer Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, einer Trihalogenmethylgruppe und einer Nitrogruppe ist; und $-\text{COOR}^6$ eine freie Carboxylgruppe oder eine mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen geschützte Carboxylgruppe ist, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon. Andere bevorzugte Beispiele für die erfindungsgemäße Verbindung sind jene der Formel (I), worin der Ring A eine Phenylengruppe oder eine mit einem Halogenatom substituierte Phenylengruppe ist, irgendeines von R^1 bis R^4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und die anderen Gruppen von R^1 bis R^4 ein Wasserstoffatom sind; R^5 eine Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe substituiert mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, einem Halogenatom, einer Trihalogenmethylgruppe oder einer Nitrogruppe ist; und $-\text{COOR}^6$ eine freie Carboxylgruppe oder eine mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen geschützte Carboxylgruppe bedeutet, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon. Andere bevorzugte Beispiele für die erfindungsgemäße Verbindung sind jene der Formel (I), worin der Ring A eine Phenylengruppe oder eine mit einem Fluoratom oder Chloratom substituierte Phenylengruppe ist; irgendeines von R^1 bis R^4 eine Methyl- oder Äthylgruppe ist, und die anderen Gruppen ein Wasserstoffatom darstellen; R^5 eine Phenylgruppe oder eine mit einer Methylgruppe, einem Fluoratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einer Trifluormethylgruppe oder einer Nitrogruppe substituierte Phenylgruppe ist; und $-\text{COOR}^6$ eine freie Carboxylgruppe oder eine mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen geschützte Carboxylgruppe darstellt, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

Während die erfindungsgemäße Verbindung (I) in Form von zwei optisch aktiven Isomeren oder in Form von

zwei Stereoisomeren oder vier optisch aktiven Isomeren existieren kann, was auf ein oder zwei asymmetrische Kohlenstoffatome zurückzuführen ist, schließt die vorliegende Erfindung in ihrem Bereich jedes dieser Isomeren und eine Mischung derselben ein.

Gemäß der vorliegenden Erfindung kann die neue Verbindung (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon durch

i) Umsetzen einer Phenolverbindung der allgemeinen Formel



worin der Ring, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die gleiche Bedeutung wie oben haben, oder eines Salzes davon mit einem Essigsäurederivat der allgemeinen Formel



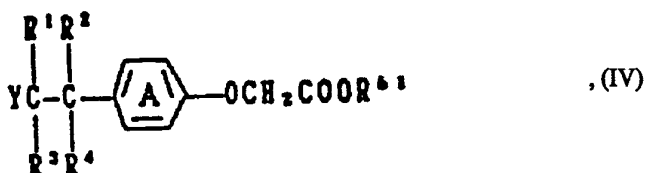
worin X^1 ein reaktiver Rest ist, und $-\text{COOR}^{61}$ eine Carboxylgruppe oder eine geschützte Carboxylgruppe ist,

(ii) falls $-\text{COOR}^{61}$ eine geschützte Carboxylgruppe ist, gegebenenfalls Entfernen der Schutzgruppe und gewünschtenfalls

(iii) Überführen einer erhaltenen Säure in ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, hergestellt werden.

Alternativ kann die neue Verbindung (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon durch

(i) Umsetzen eines Phenoxyessigsäurederivates der allgemeinen Formel



worin Y eine Aminogruppe, eine geschützte Aminogruppe oder ein reaktiver Rest ist, und der Ring A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und $-\text{COOR}^{61}$ wie oben definiert sind, oder eines Salzes davon, mit einer Benzolsulfonsäureverbindung der allgemeinen Formel



worin Z eine Hydroxygruppe oder ein reaktiver Rest ist, wenn Y eine Aminogruppe oder eine geschützte Aminogruppe ist oder Z eine Aminogruppe ist, wenn Y ein reaktiver Rest ist, und R^5 wie oben definiert ist,

ii) falls $-\text{COOR}^{61}$ eine geschützte Carboxylgruppe ist und/oder Y eine geschützte Aminogruppe ist, gegebenenfalls Entfernen der Schutzgruppe(n) daraus und

iii) gewünschtenfalls Überführen einer erhaltenen Säure in ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, hergestellt werden.

Irgendwelche Schutzgruppen, welche leicht auf herkömmliche Weise wie mittels Hydrolyse, Säurebehandlung und Reduktion entfernt werden können, können verwendet werden, um die Carboxylgruppe der Ausgangsverbindung (III) und (IV) zu schützen. Beispiele für eine solche Schutzgruppe (z. B. die Gruppe R^{61}) schließen zum Beispiel eine Niedrigalkylgruppe wie Methyl, Äthyl, Propyl oder Butyl und eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-

Niedrigalkylgruppe wie Benzyl, p-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzyl oder Benzhydryl ein. Beispiele für den reaktiven Rest X^1 und Y oder Z schließen ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Jod, eine Niedrigalkylsulfonyloxygruppe wie Methansulfonyloxy, eine substituierte oder unsubstituierte Phenylsulfonyloxygruppe wie Benzolsulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxy und dergleichen ein.

Das Kondensieren der Ausgangsverbindungen (II) und (III) kann leicht in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt werden. Aceton, Chloroform, Niedrigalkanole, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid und eine Mischung davon sind als Lösungsmittel geeignet. Bei der Durchführung der Umsetzung kann die Phenolverbindung (II) in Form eines Salzes davon wie eines Alkalimetallsalzes, eines Erdalkalimetallsalzes und dergleichen verwendet werden. Bevorzugterweise wird die Umsetzung in Gegenwart eines Säureakzeptors wie eines Alkalimetallcarbonats, eines Alkalimetalloxids, eines Alkalimetallbicarbonats und eines organischen Amins (z. B. Triäthylamin) durchgeführt. Es wird auch bevorzugt sie bei einer Temperatur von 20 bis 100 °C durchzuführen.

Das Kondensieren der Ausgangsverbindungen (IV) und (V) kann in Gegenwart eines Säureakzeptors in einem oder ohne ein Lösungsmittel durchgeführt werden. Beispiele für den Säureakzeptor schließen ein Alkalimetallbicarbonat, ein Alkalimetallcarbonat, ein Erdalkalimetallcarbonat und organische Basen wie Pyridin, Trimethylamin oder Triäthylamin ein. Äther, Benzol, Methylenchlorid, Dioxan, Äthanol, Methanol, Wasser und eine Mischung davon sind als Lösungsmittel geeignet. Die Verbindung (IV), worin Y eine Aminogruppe darstellt, kann für die Umsetzung in Form eines organischen oder anorganischen Säureadditionssalzes wie Hydrochlorid, Hydrobromid, Methansulfonat, Oxalat und dergleichen verwendet werden; oder die Verbindung (IV), worin Y eine geschützte Aminogruppe ist und/oder $-COOR^{61}$ eine freie Carboxylgruppe ist, kann für die Umsetzung in Form eines Salzes wie eines Alkalimetallsalzes oder eines Erdalkalimetallsalzes verwendet werden. Weiters kann vorzugsweise, wenn Y eine geschützte Aminogruppe ist, eine Niedrigalkanoylgruppe wie Acetyl oder eine Propionylgruppe oder eine Aralkyloxycarbonylgruppe wie eine Benzyloxycarbonylgruppe als die Schutzgruppe für diese Aminogruppe verwendet werden. Es wird bevorzugt die oben erwähnte Umsetzung bei einer Temperatur von 50 bis 150 °C durchzuführen.

Wenn $-COOR^{61}$ die geschützte Carboxylgruppe ist, und/oder Y eine geschützte Aminogruppe ist, kann das darauffolgende fakultative Entfernen dieser Schutzgruppe oder -gruppen auf herkömmliche Weise wie mittels Hydrolyse, Solvolyse, Säurebehandlung oder Reduktion durchgeführt werden.

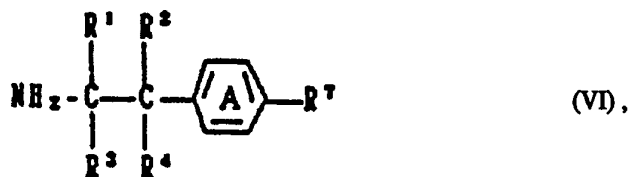
Da alle die oben angeführten Umsetzungen der Erfindung ohne Racemisierung durchgeführt werden können, kann die Verbindung in einer optisch aktiven Form leicht durch die Verwendung eines optisch aktiven Isomeren der Verbindung (II) oder (IV) als die Ausgangsverbindung erhalten werden.

Die Verbindung (I) kann zur pharmazeutischen Verwendung entweder in der freien Form oder in Form eines Salzes davon verwendet werden. Geeignete Salze der Verbindung (I) zur pharmazeutischen Verwendung schließen zum Beispiel pharmazeutisch akzeptable Salze davon wie Alkalimetallsalze (z. B. Natriumsalz oder Kaliumsalz), Erdalkalimetallsalze (z. B. Calciumsalz oder Magnesiumsalz), Schwermetallsalze (z. B. Zinksalz), Ammoniumsalz, organische Aminsalze (z. B. Triäthylaminsalz, Pyridinsalz oder Äthanolaminsalz), basische Aminosäuresalze (z. B. Lysinsalz, Argininsalz oder Histidinsalz) und dergleichen ein. Diese Salze können durch Behandlung der Verbindung (I) mit der stöchiometrisch äquimolaren Menge der entsprechenden organischen oder anorganischen Base erhalten werden.

Die Verbindung (I) und ein Salz davon können entweder oral oder parenteral verabreicht werden und können auch in Form einer pharmazeutischen Präparation, welche die gleiche Verbindung in Mischung mit zur oralen- oder parenteralen Verabreichung geeigneten pharmazeutischen Corrigentien enthält, verwendet werden. Die pharmazeutischen Präparationen können feste Form wie Tabletten, Kapseln oder Suppositorien oder flüssige Form wie Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen aufweisen. Weiters kann die pharmazeutische Präparation in Form von Injektionen verwendet werden, wenn sie parenteral verabreicht wird.

Wie hierin schon erwähnt wurde zeigen die Verbindung (I) der vorliegenden Erfindung und ein Salz davon starke Plättchenaggregations-Hemmaktivität und sind für die Behandlung, Besserung und/oder Prophylaxe einer Vielzahl von Thrombosen oder Embolien wie zerebraler Thrombose, Koronararterienthrombose, Lungenthrombose, Lungenembolie, peripher-vaskulärer Embolie, Thrombangiitis, usw. nützlich. Wenn zum Beispiel die Kollagen-induzierte Plättchenaggregations-Hemmaktivität einer Testverbindung in vitro geschätzt wird, zeigt die (\pm)-4-[2-(4-Chlorphenyl)-sulfonylamino-1-methyläthyl]-phenoxyessigsäure der vorliegenden Erfindung eine etwa viermal so starke Plättchenaggregations-Hemmaktivität als jene der 4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-phenoxyessigsäure, welche in der Japanischen Patentveröffentlichung (geprüft) Nr. 35910/1982 geoffenbart wurde. Weiters weisen die Verbindung (I) und ein Salz davon niedrige Toxizität auf und zeigen eine hohe Sicherheit bei der Verwendung als Medikament.

Gleichzeitig kann die Ausgangsverbindung (II) der vorliegenden Erfindung zum Beispiel durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel:



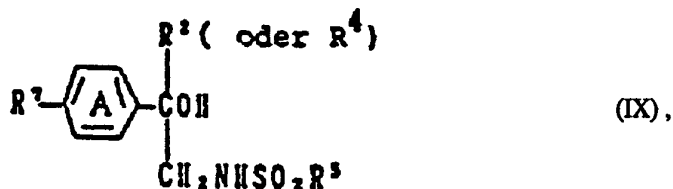
worin R^7 eine Hydroxygruppe oder eine geschützte Hydroxygruppe ist, und der Ring A, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die gleiche Bedeutung wie oben haben, mit einem Phenylsulfonylhalogenidderivat der allgemeinen Formel



worin R^5 die gleiche Bedeutung wie oben hat, und X^2 ein Halogenatom ist, in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonats oder organischen Amins in einem Lösungsmittel, und nötigenfalls Entfernen der Schutzgruppe aus dem oben erhaltenen Produkt, hergestellt werden. Alternativ kann die Ausgangsverbindung (II), worin jeweils eines von R^2 oder R^4 eine Niedrigalkylgruppe ist, und das andere ein Wasserstoffatom darstellt, und R^1 und R^3 ein Wasserstoffatom sind, mittels Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel

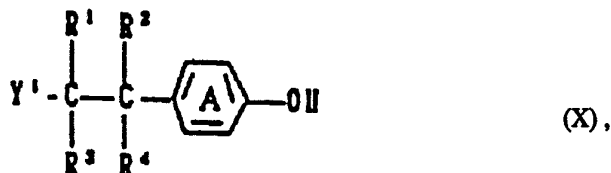


worin der Ring A und R^7 die gleiche Bedeutung wie oben haben, mit der Verbindung (VII) in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonats in einem Lösungsmittel, Umsetzung des Produktes mit einem Niedrigalkylmagnesiumhalogenid, um eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin der Ring A, R^2 , R^4 , R^5 und R^7 die gleiche Bedeutung wie oben haben, zu ergeben, katalytischer Hydrierung der Verbindung (IX) in Gegenwart von Palladium/Kohle und nötigenfalls weiteres Entfernen der Schutzgruppe daraus hergestellt werden.

Andererseits kann die Ausgangsverbindung (IV) zum Beispiel durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin Y^1 eine Aminogruppe, eine geschützte Aminogruppe oder ein reaktiver Rest ist, und der Ring A, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die gleiche Bedeutung wie oben haben, mit der Verbindung (III) in Anwesenheit eines Säureakzeptors in

einem Lösungsmittel und nötigenfalls Entfernen der Schutzgruppe oder -gruppen aus dem Produkt auf herkömmliche Weise hergestellt werden.

Experiment 1

Wirkung auf Kollagen-induzierte Plättchenaggregation (in vitro)

Von einem gesunden Menschen abgenommene neun Volumen Blut wurden mit einem Volumen 3,13 % (Gew./Vol.) Trinatriumcitratlösung gemischt, und die Mischung wurde zentrifugiert, um an Plättchen reiches Plasma („PRP“) als Überstand zu ergeben. Die unterste Schichte wurde weiter zentrifugiert, um an Plättchen armes Plasma („PPP“) als Überstand zu ergeben. PRP wurde mit PPP verdünnt, sodaß die Plättchenzählung etwa 4×10^5 Zellen pro mm^3 ergab. 25 μl einer äquimolaren Menge von Natriumbicarbonat enthaltenden TestverbindungsLösung wurden zu 200 μl dieser verdünnten PRP gegeben. Nachdem die Mischung 2 Minuten lang bei 37 °C gerührt wurde, wurde eine Collagenlösung [25-29 $\mu\text{g/ml}$ Lösung: Biochim. Biophys. Acta, 186, 254 (1969)] dazugegeben, um Plättchenaggregation zu induzieren. Das Ausmaß der Plättchenaggregation wurde mittels der Born'schen Methode (Nature, 194, 927 (1962)) untersucht, und die Plättchenaggregations-Hemmaktivität der Testverbindung wurde geschätzt. Die Plättchenaggregations-Hemmaktivität der Testverbindung wurde als IC_{50} ausgedrückt, d. h. als die Konzentration der Testverbindung, welche nötig ist, um eine 50 % Hemmung von Kollagen-induzierter Plättchenaggregation zu induzieren. Die Resultate werden in der folgenden Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1

Kollagen-induzierte Plättchenaggregations-Hemmaktivität (in vitro)

Testverbindungen*)	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)
(die Verbindungen der vorliegenden Erfindung)	
Verbindung Nr. 1	0,7
Verbindung Nr. 2	0,5
Verbindung Nr. 3	0,5
Bekannte Verbindung	2

*) Anmerkung: Chemische Bezeichnung jeder Testverbindung:

Verbindung Nr. 1:

(\pm)-4-[2-(4-Chlorphenyl)-sulfonyl-aminopropyl]-phenoxyessigsäure

Verbindung Nr. 2:

(\pm)-4-[2-(4-Chlorphenyl)-sulfonylamino-1-methyläthyl]-phenoxyessigsäure

Verbindung Nr. 3:

(\pm)-4-[2-(4-Bromphenyl)-sulfonylamino-1-methyläthyl]-phenoxyessigsäure

Bekannte Verbindung:

4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)phenoxyessigsäure (in der Japanischen Patentveröffentlichung (geprüft) Nr. 35910/1982 geoffenbarte Verbindung)

Experiment 2

Wirkung auf Arachidonsäure-induzierte Lungenembolie (in vivo)

Eine Testverbindung (suspendiert oder gelöst in einer wässrigen Natriumbicarbonat- und 0,25 %-igen CarboxymethylcelluloseLösung) wurde oral an männliche ddy-Mäuse (5 Wochen alt, 10 Mäuse pro Gruppe), welche

über Nacht gefastet hatten, verabreicht. Drei Stunden später wurde Arachidonsäure (125 mg/2,5 ml 1 %-iger NaHCO₃-Lösung+7,5 ml 0,9 %-igen, wässrigen Natriumchlorids pro kg) in die Schwanzvene von Mäusen injiziert, um Lungenembolie zu induzieren, und die Restitutionszeit (Minuten) der lokomotorischen Aktivität der Mäuse (d. h. die Zeitspanne von der Injektion der Arachidonsäure bis zu dem Zeitpunkt, an dem sich die Mäuse von der Atemnot erholt hatten und zu gehen begannen) wurde mit jener der Kontrollgruppe von Mäusen, an welche eine wässrige 0,25 %-ige CMC-Lösung anstelle der TestverbindungsLösung verabreicht wurde, verglichen. Die Hemmwirkung von jeder Testverbindung auf Arachidonsäure-induzierte Lungenembolie wurde mittels einer wirksamen Minimaldosis, d. h. der Dosis, welche nötig ist, um die Restitutionszeit verglichen mit der Kontrollgruppe um mindestens 15 % zu verkürzen, geschätzt. Die Resultate werden in der folgenden Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2

Hemmwirkung auf Arachidonsäure-induzierte Lungenembolie

Testverbindungen*)	Wirksame Minimaldosis (mg/kg)
(die Verbindungen der vorliegenden Erfindung)	
Verbindung Nr. 1	1,0
Verbindung Nr. 2	0,3
Verbindung Nr. 3	0,1
Verbindung Nr. 4	0,1
Verbindung Nr. 5	0,03
Bekannte Verbindung	30

*) Anmerkung: Chemischer Name jeder Testverbindung:

Verbindung Nr. 4:

(±)-4-(2-Benzolsulfonylamino-1-methyl-äthyl)-2-fluorphenoxyessigsäure

Verbindung Nr. 5:

(±)-4-[2-(4-Chlorphenyl)-sulfonylamino-1-methyläthyl]-2-fluorphenoxyessigsäure

Verbindung Nr. 1 ~ 3 und die bekannte Verbindung sind die gleichen wie die im Experiment 1 erwähnten.

Experiment 3Wirkung auf die Blutungszeit (in vivo)

Eine Testverbindung (suspendiert oder gelöst in einer wässrigen 0,25 %-igen Carboxymethylcelluloselösung) wurde oral an männliche ddy-Mäuse (5 Wochen alt, 10 Mäuse pro Gruppe), welche über Nacht gefastet hatten, verabreicht. Drei Stunden später wurde die Spitze (etwa 2 mm) des Schwanzes unter Ätheranästhesie abgeschnitten, und dieser Schwanz wurde sofort in physiologische Salzlösung (37 °C) eingetaucht. Die Blutungszeit (Sekunden) der behandelten Gruppe von Mäusen wurde mit jener der Kontrollgruppe von Mäusen verglichen, an welche eine wässrige 0,25 %-ige CMC-Lösung anstelle der TestverbindungsLösung verabreicht wurde. Die verlängernde Wirkung jeder Testverbindung auf die Blutungszeit wurde bezugnehmend auf eine wirksame Minimaldosis, d. h. die Dosis, welche nötig ist, um zumindest eine 50 %-ige Verlängerung der Blutungszeit verglichen mit jener der Kontrollgruppe zu induzieren, bewertet. (Resultate)

In den oben erwähnten Experimenten betrugen die wirksamen Minimaldosen der Verbindungen Nr. 1, 2 und 3, welche im Experiment 1 erwähnt wurden, jeweils 3 mg/kg, 10 mg/kg und 10 mg/kg, während die wirksame Minimaldosis von 4-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)phenoxyessigsäure, geoffenbart in der Japanischen Patentveröffentlichung (geprüft) Nr. 35910/1982, 30 mg/kg betrug.

Beispiel 1

(1) 4,74 g 1-Benzolsulfonylamino-2-(4-benzyloxyphenyl)-2-propanol werden in einer Mischung von 100 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Wasser gelöst, und 4,29 g Oxalsäure werden dazugegeben. Die Mischung wird katalytischer Hydrierung in Anwesenheit von 10 % Palladium/Kohle unter Wasserstoffgasatmosphäre (3,5 Atmosphären) bei 40 bis 50 °C über Nacht unterworfen. Nach der Umsetzung wird der Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wird unter reduziertem Druck eingedampft. Äthylacetat wird zu dem Rückstand gegeben, und die Mischung wird der Reihe nach mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die Äthylacetatlösung wird getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan umkristallisiert, wobei 2,96 g 4-(1-Methyl-2-benzolsulfonylaminoäthyl)-phenol als farblose Nadeln erhalten werden.

Ausbeute 85 %

Fp. 162,5 bis 164 °C

(2) 2,96 g des oben erhaltenen Produktes werden in 25 ml Aceton gelöst. 1,54 g Kaliumcarbonat und 1,87 g Äthylbromacetat werden dazugegeben, und die Mischung wird bei Raumtemperatur 6,5 Stunden lang gerührt, 0,57 g Kaliumcarbonat und 0,68 g Äthylbromacetat werden weiters dazugegeben und über Nacht gerührt. Nach der Umsetzung wird Aceton unter reduziertem Druck abgedampft, und der Rückstand wird mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Der Äthylacetatextrakt wird unter reduziertem Druck eingedampft, und der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Lösungsmittel; Toluol und Toluol:Äthylacetat = 20:1 und 10:1) gereinigt, wobei 2,04 g Äthyl-4-(1-methyl-2-benzolsulfonylaminoäthyl)-phenoxyacetat als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute 53 %

Masse (m/e): 377 (M⁺)

IR $\nu_{\text{rein max}}$ (cm⁻¹): 3300, 1750

KMR(CDCl₃, δ): 1,19 (3H, t, J=7Hz), 1,30 (3H, d, J=7Hz), 2,6-3,3 (3H, m), 4,28 (2H, q, J=7Hz), 4,59 (2H, s), 6,7-7,9 (9H, m)

(3) 1,55 g des oben erhaltenen Produktes werden in 16 ml Äthanol gelöst. 6,2 ml einer 1N-wässrigen Natriumhydroxidlösung werden dazugegeben, und die Mischung wird bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt. Die Mischung wird unter reduziertem Druck eingedampft, und der Rückstand wird in 6 ml Wasser gelöst und durch eine mit einem nicht-ionischen Adsorptionsharz gefüllte Säule (hergestellt von Mitsubishi Chemical Industries Ltd. unter der Handelsmarke „HP-20“, nachstehend mit „HP-20“ bezeichnet) durchgeleitet. Die Säule wird mit Wasser gewaschen und mit einer wässrigen 50 %-igen Methanollösung eluiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden gesammelt und eingedampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Isopropylalkohol wird zu dem Rückstand gegeben, wobei 1,13 g Natrium-4-(1-methyl-2-benzolsulfonylaminoäthyl)-phenoxyacetat als farbloses Pulver erhalten werden.

Ausbeute 74 %

Fp. 180 °C

Masse (m/e): 394 (M⁺+Na), 372 (M⁺+H)

IR $\nu_{\text{Nujol max}}$ (cm⁻¹): 3280

KMR(D₂O, δ): 1,11 (3H, d, J=7Hz), 2,6-3,1 (3H, m), 4,43 (2H, s), 6,7-7,1 (4H, m), 7,4-7,8 (5H, m)

Freie Carbonsäure: farbloser Karamel

Masse (m/e): 349 (M⁺), 179

IR $\nu_{\text{CHCl}_3 \text{ max}}$ (cm⁻¹): 1740

KMR (CDCl₃, δ): 1,19 (3H, d, J=6,5Hz), 2,86-3,29 (3H, m), 4,63 (2H, s), 6,67-7,83 (9H, m)

Beispiel 2

(1) 11,13 g von dl-4-(2-Aminopropyl)-phenol-hydrobromid werden zu einer Mischung von 3,18 g Natriumcarbonat, 100 ml Äthylacetat und 100 ml Wasser gegeben. Eine Lösung von 9,71 g Benzolsulfonylchlorid in 50 ml Äthylacetat und einer Lösung von 3,18 g Natriumcarbonat in 30 ml Wasser werden tropfenweise zu dieser Mischung bei 0 bis 5 °C unter Rühren gegeben. Nachdem die Mischung bei 10 °C eine halbe Stunde lang gerührt wurde, wird die Mischung mit 10 %-iger Salzsäure neutralisiert. Die organische Schichte wird davon getrennt, und die wässrige Schichte wird mit Chloroform extrahiert. Die oben erhaltene organische Schichte und der Chloroformextrakt werden gemischt, und die Mischung wird unter reduziertem Druck eingedampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wird aus n-Hexan umkristallisiert, wobei 7,48 g von dl-4-(2-Benzolsulfonylaminoethyl)-phenol als farbloses Prisma erhalten werden.

- Ausbeute 86 %
 Fp. 97 bis 99 °C
 Masse (m/e): 291 (M^+)
 IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3480, 3440, 3340, 3300
 5 KMR ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, δ): 1,08 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2,59 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 3,23-3,72 (1H, m), 6,67 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6,84 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,3-7,57 (3H, m), 7,6-7,8 (2H, m)

- (2) 7,4 g des oben erhaltenen Produktes und 3,51 g Kaliumcarbonat werden zu 140 ml Aceton gegeben. Eine Lösung von 4,66 g Äthylbromacetat in 10 ml Aceton wird dazugegeben, und die Lösung wird bei Raumtemperatur 18 Stunden lang gerührt. Nach der Umsetzung wird die Lösung bis zu einem Volumen von etwa 50 ml unter reduziertem Druck kondensiert, mit 10 %-iger äthanolischer Salzsäure neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird unter reduziertem Druck eingedampft, und der Rückstand wird mittels Silicagelsäulenchromatographie (Lösungsmittel; Chloroform: Methanol = 50:1 und 20:1) gereinigt, wobei 8,50 g Äthyl-dl-4-(2-Benzolsulfonylaminopropyl)phenoxyacetat als farbloses Öl erhalten werden.

- 15 Ausbeute 88,5 %
 Masse (m/e): 377 (M^+)
 IR $\nu_{\text{rein}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3270, 1745

- (3) 8,5 g des oben erhaltenen Produktes werden zu 100 ml einer 10 %igen wässrigen Natriumhydroxidlösung gegeben. Die Lösung wird bei 100 °C 5 Minuten lang gerührt und bei Raumtemperatur 0,5 Stunden lang und dann mit konz. Salzsäure auf pH-Wert 3 eingestellt. Die Lösung wird mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, wobei 6,88 g von dl-4-(2-Benzolsulfonylaminopropyl)-phenoxyessigsäure als farbloses Pulver erhalten werden.

- 25 Ausbeute 87 %
 Fp. 131 bis 132 °C (umkristallisiert aus der Mischung von Aceton und n-Hexan)
 Masse (m/e): 349 (M^+)
 IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3285, 1730
 KMR ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, δ): 1,06 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2,61 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3,20-3,75 (1H, m), 4,55 (2H, s), 6,77 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6,93 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,22-7,60 (3H, m), 7,63-7,82 (2H, m)
 30 Natriumsalz: farbloses Pulver (umkristallisiert aus Äthanol)
 Fp. 192 bis 194 °C
 Masse (m/e): 394 ($M^+ + \text{Na}$), 372 ($M^+ + \text{H}$)
 IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3290, 1615
 35 KMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 0,85 (3H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 2,24-2,70 (2H, m), 3,04-3,54 (1H, m), 3,40 (1H, s), 4,10 (2H, s), 6,70 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6,88 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,40-7,90 (5H, m)

Beispiel 3:

- (1) 5,043 g von (R)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-aminopropan und 8,40 g Natriumbicarbonat werden zu einer Mischung von 50 ml Methylenchlorid und 50 ml Wasser gegeben. Eine Lösung von 4,86 g Benzolsulfonylchlorid in Methylenchlorid wird tropfenweise zu der Mischung bei 5 bis 10 °C gegeben und bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt. Nach der Umsetzung wird die Methylenchloridschicht davon getrennt, und die wässrige Schicht wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridlösungen werden kombiniert, getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mittels Silicagelsäulenchromatographie (Lösungsmittel; Chloroform und Chloroform:Methanol = 50:1) gereinigt und umkristallisiert aus einer Mischung von Isopropyläther und Methanol, wobei 6,76 g von (R)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-benzolsulfonylaminopropan als farbloses Prisma erhalten werden.

- 45 Ausbeute 88,6 %
 Fp. 75 bis 75,50 °C
 50 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -18,84^\circ$ ($C=1,072$, Methanol)

- (2) Eine Lösung von 14,3 g Bortribromid in 20 ml Methylenchlorid wird tropfenweise zu 120 ml 6,10 g des oben erhaltenen Produktes enthaltendem Methylenchlorid gegeben. Diese tropfenweise Zugabe wird in Argongasatmosphäre bei -78 °C durchgeführt. Nachdem die Lösung 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur stehengelassen wurde, werden 20 ml Wasser unter Kühlung dazugegeben. Die Methylenchloridschicht wird davon abgetrennt, mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Chloroform und Isopropyläther umkristallisiert, wobei 5,59 g von (R)-4-(2-Benzolsulfonylaminopropyl)-phenol als farblose Plättchen erhalten werden.

Ausbeute 96,1 %
 Fp. 92 bis 92,50 °C
 $[\alpha]_D^{20}$ -22,50° (C=1,00, Methanol)

- 5 (3) 5,24 g des oben erhaltenen Produktes, 3,31 g Äthylbromacetat und 2,49 g Kaliumcarbonat werden zu 150 ml Aceton gegeben, und die Lösung wird bei Raumtemperatur 19 Stunden lang gerührt. 0,6 g Äthylbromacetat wird
 10 weiters dazu gegeben. Nach 8-stündigem Rühren werden anorganische Materialien abfiltriert, und das Filtrat wird unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mittels Silicagelsäulenchromatographie (Lösungsmittel;
 Chloroform:Methanol= 100:1) gereinigt und aus einer Mischung von Chloroform und Isopropyläther umkristallisiert,
 wobei 5,05 g Äthyl-(R)-4-(2-benzolsulfonylaminopropyl)-phenoxyacetat als farblose Nadeln erhalten werden.

Ausbeute 74,3 %
 Fp. 108,5 bis 109 °C
 $[\alpha]_D^{20}$ -11,03° (C=1,015, Methanol)
 IR ν_{Nujol} max (cm⁻¹): 3300, 1750
 15 Masse (m/e): 377 (M⁺)

- (4) 4,68 g des oben erhaltenen Produktes werden in einer Mischung von 1 g Natriumhydroxid, 80 ml
 20 Tetrahydrofuran und 10 ml Wasser gelöst. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 1,5 Stunden lang gerührt. Nach der Umsetzung wird Tetrahydrofuran unter reduziertem Druck verdampft. Der Rückstand wird mit 10 %-iger
 Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird mit einer gesättigten wässrigen
 Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus
 einer Mischung von Isopropyläther und Methylenchlorid umkristallisiert, wobei 4,2 g von (R)-4-(2-
 Benzolsulfonylaminopropyl)-phenoxyessigsäure als farblose Nadeln erhalten werden.

Ausbeute 97 %
 25 Fp. 92 bis 93°C
 $[\alpha]_D^{20}$ -12,01° (C=1,074, Methanol)
 IR ν_{Nujol} max (cm⁻¹): 3315, 3215, 1740, 1705

- Die massenspektroskopischen und KMR-Daten dieses Produktes sind identisch mit jenen des im Beispiel 2-(3)
 30 erhaltenen Produktes.

Natriumsalz: farbloses Pulver (umkristallisiert aus Äthanol)
 Fp. 193 bis 196 °C
 $[\alpha]_D^{20}$ -15,41° (C=1,012, Methanol)

35 Beispiel 4

- (1) (S)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-aminopropan wird auf die gleiche Weise wie im Beispiel 3-(1) beschrieben
 behandelt, wobei (S)-1-(4-Methoxyphenyl)-2- benzolsulfonylaminopropan erhalten wird.

Ausbeute 94,2 %
 Fp. 74,5 bis 76 °C
 40 $[\alpha]_D^{20}$ +18,60° (C=1,00, Methanol)

- (2) Das oben erhaltene Produkt wird auf die gleiche Weise wie im Beispiel 3-(2) beschrieben behandelt, wobei
 (S)-4-(2-Benzolsulfonylaminopropyl)-phenol erhalten wird.

Ausbeute 90,2 %
 45 Fp. 92 bis 94 °C
 $[\alpha]_D^{20}$ +22,00° (C=1,00, Methanol)

- (3) Das oben erhaltene Produkt wird auf die gleiche Weise wie im Beispiel 3-(3) beschrieben behandelt, wobei
 Äthyl-(S)-4-(2-benzolsulfonylaminopropyl)-phenoxyacetat erhalten wird.

Ausbeute 75 %
 50 Fp. 109 bis 110,5 °C
 $[\alpha]_D^{20}$ +10,50° (C=1,00, Methanol)

- (4) Das oben erhaltene Produkt wird auf die gleiche Weise wie im Beispiel 3-(4) beschrieben behandelt, wobei
 55 (S)-4-(2-Benzolsulfonylaminopropyl)-phenoxyessigsäure erhalten wird.

Ausbeute 99 %
 Fp. 89 bis 91 °C

$[\alpha]_D^{20} +11,90^\circ$ (C=1,008, Methanol)
 IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3315, 3215, 1740, 1705

Die massenspektroskopischen und KMR-Daten dieses Produktes sind identisch mit jenen des im Beispiel 2-(3) erhaltenen Produktes.

Natriumsalz: farbloses Pulver (umkristallisiert aus Äthanol)
 Fp. 192 bis 195 °C
 $[\alpha]_D^{20} +15,13^\circ$ (C=1,004, Methanol)

Beispiel 5

(1) Eine Mischung von 2,32 g (±)-4-(2-Aminopropyl)-phenol-hydrobromid, 4,2 g Natriumbicarbonat, 50 ml Wasser, 100 ml Äthylacetat und 2,06 g 4-Methoxyphenylsulfonylchlorid wird bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt. Nach der Umsetzung wird die Äthylacetatschicht davon abgetrennt, getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft, wobei 2,4 g (±)-4-[2-(4-Methoxyphenyl)-sulfonylaminopropyl]-phenol als braunes Öl erhalten werden.

Ausbeute 75 %
 Fp. 119 bis 120,5 °C (umkristallisiert aus n-Hexan)
 IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3420, 3260

(2) Eine Mischung von 2,37 g des oben erhaltenen Produktes, 1,21 g Methylbromacetat, 1 g Kaliumcarbonat und 30 ml Aceton wird bei Raumtemperatur 24 Stunden lang gerührt. Nach der Umsetzung wird Aceton abdestilliert. Wasser wird dem Rückstand zugesetzt, und die Mischung wird mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird eingedampft, um Äthylacetat unter reduziertem Druck zu entfernen. Methyl-(±)-4-[2-(4-Methoxyphenyl)-sulfonylaminopropyl]-phenoxyacetat, erhalten als Rohprodukt, wird in 30 ml Methanol gelöst, und 15 ml einer 10 %igen wässrigen Natriumhydroxidlösung werden dazugegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 1 Stunde lang stehengelassen. Dann wird die Mischung mit 10 %iger Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der Rückstand wird mittels Silicagelsäulenchromatographie (Lösungsmittel; Chloroform und Chloroform:Methanol = 19:1) gereinigt, wobei 2,01 g von (±)-4-[2-(4-Methoxyphenyl)-sulfonylaminopropyl]-phenoxyessigsäure als Öl erhalten werden.

Ausbeute 77 %
 Masse (m/e): 379 (M⁺)
 IR $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3680, 1738
 KMR (CDCl₃, δ): 1,06 (3H, d, J=7,3Hz), 2,58 (2H, d, J=6,6Hz), 3,83 (3H, s), 3,2-3,6 (1H, m), 4,60 (2H, s), 6,6-7,0 (6H, m), 7,61 (2H, d, J=9Hz)

(3) 1,7 g des oben erhaltenen Produktes werden in 10 ml Methanol gelöst, und 5 ml einer 1N-wässrigen Natriumhydroxidlösung werden dazugegeben. Die Lösung wird eingedampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wird in 10 ml Wasser gelöst, mittels Säulenchromatographie gereinigt und umkristallisiert aus einer Mischung von Isopropylalkohol und Wasser, wobei 1,43 g Natrium-(±)-4-[2-(4-methoxyphenyl)-sulfonylaminopropyl]phenoxyacetat als farblose Granula erhalten werden.

Fp. 177 bis 179 °C
 Masse (m/e): 424 (M⁺+Na), 402 (M⁺+H)
 KMR (D₂O, δ): 1,14 (3H, t, J=6Hz), 2,38 (1H, d, d, J=14Hz, J=9Hz), 2,62 (1H, d, d, J=14Hz, J=5,5Hz), 3,1-3,5 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,39 (2H, s), 6,62 (2H, d, J=9Hz), 6,85 (2H, d, J=8Hz), 6,86 (2H, d, J=9Hz), 7,44 (2H, d, J=8Hz)

Beispiel 6

(1) Eine Mischung von 2,69 g von (±)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-aminobutan, 6,3 g Natriumbicarbonat, 60 ml Wasser, 120 ml Äthylacetat und 2,65 g Benzolsulfonylchlorid wird bei Raumtemperatur 3 Stunden lang gerührt. Nach der Umsetzung wird die Äthylacetatschicht davon abgetrennt, getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Der so erhaltene ölige Rückstand wird in 50 ml Methylenchlorid gelöst. Eine Lösung von 9,02 g Bortribromid in 10 ml Methylenchlorid wird tropfenweise bei einer Temperatur von -50 bis -60 °C zugesetzt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt. Nach der Umsetzung wird die Mischung abgekühlt, überschüssiges Bortribromid wird mit Wasser zersetzt, und 50 ml Chloroform werden dazugegeben. Die organische Schicht wird davon abgetrennt, getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der Rückstand wird mittels Silicagelsäulenchromatographie (Lösungsmittel; Äthylacetat:n-Hexan = 1:9 bis 1:3) gereinigt, wobei 3,70 g von (±)-4-(2-Benzolsulfonylaminobutyl)-phenol als hellgelbes Öl erhalten werden.

Ausbeute 81 %

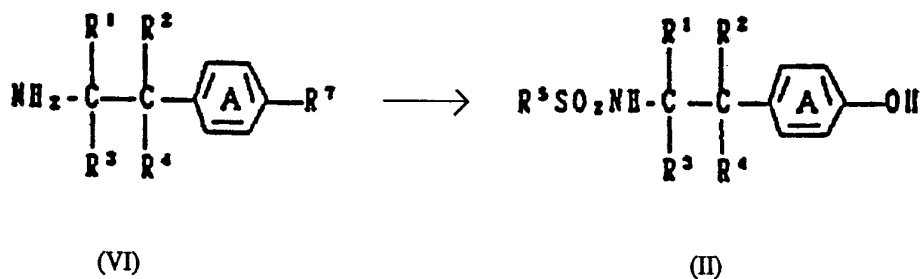
Masse (m/e): 305(M⁺)IR $\nu_{\text{CHCl}_3 \text{ max}}$ (cm⁻¹): 3600, 3380, 1608

- 5 (2) Das oben erhaltene Produkt wird auf die gleiche Weise wie im Beispiel 5-(2) beschrieben behandelt, um (±)-4-(2-Benzolsulfonylaminobutyl)-phenoxyessigsäure als Öl zu ergeben.

Ausbeute 68 %

IR $\nu_{\text{CHCl}_3 \text{ max}}$ (cm⁻¹): 3380, 173810 Beispiele 7 bis 20

(1) Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf die gleiche Weise wie im Beispiel 5-(1) oder 6-(1) beschrieben behandelt, um die in Tabelle 3 gezeigten Verbindungen zu ergeben. [In den folgenden Tabellen drücken (+) und (-) die optische Aktivität jeder erhaltenen Verbindung aus.]

15 Tabelle 3

- 30 (Teil 1) (Ring A = p-Phenylengruppe, R¹ = H, R² = H, R⁷ = OH im Bereich 7, 9 und 10, und R⁷ = OCH₃ im Beispiel 8 und 11 bis 19)

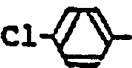
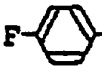
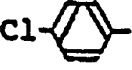



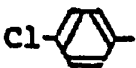
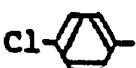
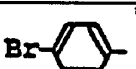
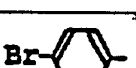




Bsp. Nr.	Verbindung (II)			
	R ⁵	R ³	R ⁴	Ausbeute Fp.
7		CH ₃	H	100 %, Öl
8		CH ₃	H	99 %, Öl
9		n-C ₄ H ₉	H	68 %, Öl
10		H	C ₂ H ₅	78 %, 115-116 °C
11		H	n-C ₃ H ₇	75 %, 110-111,5 °C
12		H	n-C ₄ H ₉	74 %, 123,5-124,5 °C

Tabelle 3 (Fortsetzung)

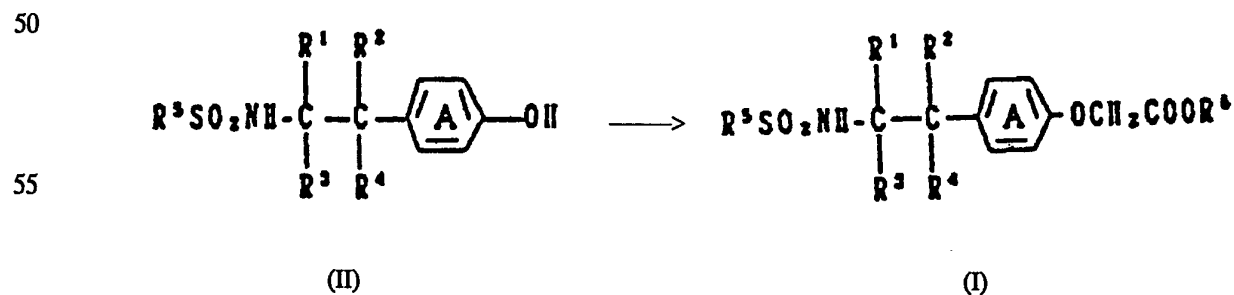
Bsp. Nr.	Verbindung (II)			
	R ⁵	R ³	R ⁴	Ausbeute Fp.
13		H	i-C ₃ H ₇	76 %, 123,5-124,5 °C
14		H	CH ₃ (-)	61 %, 172-172,5 °C
15		H	CH ₃ (+)	59 %, 172-172,5 °C
16		CH ₃ (-)	H	80 %, 108-108,5 °C
17		CH ₃ (+)	H	78 %, 108-108,5 °C
18		H	CH ₃ (-)	94 %, 223,5-224,5 °C
19		H	CH ₃ (+)	93 %, 223,5-225 °C

(Teil 2) (Ring A = Phenylengruppe, R¹ = H, R⁷ = OCH₃)


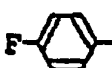
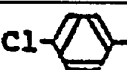






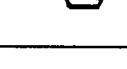
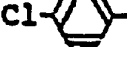
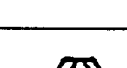
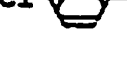
Bsp. Nr.	Verbindung (II)			
	R ⁵	R ³	R ² und R ⁴	Ausbeute Fp.
20		H	CH ₃	87 %, 135-136 °C

(2) Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf die gleiche Weise wie im Beispiel 5-(2) beschrieben behandelt, wobei die in Tabelle 4 gezeigten Verbindungen erhalten werden.


Tabelle 4



(Teil 1) (Ring A = Phenylengruppe, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^6 = H$)

Bsp. Nr.	Verbindung (I)			
	R^5	R^3	R^4	Ausbeute Fp. (Umkristallisierungslösungs- mittel) IR und/oder optische Drehung
7		CH_3	H	50 %, 132-136 °C (Chloroform - n-Hexan) IR ν_{Nujol}^{max} (cm^{-1}): 3340, 3260, 1780
8		CH_3	H	72 %, 134-137 °C (Äthylacetat - n-Hexan) IR ν_{Nujol}^{max} (cm^{-1}): 3290, 1730
9		n-C ₄ H ₉	H	73 %, Öl IR $\nu_{CHCl_3}^{max}$ (cm^{-1}): 1730
10		H	C ₂ H ₅	71 %, Öl IR ν_{rein}^{max} (cm^{-1}): 3280, 1730
11		H	n-C ₃ H ₇	63 %, Öl IR ν_{rein}^{max} (cm^{-1}): 3280, 1730
12		H	n-C ₄ H ₉	59 %, Öl IR ν_{rein}^{max} (cm^{-1}): 3280, 1730
13		H	i-C ₃ H ₇	64 %, 137-138 °C (Äthylacetat - n-Hexan) IR ν_{Nujol}^{max} (cm^{-1}): 3300, 1740
14		H	CH ₃ (-)	50 %, Öl [α] _D ²⁰ -11,26° (C=1,039, Methanol)
15		H	CH ₃ (+)	51 %, Öl [α] _D ²⁰ +11,10° (C=1,020, Methanol)
16		CH ₃ (-)	H	60 %, 132-133 °C (Äthylacetat - n-Hexan) IR ν_{Nujol}^{max} (cm^{-1}): 3300, 3275, 1725, 1700 [α] _D ²⁰ -17,33° (C=1,027, Methanol)
17		CH ₃ (+)	H	52 %, 132,5-133 °C (Isopropyläther - Chloroform) IR ν_{Nujol}^{max} (cm^{-1}): 3300, 3275, 1725, 1700 [α] _D ²⁰ +17,47° (C=1,007, Methanol)
18		H	CH ₃ (-)	149,5-150 °C (Isopropylalkohol - Chloroform) [α] _D ²⁰ -7,84° (C=0,790, Methanol)
19		H	CH ₃ (+)	150,5-152 °C (Isopropylalkohol - Chloroform) [α] _D ²⁰ +8,07° (C=1,016, Methanol)

(Teil 2) (Ring A = Phenylengruppe, $R^1 = H$, $R^6 = H$)

5	Bsp. Nr.	Verbindung (I)			
		R ⁵	R ³	R ² und R ⁴	Ausbeute IR
10	20		H	CH ₃	94 %, Öl IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1738

15 Natriumsalz der Verbindung aus Beispiel Nr. 9: Fp. 187 bis 188 °C.

Beispiel 21

20 (1) Eine Mischung von 4,72 g von (\pm)-4-(2-Benzoyloxycarbonylamino-1-methyläthyl)-phenol, 2,53 g Methylbromacetat, 50 ml Aceton und 3,43 g Kaliumcarbonat wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Umsetzung wird die Mischung zur Entfernung von Aceton eingedampft, und Wasser wird dem Rückstand zugesetzt. Die wässrige Mischung wird mit Chloroform extrahiert, und dann wird der Extrakt getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, wobei 5,68 g Methyl-(\pm)-4-(2-benzoyloxycarbonylamino-1-methyläthyl)-phenoxyacetat als Öl erhalten werden.

25 Ausbeute 96 %
Masse (m/e): 357 (M^+)
IR $\nu_{\text{rein}}^{\text{max}}$ (cm⁻¹): 3200-3500, 1755, 1712

30 (2) 5,36 g des Produktes werden in 60 ml Methanol gelöst, und 2 ml konz. Salzsäure werden dazugefügt. Die Mischung wird in Gegenwart von 0,6 g 10 % Palladium/Kohle bei Raumtemperatur unter einem atmosphärischen Druck katalytischer Hydrierung unterworfen. Nach der Umsetzung wird der Katalysator abfiltriert, und das Filtrat wird unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Isopropylalkohol und Äther umkristallisiert, wobei 3,06 g Methyl-(\pm)-4-(2-amino-1-methyläthyl)-phenoxyacetat-hydrochlorid als farblose Kristalle erhalten werden.

35 Ausbeute 79 %
Fp.: 99 bis 104 °C
Masse (m/e): 223 (M^+)
IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm⁻¹): 2400-2800, 1732

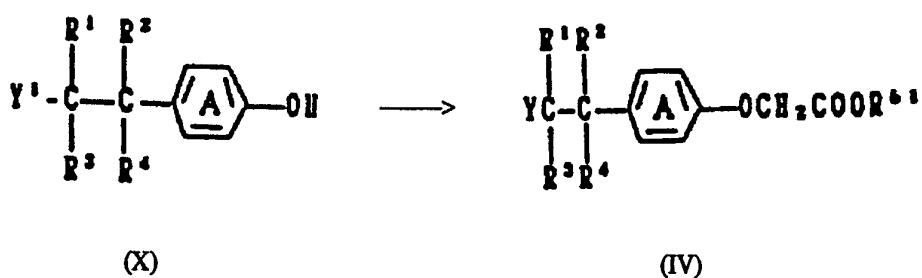
40 (3) Eine Mischung von 1,82 g des oben erhaltenen Produktes, 50 ml Äthylacetat, 1,76 g Natriumbicarbonat, 30 ml Wasser und 1,53 g 2,4,6-Trimethylphenylsulfonylchlorid wird bei Raumtemperatur von 5 bis 10 °C 2,5 Stunden lang gerührt. Nach der Umsetzung wird die Äthylacetatschicht davon abgetrennt, getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Methyl-(\pm)-4-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonylamino-1-methyläthyl]-phenoxyacetat, welches als Rohprodukt erhalten wurde, wird in 20 ml Methanol gelöst, und 8 ml einer 1N-wässrigen Natriumhydroxidlösung werden dazugegeben. Die Mischung wird 1 Stunde stehengelassen. Dann wird die Mischung eingedampft, um Methanol zu entfernen, mit 5 %-iger Salzsäure neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird getrocknet und eingedampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, wobei 1,6 g von (\pm)-4-[2-(2,4,6-Trimethylphenyl)-sulfonylamino-1-methyläthyl]-phenoxyessigsäure als viskoses Öl erhalten werden.


50 Ausbeute 59 %
Masse (m/e): 391 (M^+)
IR $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ (cm⁻¹): 1735, 1600
 ^1H -KMR (CDCl_3 , δ): 1,17 (3H, d, J=6,4Hz), 2,30 (3H, s), 2,48 (6H, s), 2,6-3,2 (3H, m), 4,65 (2H, s), 6,80 (2H, d, J=9Hz), 6,91 (2H, s), 6,98 (2H, d, J=9Hz)

55 Beispiel 22 bis 24

(1) Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf die gleiche Weise wie im Beispiel 21-(1) und (2) beschrieben behandelt, um die in Tabelle 5 gezeigten Verbindungen zu ergeben.

Tabelle 5

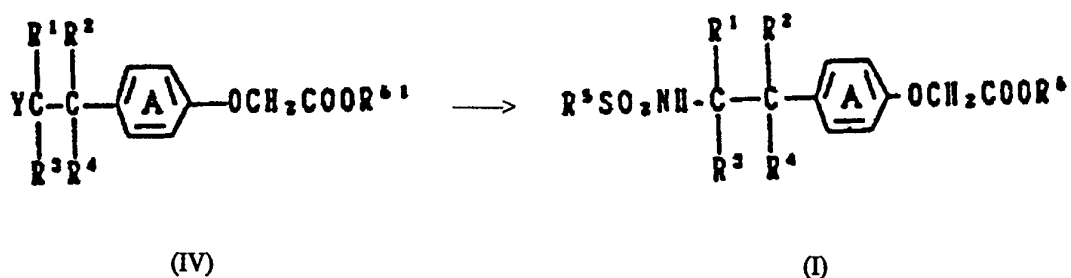


(Ring A = Phenylengruppe, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^{61} = \text{CH}_3$, $\text{Y}^1 = \text{NHCOOCH}_2$ , $\text{Y} = \text{NH}_2$)

Bsp. Nr.	Verbindung (I)		
	R^3	R^4	Ausbeute Fp.
22	CH_3	H	81 %, 123,5-125 °C (Hydrochlorid)
23	C_2H_5	H	60 %, 138-139 °C (Hydrochlorid)
24	H	C_2H_5	59 %, 98-100 °C (Oxalat)

(2) Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf die gleiche Weise wie im Beispiel 21-(3) beschrieben behandelt, um die in Tabelle 6 gezeigten Verbindungen zu ergeben.

Tabelle 6



(Ring A = Phenylengruppe, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^{61} = \text{H}$, $\text{Y} = \text{NH}_2$)

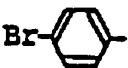
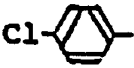

Bsp. Nr.	Verbindung (II)			
	R^5	R^3	R^4	Ausbeute Fp., IR
22		CH_3	H	95 %, 140,5-142 °C (Äthylacetat - n-Hexan) IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3290, 1730

Tabelle 6 (Fortsetzung)

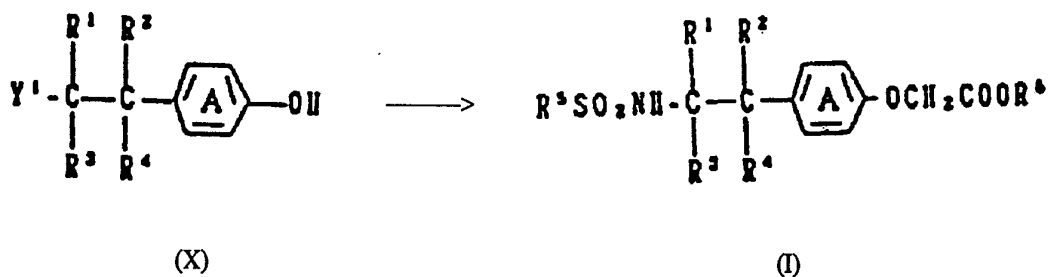
Bsp. Nr.	Verbindung (II)			
	R ⁵	R ³	R ⁴	Ausbeute Fp., IR
23		C ₂ H ₅	H	86 %, 126-128 °C (Äthylacetat) - n-Hexan) IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 3270, 3180, 1780
24		H	C ₂ H ₅	100 %, Öl IR $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1735


Natriumsalz der Verbindung aus Beispiel Nr. 22: Fp. 216 bis 219,5 °C

Beispiele 25 bis 33

Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf die gleiche Weise wie im Beispiel 21 beschrieben behandelt, um die in Tabelle 7 gezeigten Verbindungen zu ergeben.

Tabelle 7



(Teil 1) (Ring A = Phenylengruppe, R¹ = H, R² = H, R⁶ = H, Y¹ = NHCOOCH₂-)

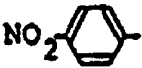



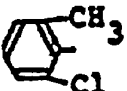
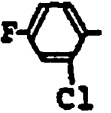
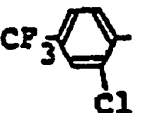
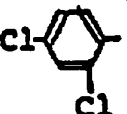
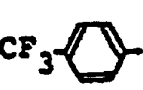

Bsp. Nr.	Verbindung (I)			
	R ⁵	R ³	R ⁴	Ausbeute Fp. (Umkristallisationslösungsmittel) IR und/oder optische Drehung
25		H	CH ₃	100 %, Öl IR $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1730
26		CH ₃	H	93 %, 178-179 °C (Äthylacetat - n-Hexan) IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 3280, 1730

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Bsp. Nr.	Verbindung (I)			
	R ⁵	R ³	R ⁴	Ausbeute Fp. (Umkristallisationslösungsmittel) IR und/oder optische Drehung
27		H	CH ₃	100 %, Öl IR $\nu_{\text{rein max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3300, 1730
28		CH ₃	H	100 %, Öl IR $\nu_{\text{rein max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3300, 1730
29		H	CH ₃	100 %, Öl IR $\nu_{\text{rein max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3320, 1735
30		H	CH ₃	100 %, Öl IR $\nu_{\text{CHCl}_3 \text{ max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3500, 3300, 1735
31		H	CH ₃	100 %, Öl IR $\nu_{\text{rein max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3320, 1730
32		H	CH ₃	100 %, Öl IR $\nu_{\text{CHCl}_3 \text{ max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3500, 3380, 1735
33		H	CH ₃	100 %, 99-102 °C (zers. Äthylacetat - n-Hexan) IR $\nu_{\text{Nujol max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3280, 1730, 1710

(Teil 2) (R¹ = H, R² = CH₃, R³ = H, R⁴ = H, Y¹ = NHCOOCH₂-)



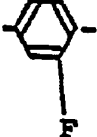

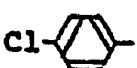
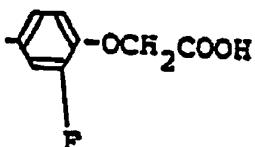
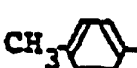
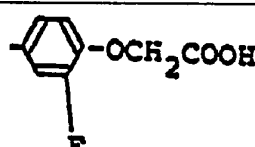

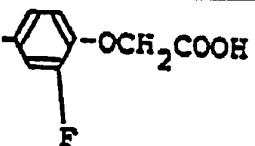

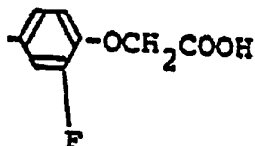

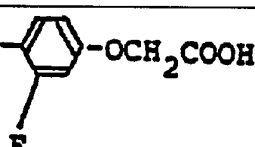
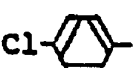
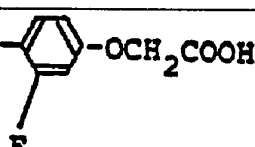
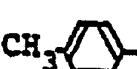
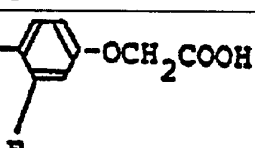
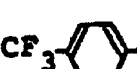
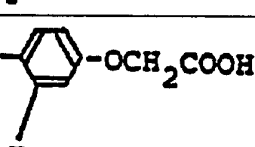
Bsp. Nr.	Verbindung (I)		
	R ⁵	 -OCH ₂ COOR ⁶	Ausbeute Fp. (Umkristallisationslösungsmittel) IR und/oder optische Drehung
34		 -OCH ₂ COOH	90 %, 49-51 °C (Isopropylalkohol - Wasser) IR $\nu_{\text{Nujol max}}^{\text{cm}^{-1}}$: 1740

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Bsp. Nr.	Verbindung (I)		
	R ⁵	 -OCH ₂ COOR ⁶	Ausbeute Fp. (Umkristallisationslösungsmittel) IR und/oder optische Drehung
35			90 %, 106,5-108,5 °C (Äthylacetat - n-Hexan) IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1740
36			93 %, Öl IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1740
37			70 %, 104-105 °C (Isopropylalkohol - Wasser) IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1720
38			62 %, 138-140 °C (Äthylacetat - n-Hexan) IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1740
39			96 %, 105-106 °C (Isopropylalkohol - Wasser) IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1730
40			96 %, Öl IR $\nu_{\text{rein}}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1740
41			95 %, Öl IR $\nu_{\text{rein}}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1740
42			74 %, 118-120 °C (Äthylacetat - n-Hexan) IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1740

Die Eigenschaften von Natriumsalzen:

Beispiel Nr. 25: Fp. 226 bis 228,5 °C

Beispiel Nr. 26: Fp. 127 bis 131 °C (zers.)

Beispiel Nr. 32: Fp. 206 bis 207 °C

Beispiel Nr. 33: Fp. 226,5 bis 229 °C

Beispiel 43

Eine Mischung von 1,56 g Methyl-(±)-4-(2-aminopropyl)-phenoxyacetat-hydrochlorid, 48 ml Äthylacetat, 2,07 g Kaliumcarbonat, 16 ml Wasser und 1,6 g 4-Nitrophenylsulfonylchlorid wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Äthylacetatschicht wird davon abgetrennt, getrocknet und unter reduziertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der Rückstand wird umkristallisiert aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan wobei 2,14 g Methyl-(±)-4-[2-(4-nitrophenyl)sulfonylaminopropyl]-phenoxyacetat als hellgelbes Prisma erhalten werden.

Ausbeute 87 %

Fp. 127,5 bis 128 °C

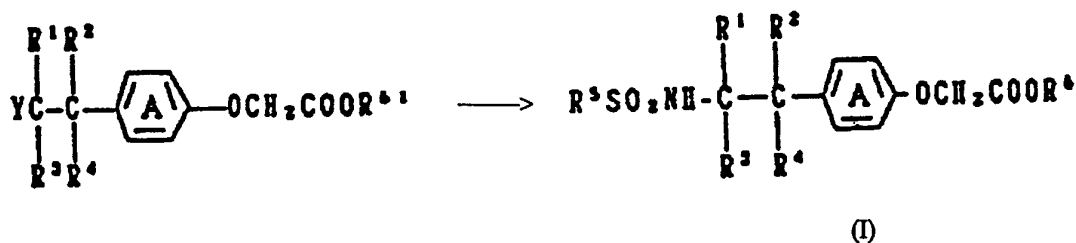
Masse (m/e): 408 (M⁺)

IR $\nu_{\text{Nujol max}}$ (cm⁻¹): 3320, 3280, 1740

KMR (CDCl₃, δ): 1,21 (3H, d, J=6,4Hz), 2,5-2,7 (2H, m), 3,3-3,7 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,58 (2H, s), 6,67 (2H, d, J=8,3Hz), 6,91 (2H, d, J=8,3Hz), 7,78 (2H, d, J=8,7Hz), 8,22 (2H, d, J=8,7Hz)

Beispiele 44 bis 51

Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf die gleiche Weise wie im Beispiel 43 beschrieben behandelt, um die in Tabelle 8 gezeigten Verbindungen zu ergeben.

Tabelle 8

(Ring A = Phenylengruppe, R¹ = H, R² = H, R⁶ = CH₃, R⁶¹ = CH₃, Y = NH₂)

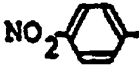
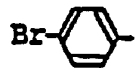
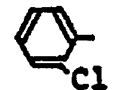
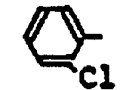
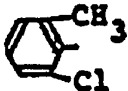
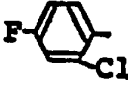
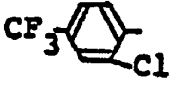
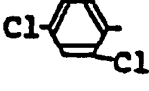
Bsp. Nr.	Verbindung (I)			
	R ⁵	R ³	R ⁴	Ausbeute Fp. (Umkristallisationslösungsmittel) IR
44		H	CH ₃	94 %, 128,5-130,5 °C (Isopropyläther) IR $\nu_{\text{Nujol max}}$ (cm ⁻¹): 3250, 1745
45		CH ₃	H	77 %, 115-116 °C (Methanol-Isopropyläther - n-Hexan) IR $\nu_{\text{Nujol max}}$ (cm ⁻¹): 3260, 1750
46		H	CH ₃	83 %, Öl IR $\nu_{\text{rein max}}$ (cm ⁻¹): 3320, 1760
47		CH ₃	H	93 %, Öl IR $\nu_{\text{rein max}}$ (cm ⁻¹): 3310, 1760

Tabelle 8 (Fortsetzung)

Bsp. Nr.	Verbindung (I)			
	R ⁵	R ³	R ⁴	Ausbeute Fp. (Umkristallisationslösungsmittel) IR
48		H	CH ₃	94 %, Öl IR $\nu_{\text{rein max}}^{\text{Nujol}}$ (cm ⁻¹): 3340, 1760
49		H	CH ₃	86 %, Öl IR $\nu_{\text{Nujol max}}^{\text{Nujol}}$ (cm ⁻¹): 3320, 1755
50		H	CH ₃	90 %, Öl IR $\nu_{\text{rein max}}^{\text{Nujol}}$ (cm ⁻¹): 3330, 1760
51		H	CH ₃	85 %, Öl IR $\nu_{\text{Nujol max}}^{\text{Nujol}}$ (cm ⁻¹): 3315, 1755

Beispiel 52

(1) 23,1 g von (±)-4-(2-Acetylamino-1-methyläthyl)-phenol werden in 400 ml Aceton gelöst, und 19,9 g Methylbromacetat und 18 g Kaliumcarbonat werden dazugegeben, und die Mischung wird über Nacht gerührt. 7,96 g Methylbromacetat und 7,2 g Kaliumcarbonat werden weiters dazugegeben, und die Mischung wird 3 Tage lang gerührt. Nach der Umsetzung wird die Mischung unter reduziertem Druck eingedampft, und Wasser wird zu dem Rückstand gegeben. Dann wird der Rückstand mit Äthylacetat extrahiert, mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und zur Trockne kondensiert, wobei 31,6 g Methyl-(±)-4-(2-acetylamino-1-methyläthyl)-phenoxyacetat als gelbes Öl erhalten werden.

Masse (m/e): 265 (M⁺)

IR $\nu_{\text{Nujol max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 3310, 1760, 1650

(2) Das oben erhaltene Produkt wird in 200 ml 6N-Salzsäure gelöst, und die Lösung wird 7,5 Stunden lang unter Rückfluß gehalten. Nach der Umsetzung wird das Lösungsmittel abdestilliert, und der Rückstand wird mit Tetrahydrofuran kristallisiert, wobei 19 g von (±)-4-(2-Amino-1-methyläthyl)-phenoxyessigsäure-hydrochlorid als farblose Feststoffe erhalten werden.

Fp. 220,5 bis 223 °C (zers.)

Masse (m/e): 209 (M⁺), 179

IR $\nu_{\text{Nujol max}}^{\text{Nujol}}$ (cm⁻¹): 1730

(3) Eine Mischung von 2,95 g des oben erhaltenen Produktes, 3,65 g Kaliumcarbonat, 30 ml Wasser und 2,45 g 4-Fluorphenylsulfonylchlorid wird bei 80 °C 2 Stunden lang gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung auf pH-Wert 1 mit 6N Salzsäure eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird zur Trockne kondensiert, und (±)-4-[2-(4-Fluorphenyl)-sulfonylamino-1-methyläthyl]-phenoxyessigsäure, welche als Rückstand erhalten wurde, wird mit einer 1N-wässrigen Natriumhydroxidlösung zur Überführung in Natriumsalz behandelt. Dann wird Natriumsalz mittels Chromatographie auf der mit HP-20 gefüllten Säule gereinigt, wobei 2,82 g Natrium-(±)-4-[2-(4-fluorphenyl)-sulfonylamino-1-methyläthyl]-phenoxyacetat als Pulver erhalten werden.

Ausbeute 60 %

Fp. 213 bis 214,5 °C (farbloses Prisma, umkristallisiert aus einer Mischung von Wasser und Isopropylalkohol)

(4) 1,95 g des oben erhaltenen Produktes werden in 30 ml Wasser gelöst und mit 10 %-iger Salzsäure auf pH-Wert 1 eingestellt. Die Mischung wird mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird getrocknet und eingedampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der so erhaltene Rückstand wird aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan umkristallisiert, wobei 1,65 g von (±)-4-[2-(4-Fluorphenyl)-sulfonylamino-1-methyläthyl]-phenoxyessigsäure werden als farbloses Prisma erhalten.

Ausbeute 90 %

Fp. 111,5 bis 114 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1,19 (3H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 2,6-3,3 (3H, m), 4,63 (2H, s), 6,6-7,3 (7H, m), 7,6-7,9 (2H, m)

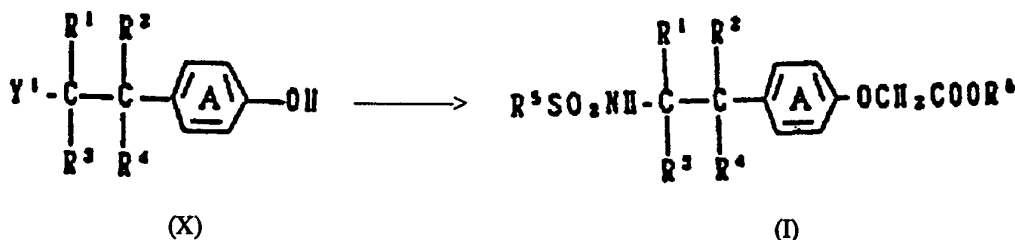
IR $\nu_{\text{Nujol max}}$ (cm^{-1}): 3300, 1740

Masse (m/e): 367 (M^+)

Beispiele 53 bis 55

Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf die gleiche Weise wie im Beispiel 52 beschrieben behandelt, um die in Tabelle 9 gezeigten Verbindungen zu ergeben.

Tabelle 9



(Ring A = Phenylengruppe, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^6 = \text{H}$, $\text{Y}^1 = \text{NHCOCH}_3$)

Bsp. Nr.	Verbindung (I)			
	R^5	R^3	R^4	Fp. (Umkristallisationslösungsmittel) IR
53		H	CH_3	133,5-136 °C (zers. Äthylacetat - n-Hexan) IR $\nu_{\text{Nujol max}}$ (cm^{-1}): 3270, 1740
54		H	CH_3	118-119,5 °C (zers. Äthylacetat - n-Hexan) IR $\nu_{\text{Nujol max}}$ (cm^{-1}): 3263, 1740
55		H	CH_3	131-133 °C (Äthylacetat - n-Hexan) IR $\nu_{\text{Nujol max}}$ (cm^{-1}): 3280, 1750

Beispiel 56

Eine Mischung von 2,95 g (±)-4-(2-Amino-1-methyläthyl)-phenoxyessigsäure-hydrochlorid, 3,82 g Natriumcarbonat, 30 ml Wasser und 3,1 g 2,5-Dichlorphenylsulfonylchlorid wird bei 80 °C 3 Stunden lang gerührt. Die Umsetzungsmischung wird auf die gleiche Weise wie im Beispiel 43 beschrieben, behandelt, wobei (±)-4-[2-(2,5-Dichlorphenyl)-sulfonylamino-1-methyläthyl]-phenoxyessigsäure erhalten wird.

Fp. 111,5 °C bis 116,5 °C (zers.) (umkristallisiert aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan)

IR $\nu_{\text{Nujol max}}$ (cm^{-1}): 3320, 1740, 1710

^1H -KMR (CDCl_3 , δ): 1,20 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 2,7-3,3 (3H, m), 4,65 (2H, s), 4,96 (1H, m), 6,82 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,04 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,3-7,5 (2H, m), 7,9-8,1 (1H, m)

5 Beispiel 57

(1) 1,98 g von 4-(2-Amino-2-methylpropyl)-phenoloxalat werden in 40 ml Methylenchlorid suspendiert, und 6,27 g Triäthylamin und 6,5 g 4-Chlorphenylsulfonylchlorid werden dazugegeben. Die Suspension wird 5 Stunden lang unter Rückfluß gehalten. Nach der Umsetzung wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in 50 ml Methanol gelöst, 35 ml einer 10 %-igen wässrigen Natriumhydroxidlösung werden dazugegeben, und die Lösung wird 40 Minuten lang unter Rückfluß gehalten. Die Reaktionslösung wird zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft, mit 10 %-iger Salzsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird der Reihe nach mit Wasser, einer verdünnten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Dann wird der Extrakt getrocknet und eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wird mittels Silicagelsäulenchromatographie (Lösungsmittel; Chloroform und Chloroform:Methanol = 50:1) gereinigt und aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan umkristallisiert, wobei 1,40 g von 4-[2-(4-Chlorphenyl)-sulfonylamino-2-methylpropyl]-phenol als hellgelbes Prisma erhalten werden.

Ausbeute 53 %

Fp. 131,5 bis 133,5 °C

Masse (m/e): 339 (M^+)

20 IR $\nu_{\text{Nujol max}}$ (cm^{-1}): 3450, 3310

(2) 1,50 g des oben erhaltenen Produktes werden in 20 ml Aceton gelöst und 0,91 g Kaliumcarbonat werden dazugegeben. Eine Lösung von 0,84 g Methylbromacetat in 20 ml Aceton wird unter Rühren bei Raumtemperatur dazugegeben, und die Mischung wird 24 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft, und der Rückstand wird in einer Mischung von Äthylacetat und Wasser gelöst. Die Äthylacetatlösung wird mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und dann zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Dann wird der erhaltene Rückstand aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan umkristallisiert, wobei 1,70 g Methyl-4-[2-(4-chlorphenyl)-sulfonylamino-2-methylpropyl]-phenoxyacetat als hellgelbes Prisma erhalten werden.

30 Ausbeute 94 %

Fp. 133 bis 135 °C

Masse (m/e): 411 (M^+)

IR $\nu_{\text{Nujol max}}$ (cm^{-1}): 3270, 1750, 1230

35 ^1H -KMR (CDCl_3 , δ): 1,16 (6H, s), 2,78 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,52 (1H, s), 4,63 (2H, s), 6,85 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,15 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,41 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,75 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

(3) Das oben erhaltene Produkt wird auf die gleiche Weise wie im Beispiel 21 beschrieben behandelt, um 4-[2-(4-Chlorphenyl)-sulfonylamino-2-methylpropyl]-phenoxyessigsäure zu ergeben.

Fp. 177 bis 178 °C (umkristallisiert aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan)

40 Masse (m/e): 397 (M^+)

IR $\nu_{\text{Nujol max}}$ (cm^{-1}): 3300, 1730, 1710

^1H -NMR ($\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$, δ): 1,13 (6H, s), 2,79 (2H, s), 4,58 (2H, s), 5,67 (1H, s), 6,81 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,16 (2H, d, $J=8,8\text{Hz}$), 7,3-7,8 (4H, m)

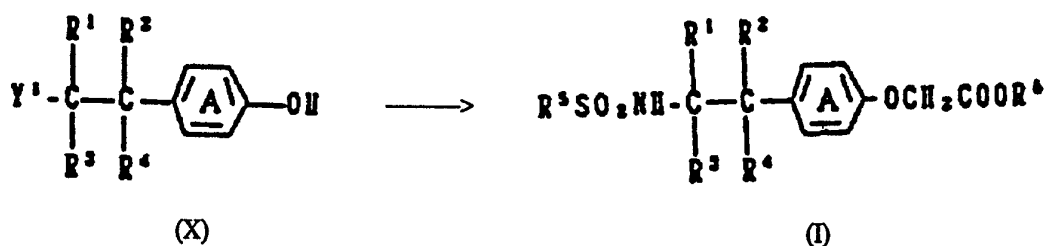
45 Beispiele 58 bis 60

Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf die gleiche Weise wie im Beispiel 52-(1) und (2) beschrieben behandelt. Die resultierenden freien Carbonsäuren werden mit Methanol umgesetzt, um die entsprechenden Methylester davon zu ergeben, welche in der Folge auf die gleiche Weise, wie im Beispiel 21-(3) beschrieben, behandelt werden. Die in Tabelle 10 gezeigten Verbindungen werden dadurch erhalten.


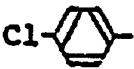
50

55



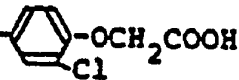
Tabelle 10



(Teil 1) (Ring A = Phenylengruppe, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^6 = \text{H}$, $\text{Y}^1 = \text{NHCOCH}_3$)

Bsp. Nr.	Verbindung (I)			
	R^5	R^3	R^4	Fp. (Umkristallisationslösungsmittel) IR optische Drehung
58		H	$\text{CH}_3 (-)$	99 %, 137-138 °C (Äthylacetat - n-Hexan) IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3280, 1740 [α] _D ²⁰ -8,63° (C=1,019, Methanol)
59		H	$\text{CH}_3 (+)$	95 %, 138-139 °C (Äthylacetat - n-Hexan) IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3280, 1740 [α] _D ²⁰ +8,92° (C=1,008, Methanol)

(Teil 2) ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{Y}^1 = \text{NHCOCH}_3$)

Bsp. Nr.	Verbindung (I)		
	R^5		IR
60			92 %, Öl IR $\nu_{\text{rein}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 1740

Beispiel 61

(1) 6,76 g von (±)-1-(4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-2-aminopropan werden in 120 ml Äthylacetat gelöst, und eine Lösung von 6,9 g Kaliumcarbonat in 60 ml Wasser wird hinzugefügt. Eine Lösung von 4,42 g Benzolsulfonylchlorid in 60 ml Äthylacetat wird tropfenweise hinzugefügt, und die Mischung wird 45 Minuten lang gerührt. Die Äthylacetatschicht wird abgetrennt, getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft, wobei 7,24 g von (±)-1-(4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-2-benzolsulfonylaminopropan als hellgelbes Öl erhalten werden.

(2) 7,16 g des oben erhaltenen Produktes werden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und katalytischer Hydrierung in Gegenwart von 3 g naßem 10 % Palladium/Kohle bei Raumtemperatur unter atmosphärischem Druck unterworfen. Nach der Umsetzung wird der Katalysator abfiltriert, und das Filtrat wird zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Das gelbe Rückstandsöl wird in 60 ml Aceton gelöst, und 3,61 g Kaliumcarbonat und eine Lösung von 2,66 g Methylbromacetat in 60 ml Aceton werden hinzugefügt. Die Mischung wird über Nacht gerührt. Nach der Umsetzung wird Aceton abdestilliert, und Wasser wird zu dem Rückstand gegeben. Die Mischung wird mit

Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Das hellgelbe Rückstandsöl wird in 35 ml Methanol gelöst, 35 ml einer 1N-wässrigen Natriumhydroxidlösung werden dazugegeben, und die Mischung wird 1 Stunde lang gerührt. Nach der Umsetzung wird Methanol unter reduziertem Druck abgedampft. Der Rückstand wird mit Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und unter reduziertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Dann wird der Rückstand mittels Silicagelsäulenchromatographie (Lösungsmittel; Chloroform:Methanol = 1000:1, 100:1, 10:1) gereinigt, wobei 4,06 g von (±)-2-Methoxy-4-(2-benzolsulfonylaminoethyl)-phenoxyessigsäure als Öl erhalten werden.

Ausbeute 62 %

Masse (m/e): 379 (M^+)

IR $\nu_{\text{CHCl}_3 \text{ max}}$ (cm^{-1}): 1730

Beispiel 62

(1) (±)-1-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-aminopropan und Benzolsulfonylchlorid werden auf die gleiche Weise, wie im Beispiel 61-(1) beschrieben, behandelt, um (±)-1-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-benzolsulfonylaminopropan zu ergeben.

(2) 11,48 g des oben erhaltenen Produktes werden in 300 ml Methylenchlorid gelöst und bei -60 °C abgekühlt. 29,7 g Bortribromid werden tropfenweise unter Rühren dazugegeben, und die Mischung wird bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, mit Wasser zersetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen wird der Extrakt zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Das braune Rückstandsöl wird in 320 ml Aceton gelöst und 10,7 g Kaliumcarbonat und 7,89 g Methylbromacetat werden dazugegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt. Nach der Umsetzung wird Aceton abdestilliert, und Wasser wird dem Rückstand zugesetzt. Die Mischung wird mit Äthylacetat extrahiert.

Der Äthylacetatextrakt wird mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol gelöst, eine 1N-wässrige Natriumhydroxidlösung wird dazugegeben, und die Mischung wird 1 Stunde lang gerührt. Nach der Umsetzung wird Methanol abdestilliert, und der Rückstand wird mittels Silicagelsäulenchromatographie (Lösungsmittel; Chloroform:Methanol = 1000:1, 100:1, 10:1) gereinigt, wobei 13,5 g von (±)-2-Methyl-4-(2-benzolsulfonylaminopropyl)-phenoxyessigsäure als Öl erhalten werden.

Ausbeute 72 %

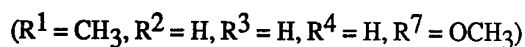
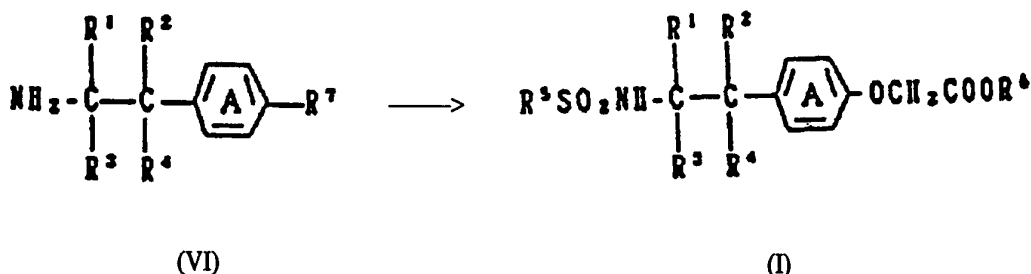
Masse (m/e): 363 (M^+)



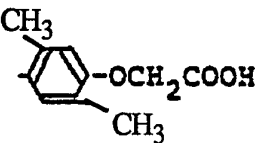

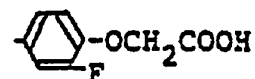

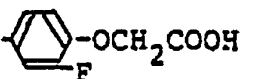

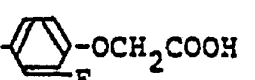

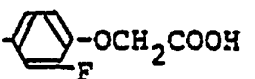
IR $\nu_{\text{CHCl}_3 \text{ max}}$ (cm^{-1}): 1730

Beispiele 63 bis 67

Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf die gleiche Weise, wie im Beispiel 62 beschrieben, behandelt, um die in Tabelle 11 gezeigten Verbindungen zu ergeben.

Tabelle 11



Bsp. Nr.	Verbindung I		
	R ⁵		Fp. (Umkristallisationslösungs- mittel)
63			60 %, Öl IR $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1730
64			62 %, 148-150 °C (Äthylacetat - Isopropyläther - n-Hexan) IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1740
65			72 %, 130,5-132,5 °C (Chloroform) IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1720
66			77 %, 138-141 °C (Äthylacetat - Isopropyläther) IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1740
67			74 %, 163-164 °C (Äthylacetat - Isopropyläther) IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$ (cm ⁻¹): 1720

[Herstellung der Ausgangsverbindungen]

Herstellungsvorschrift 1

(1) 78 g von 1-(4-Benzoyloxyphenyl)-2-chloräthanon und 63 g Hexamin werden in 2,2 Liter Chloroform gelöst, und die Mischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Mischung wird auf ein Volumen von 1,1 Litern kondensiert und 3 Stunden lang unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle mittels Filtrierens gesammelt, gewaschen und dann getrocknet. Die so erhaltenen farblosen Kristalle werden zu einer Mischung von 750 ml Äthanol und 120 ml konz. Salzsäure gegeben, und die Mischung wird 50 Minuten lang unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle mittels Filtrierens gesammelt, gewaschen und dann getrocknet. 55,6 g 2-Amino-1,4-benzoyloxyphenyl)-äthanon werden als farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute 67 %

Fp. 225 °C (zers.)

(2) 1,11 g des oben erhaltenen Produktes werden in einer Mischung von 10 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Wasser gelöst. Eine Lösung von 1,11 g Kaliumcarbonat in 10 ml Wasser und eine Lösung von 1,41 g Benzolsulfonylchlorid in 10 ml Tetrahydrofuran werden tropfenweise dazugegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 1,5 Stunden lang gerührt, und mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird gewaschen, getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei 1,34 g 2-Benzolsulfonyl-amino-1-(4-benzoyloxyphenyl)-äthanon als farblose Nadeln erhalten werden.

Ausbeute 89 %

Fp. 148 bis 149 °C

(3) 4,37 g Magnesium werden in 180 ml getrocknetem Äther suspendiert und vier Tropfen 1,2-Dibromäthan werden hinzugefügt. Nachdem die Mischung 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird eine Lösung von 18,3 g Methyljodid in 50 ml Äther tropfenweise dazugegeben. Eine Lösung von 7,6 g 2-Benzolsulfonylamino-1-(4-benzoyloxyphenyl)-äthanon in 150 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise zu dieser Mischung unter Rühren und Abkühlung dazugegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und dann 2 Stunden lang unter

Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen wird eine verdünnte wässrige Ammoniumchloridlösung zu der Mischung gegeben, und die Mischung wird mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird gewaschen, getrocknet und dann unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mittels Silicagelsäulenchromatographie (Lösungsmittel; Chloroform und Chloroform:Methanol = 50:1) gereinigt und aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan umkristallisiert, wobei 4,92 g 1-Benzolsulfonylamino-2-(4-benzyloxyphenyl)-2-propanol als farblose Kristalle erhalten werden.

Ausbeute 62 %

Fp. 150 bis 151 °C

Herstellungsvorschrift 2

Eine Tetrahydrofuranlösung von 6,78 g 1-(4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl)-2-nitropropan wird tropfenweise zu einer Suspension von 2,15 g Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Rückfluß gehalten. Nach der Umsetzung wird überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid mit Eiswasser zersetzt und anorganische Materialien werden abfiltriert. Das Filtrat wird gewaschen, getrocknet und dann zur Trockne kondensiert. 6 g 1-(4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl)-2-aminopropan werden als hellgelbes viskoses Öl erhalten.

Ausbeute 97 %

Herstellungsvorschrift 3

(1) Eine Dimethoxyäthanlösung von 5,25 g Kalium-tert.-butoxid wird tropfenweise zu einer Dimethoxyäthanlösung, welche 3,93 g 2-Fluor-4-methoxyacetophenon und 4,57 g p-Toluolsulfonylmethylisocyanid enthält, hinzugefügt. Dieser tropfenweise Zusatz wird bei einer Temperatur unter 10 °C durchgeführt. Nach der Umsetzung wird die Mischung zu Eiswasser gegeben und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wird gewaschen, getrocknet und zur Trockne kondensiert. Der Rückstand wird mittels Silicagelsäulenchromatographie gereinigt, wobei 3,83 g 2-(2-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-methyläthannitril als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute 83 %

IR $\nu_{\text{rein max}}$ (cm⁻¹): 2250

(2) 15 ml Raney Nickel werden einer Äthanollösung von 5,05 g des oben erhaltenen Produktes zugefügt, und 30 g Hydrazinmonohydrat werden tropfenweise bei einer Temperatur zwischen 40 und 50 °C dazugegeben. Nach der Umsetzung wird der Katalysator abfiltriert, und das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird zu 15 %-iger methanolischer Salzsäure gegeben, und die Mischung wird zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Methanol und Isopropyläther umkristallisiert, wobei 4,23 g 1-Amino-2-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-propan-hydrochlorid als farblose Kristalle erhalten werden.

Ausbeute 75 %

Fp. 147 bis 149 °C

Herstellungsvorschrift 4

Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf die gleiche Weise, wie in Herstellungsvorschrift 3 beschrieben, behandelt, um 1-Amino-2-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-propan zu ergeben.

Ausbeute 99 %

IR $\nu_{\text{rein max}}$ (cm⁻¹): 3270

Herstellungsvorschrift 5

(1) 504 mg 60 %-iges Natriumhydrid werden zu Tetrahydrofuran gegeben, und eine Lösung von 2,47 g Triäthylphosphonoacetat wird unter Argonatmosphäre dazugegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird eine Lösung von 1,85 g 3-Chlor-4-methoxyacetophenon in Tetrahydrofuran dazugegeben, und die Mischung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Umsetzung wird Wasser zu der Mischung gegeben, und die organische Schicht wird davon abgetrennt. Die wässrige Schicht wird mit Äthylacetat extrahiert. Die organischen Lösungen werden kombiniert und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der Rückstand wird mittels Silicagelsäulenchromatographie gereinigt, wobei 1,47 g Äthyl-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-isocrotonat und 0,18 g Äthyl-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-crotonat erhalten werden. Äthyl-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-isocrotonat:

Ausbeute 57,7 %

Fp. 67 bis 68 °C

IR $\nu_{\text{Nujol max}}$ (cm⁻¹): 1700

Äthyl-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-crotonat:

Ausbeute 7,1 %, Öl

IR $\nu_{\text{rein max}}$ (cm⁻¹): 1710

(2) 0,3 g 10 % Palladium/Kohle werden zu einer 1,41 g Äthyl-3-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-isocrotonat enthaltenden Essigsäurelösung gegeben, und die Mischung wird katalytischer Hydrierung bei Raumtemperatur unter atmosphärischem Druck unterworfen. Nach der Umsetzung wird der Katalysator abfiltriert, und das Filtrat wird kondensiert. Methanol und eine wässrige Natriumhydroxidlösung werden zu dem Rückstand gegeben, und die Mischung wird gerührt. Dann wird das Lösungsmittel abdestilliert, und der Rückstand wird mit Salzsäure angesäuert. Die wässrige Mischung wird mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und dann zur Trockne kondensiert. Der Rückstand wird mittels Silicagelsäulenchromatographie gereinigt, und aus n-Hexan umkristallisiert, wobei 807 mg 3-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-buttersäure als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute 64 %

Fp. 73,5 bis 75 °C

(3) Eine Lösung von 12,23 g des oben erhaltenen Produktes, 6,49 g Triäthylamin und 17,66 g Diphenylphosphorylazid in Toluol wird bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Rückfluß gehalten. 11,58 g Benzylalkohol werden dazugegeben, und die Mischung wird wieder unter Rückfluß gehalten. Äthylacetat wird zu der Reaktionsmischung gegeben, und diese Mischung wird gewaschen, getrocknet und dann zur Trockne kondensiert. 17,85 g 1-Benzyloxycarbonyl-amino-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-propan werden als Öl erhalten.

Ausbeute 100 %

(4) 33 ml einer wässrigen 25 %-igen Hydrobromidessigsäurelösung werden tropfenweise zu einer Essigsäurelösung, welche 16,42 g des oben erhaltenen Produktes enthält, gegeben. Nach Rühren der Mischung wird Äther hinzugefügt, und die ausgefallten Kristalle werden mittels Filtrierens gesammelt. 10,33 g 1-Amino-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-propan-hydrobromid werden erhalten.

Ausbeute 78 %

Fp. 163,5 bis 165 °C

Herstellungsvorschrift 6

Eine Mischung von 4,64 g (\pm)-4-(2-Amino-1-methyläthyl)phenol-hydrobromid, 100 ml Äthylacetat, 6,92 g Kaliumcarbonat, 40 ml Wasser und 3,75 g Benzyloxycarbonylchlorid wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Umsetzung wird die Äthylacetatschicht davon abgetrennt, gewaschen, getrocknet und dann unter reduziertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. 4,82 g von (\pm)-4-(2-Benzyloxycarbonylamino-1-methyläthyl)-phenol werden als hellgelbes Öl erhalten.

Ausbeute 85 %

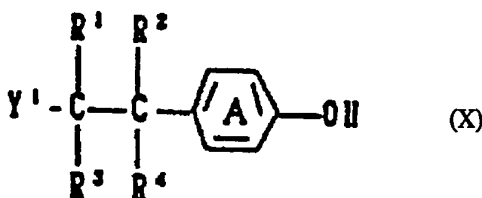
Masse (m/e): 285 (M^+)

IR $\nu_{\text{rein max}}$ (cm^{-1}): 3350, 1690

Herstellungsvorschriften 7 bis 9

Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf die gleiche Weise, wie in der Herstellungsvorschrift 6 beschrieben, behandelt, um die in Tabelle 12 gezeigten Verbindungen zu ergeben.

Tabelle 12



($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, Ring A = Phenylen, $\text{Y}^1 = \text{NHCOOCH}_2$ -)

Herstellungsverfahren Nr.	Verbindung (X)		
	R ³	R ⁴	Ausbeute Fp.
7	CH ₃	H	91 %, Öl
8	C ₂ H ₅	H	85 %, 126-128 °C
9	H	C ₂ H ₅	90 %, Öl

Herstellungsvorschrift 10

(1) 4,19 g 1-Amino-2-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-propan-hydrochlorid werden mit einer Mischung von Chloroform und einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung neutralisiert. Die Chloroformschicht wird davon abgetrennt und zur Trockne kondensiert. Bromwasserstoffsäure wird zu dem Rückstand gegeben, und die Mischung wird unter Rückfluß gehalten. Dann wird die Reaktionsmischung eingedampft, und der Rückstand wird umkristallisiert aus einer Mischung von Isopropylalkohol und Isopropyläther. 4,53 g 3-Fluor-4-(2-amino-1-methyläthyl)-phenol-hydrobromid werden erhalten.

Ausbeute 95 %

Fp. 182 bis 183,5 °C

(2) 2,9 g Benzyloxycarbonylchlorid werden zu einer Lösung von 4,47 g des oben erhaltenen Produktes in Äthylacetat-Wasser, welches Natriumbicarbonat enthält, gegeben, und die Mischung wird bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Nach der Umsetzung wird die Äthylacetatschicht davon abgetrennt, gewaschen und getrocknet. Dann wird die Äthylacetatschicht zur Trockne kondensiert, wobei 5,82 g 3-Fluor-4-(2-benzyloxycarbonylamino-1-methyläthyl)-phenol als Öl erhalten werden.

Ausbeute 100 %

IR $\nu_{\text{rein max}}$ (cm⁻¹): 3330, 1690

Herstellungsvorschrift 11

1-Amino-2-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-propan-hydrochlorid wird auf die gleiche Weise, wie in Herstellungsvorschrift 10 beschrieben, behandelt, um 2-Fluor-4-(2-benzyloxy-carbonylamino-1-methyläthyl)-phenol als farbloses Öl zu ergeben.

Ausbeute 100 %

IR $\nu_{\text{rein max}}$ (cm⁻¹): 3350, 1670

Herstellungsvorschrift 12

(1) Eine Mischung von 19,8 g von (±)-1-Amino-2-(4-methoxyphenyl)-propan, 200 ml Äthylacetat, 200 ml Wasser und 84 g Natriumbicarbonat wird bei 5 bis 10 °C unter Rühren abgekühlt, und 18,8 g Acetylchlorid in 100 ml Äthylacetat werden tropfenweise bei gleicher Temperatur zugegeben. Nach der Umsetzung wird die Äthylacetatschicht davon abgetrennt, gewaschen, getrocknet und dann unter reduziertem Druck zur Trockne kondensiert, wobei 24,8 g von (±)-1-Acetylamino-2-(4-methoxyphenyl)-propan als Öl erhalten werden.

Masse (m/e): 207 (M⁺)

IR $\nu_{\text{rein max}}$ (cm⁻¹): 3290, 1650

(2) Das oben erhaltene Produkt wird in 750 ml Methylenchlorid gelöst. Nach dem Abkühlen auf -60 °C wird eine Methylenchloridlösung von 69 g Bortribromid bei gleicher Temperatur 1,5 Stunden lang unter Rühren tropfenweise zugefügt. Nachdem die Mischung bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird diese Mischung wieder auf -50 bis -60 °C abgekühlt. Wasser und Methylenchlorid werden zu der Mischung gegeben. Dann wird die organische Schicht davon abgetrennt und mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrigen Schichten werden kombiniert, mit einer wässrigen Natriumcarbonatlösung neutralisiert und unter reduziertem Druck eingedampft. Der resultierende ölige Rückstand wird mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, wobei 23,1 g von (±)-4-(2-Acetylamino-1-methyläthyl)-phenol als Öl erhalten werden.

Ausbeute 100 %

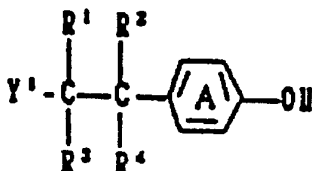
Masse (m/e): 193 (M^+)IR $\nu_{\text{max}}^{\text{rein}}$ (cm^{-1}): 3290, 3020, 16555 Herstellungsvorschrift 13 bis 15

Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf die gleiche Weise, wie in Herstellungsvorschrift 12 beschrieben, behandelt, um die in Herstellungsvorschrift 12 beschrieben, behandelt, um die in Tabelle 13 gezeigten Verbindungen zu ergeben.

10

Tabelle 13

15



20

(X)

25

 $(R^1 = H, R^3 = H, R^4 = H, Y^1 = \text{NHCOCH}_3)$

30

35

40

45

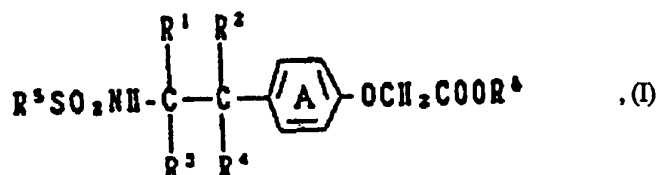
50

55

Herstellungsvorschrift Nr.	Verbindung (X)		
	R^5		Ausbeute Fp.
13	CH_3 (-)		94 % IR $\nu_{\text{max}}^{\text{rein}}$ (cm^{-1}): 3290, 1650 [α] _D ²⁰ -44,60° (C=1,009, Methanol)
14	CH_3 (+)		verwendet für spätere Umsetzungen ohne Isolierung aus der Reaktionslösung
15	CH_3		80 %, Öl IR $\nu_{\text{max}}^{\text{rein}}$ (cm^{-1}): 3300, 3100, 1650

PATENTANSPRÜCHE

1. Phenoxyessigsäurederivat der allgemeinen Formel



worin der Ring A eine Phenylengruppe oder eine Phenylengruppe mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus einer Niedrigalkylgruppe, einer Niedrigalkoxygruppe und einem Halogenatom ist; entweder eine oder zwei Gruppe(n) von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 eine Niedrigalkylgruppe ist/oder sind und die anderen Gruppen ein Wasserstoffatom bedeuten; R^5 eine Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus einer Niedrigalkylgruppe, einem Halogenatom, einer Niedrigalkoxygruppe, einer Trihalogenmethylgruppe und einer Nitrogruppe ist; und $-COOR^6$ eine Carboxylgruppe oder eine geschützte Carboxylgruppe darstellt, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, in welcher der Ring A eine Phenylengruppe oder eine Phenylengruppe mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, einem Halogenatom und einer Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist; entweder eine oder zwei Gruppe(n) von R^1 bis R^4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist/oder sind, die anderen Gruppen von R^1 bis R^4 ein Wasserstoffatom darstellen und R^5 eine Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, einem Halogenatom, einer Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, einer Trihalogenmethylgruppe und einer Nitrogruppe ist; und $-COOR^6$ eine freie Carboxylgruppe oder eine mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen geschützte Carboxylgruppe darstellt, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

3. Verbindung nach Anspruch 2, in welcher der Ring A eine Phenylengruppe oder eine mit einem Halogenatom substituierte Phenylengruppe ist; irgendeines von R^1 bis R^4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, und die anderen Gruppen von R^1 bis R^4 ein Wasserstoffatom bedeuten; und R^5 eine Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe mit einem Substituenten ausgewählt aus einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, einem Halogenatom, einer Trihalogenmethylgruppe und einer Nitrogruppe darstellt; und $-COOR^6$ eine freie Carboxylgruppe oder eine mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen geschützte Carboxylgruppe darstellt, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

4. Verbindung nach Anspruch 2, in welcher der Ring A eine Phenylengruppe oder eine Phenylengruppe mit einem Substituenten ausgewählt aus einem Fluoratom und einem Chloratom ist; irgendeines von R^1 bis R^4 eine Methylgruppe oder eine Äthylgruppe ist, und die anderen Gruppen ein Wasserstoffatom darstellen; und R^5 eine Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe mit einem Substituenten ausgewählt aus einer Methylgruppe, einem Fluoratom, einem Chloratom, einem Bromatom, einer Trifluormethylgruppe und einer Nitrogruppe ist; und $-COOR^6$ eine freie Carboxylgruppe oder eine mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen geschützte Carboxylgruppe darstellt, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

5. Verbindung nach Anspruch 4, in welcher R^5 eine Phenylgruppe, 4-Fluorphenylgruppe, 4-Chlorphenylgruppe, 4-Bromphenylgruppe, 4-Methylphenylgruppe, 4-Trifluormethylphenylgruppe oder eine 4-Nitrophenylgruppe bedeutet, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

6. Verbindung nach den Ansprüchen 4 und 5, in welcher der Ring A eine Phenylengruppe oder eine mit einem Fluoratom substituierte Phenylengruppe bedeutet, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

7. Verbindung nach den Ansprüchen 4 und 6, in welcher der Ring A eine Phenylengruppe bedeutet; und R⁵ für eine 4-Chlorphenylgruppe steht, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

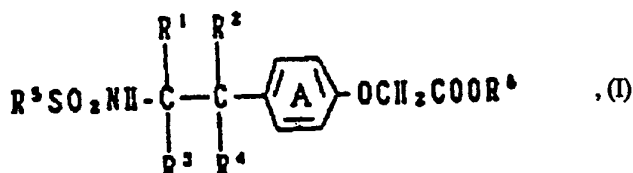
8. Verbindung nach den Ansprüchen 4 und 7, in welcher einer der beiden Reste R¹ und R³ eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeutet und der andere für Wasserstoff steht; R² und R⁴ Wasserstoff bedeuten, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, in welcher -COOR⁶ eine freie Carboxylgruppe bedeutet, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

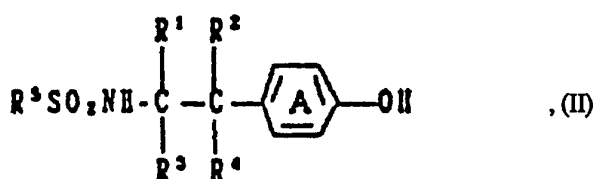
10. 4-[2-(4-Chlorphenyl)-sulfonylaminopropyl]phenoxyessigsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

11. (-)-4-[2-(4-Chlorphenyl)-sulfonylaminopropyl]phenoxyessigsäure oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

12. Verfahren zur Herstellung einer neuen Phenoxyessigsäureverbindung nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel



worin der Ring A eine Phenylengruppe oder eine Phenylengruppe mit 1 bis 2 Substituenten ausgewählt aus einer Niedrigalkylgruppe, einer Niedrigalkoxygruppe und einem Halogenatom ist; entweder eine oder zwei Gruppe(n) von R¹, R², R³ und R⁴ eine Niedrigalkylgruppe ist/oder sind und die anderen Gruppen ein Wasserstoffatom sind; R⁵ eine Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus einer Niedrigalkylgruppe, einem Halogenatom, einer Niedrigalkoxygruppe, einer Trihalogenmethylgruppe und einer Nitrogruppe ist; und -COOR⁶ eine Carboxylgruppe oder eine geschützte Carboxylgruppe ist, oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder [A-i] eine Phenolverbindung der allgemeinen Formel



worin der Ring A, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die gleiche Bedeutung wie oben haben, oder eines Salzes davon mit einem Essigsäurederivat der allgemeinen Formel



worin X¹ ein reaktiver Rest ist, und -COOR⁶¹ eine Carboxylgruppe oder eine geschützte Carboxylgruppe ist, oder [A-ii] ein Phenoxyessigsäurederivat der allgemeinen Formel



10 worin Y eine Aminogruppe, eine geschützte Aminogruppe oder ein reaktiver Rest ist, und der Ring A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und $-COOR^{61}$ die gleiche Bedeutung wie oben haben, oder eines Salzes davon mit einer Benzolsulfonsäureverbindung der allgemeinen Formel



20 worin Z eine Hydroxygruppe oder ein reaktiver Rest ist, wenn Y eine Aminogruppe oder eine geschützte Aminogruppe darstellt, oder Z eine Aminogruppe ist, wenn Y ein reaktiver Rest ist, und R^5 die gleiche Bedeutung wie oben hat, umsetzt, falls $-COOR^{61}$ eine geschützte Carboxylgruppe ist und/oder Y eine geschützte Aminogruppe darstellt, gegebenenfalls die Schutzgruppe(n) daraus entfernt und gewünschtenfalls eine erhaltene Säure in ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon überführt.

25 13. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine wirksame Menge der Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 7 oder 10 und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger dafür umfaßt.

30

35

40

45

50

55