DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 142186

Ausschließungspatent
Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

				Int. Cl.³	
(11)	142 186	(44)	11.06.80	3(51)	C 07 C 101/44 C 07 C 101/60 C 07 C 101/62 C 07 C 103/76 C 07 C 103/88 C 07 C 143/675 C 07 C 143/72 C 07 C 145/00 C 07 C 147/00 C 07 C 149/00 C 07 D 213/28 C 07 D 213/65 C 07 D 213/72 C 07 D 295/18 C 07 D 309/10 C 07 D 309/32 C 07 D 335/02 A 61 K 31/245 A 61 K 31/35 A 61 K 31/38 A 61 K 31/44
(21)	AP C 07 C / 210 791	(22)	02.02.79		
(31)	874 433	(32)	02.02.78	(33)	US
	881 456		27.02.78		
	881 457		27.02.78		
	884 673		08.03.78		
	884 941		09.03.78		
	888 268		20.03.78		
	890 569		20.03.78		
	895 574		12.04.78		

(71) siehe (73)
(72) Shepherd, Robert G., US
(73) American Cyanamid Company, Wayne, US
(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 286

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten Aminobenzoesäuren und deren Derivaten

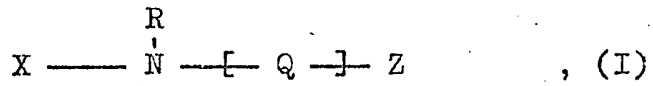
(57) Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer monosubstituierter Aminophenyl- und -heteroaryl-Verbindungen und deren Derivate, die als hypolipidämische und antiatherosklerotische Mittel von Wert sind.

497 Seiten

Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten Aminobenzoesäuren und deren Derivaten

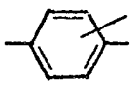
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue organische Verbindungen und deren Salze, auf Verfahren zu ihrer Herstellung, auf pharmazeutische Präparate und Zusammensetzungen, die diese neuen organischen Verbindungen und Salze enthalten, und auf Verfahren zur Verwendung der neuen Verbindungen und Zusammensetzungen.

Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf neue organische Verbindungen der allgemeinen Formel



, (I)

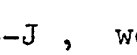
worin

Q für  steht, wobei

Y Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Nitro, Acyloxy oder Halogen bedeutet und m eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 4 darstellt, oder einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylring symbolisiert, der 1 oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatome enthält, und der gegebenenfalls durch ein Fluoratom substituiert sein kann;

R stellt Wasserstoff oder eine in vivo in Wasserstoff umwandelbare Gruppe dar,

Z bedeutet

a)  , worin J Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkoxy-niederalkyloxy, Di-niederalkylamino-niederalkoxy, Wasserstoff, Niederalkyl, (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkoxy, (Mono- oder Polycarboxy)niederalkoxy, (Mono- oder Polycarboxy)-hydroxyniederalkoxy, Allyloxy, 2,3-Epoxypropoxy, substituiertes oder unsubstituiertes (Phenoxy, Benzyloxy oder 3-Pyridyloxy), Pyridylmethoxy, Tetrahydropyranyloxy, *(Mono- oder Polycarboxy)niederalkylamino, (Mono- oder Polycarboalkoxy)niederalkylamino, Allylamino, Propargylamino, 2-Sulfoethylamino (substituiertes oder unsubstituiertes Aroyl)amino, Niederalkanoylamino, Niederalkansulfonylamino, (substituiertes oder unsubstituiertes Aren)sulfonylamino, Niederalkanoylhydrazino, Hydroxylamino, Polymethylenimino, (4-Carboxy- oder 4-Carbethoxy)-thiazolidino oder Niederalkyl, das ein oder mehrere Carboxy-, Carboniederalkoxy-, Carbamoyl-, Acyl-, Sulfinyl- oder

*(Mono- oder Polyhydroxy)niederalkylamino,

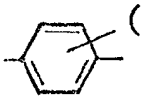
Sulfonylreste enthält, symbolisiert oder

b) $-B-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OK$, worin B für eine gesättigte oder ungesättigte Niederalkylengruppe steht und K Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxyethyl, Di-niederalkylaminoethyl, (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkyl, (Mono- oder Polycarboxy)niederalkyl, (Mono- oder Polycarboxy)hydroxylniederalkyl, Allyl, 2,3-Epoxypropyl, substituiertes oder unsubstituiertes (Phenyl, Benzyl oder 3-Pyridyl) oder Pyridylmethyl oder Tetrahydropyranyl bedeutet

und

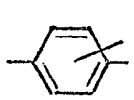
worin Q, Y, m und X wie folgt definiert sind:

Formel I-A)

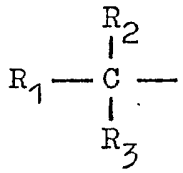
Q bedeutet  ; m steht für 0,

X symbolisiert S_a-T_a- , worin S_a C_3-C_{16}-Cycloalkyl oder C_4-C_{17}-Cycloalkenyl darstellt und entweder unsubstituiert oder durch wenigstens einen C_1-C_{13}-Alkyl-, C_4-C_8-Cycloalkyl-, Decahydronaphthyl-, Methylen-, Ethyliden- oder Isopropylidenrest substituiert ist; T_a steht für eine Bindung oder einen zweiwertigen Rest aus der Gruppe unverzweigtes oder verzweigtes C_1-C_{13}-Alkylen oder -Alkenylen und ist entweder unsubstituiert oder durch wenigstens eine C_1-C_4-Alkylgruppe substituiert mit der Maßgabe, daß die Gesamtzahl der C-Atome in den Resten S_a und T_a 20 nicht überschreiten soll und mit der weiteren Maßgabe, daß, falls T_a nicht eine Bindung darstellt, S_a weder ein unsubstituiertes Cyclopropyl noch ein Cyclopropyl, das mit wenigstens einer C_1-C_{13}-Alkylgruppe substituiert ist, bedeutet;

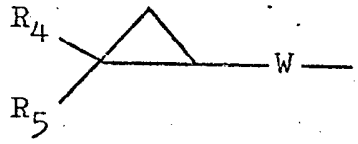
Formel I-B)

Q bedeutet  ; m ist Null,

X steht für S_b-, worin S_b eine verzweigte oder unverzweigte mono- oder polyungesättigte oder cyclopropylierte C_3-C_{22}-Alkylgruppe ist und durch die Formel



oder



repräsentiert werden kann, worin R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine gesättigte oder ungesättigte C_1-C_9-Alkylgruppe bedeuten; R_1 bedeutet in

Formel I-B_a) eine C_2-C_{21}-E- oder -Z-Alkenylgruppe, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Niederalkylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_b) eine C_2-C_{20}-Alkinylgruppe, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_c) eine C_4-C_{20}-Alkylgruppe, die wenigstens 2 nicht-kumulative Doppelbindungen enthält, wobei die Gruppe unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_d) eine C_3-C_{12}-Allenylgruppe, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist;

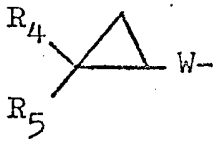
Formel I-B_e) eine Vinyl- oder C_3-C_8-E- oder -Z-Alkenylgruppe, wobei diese Vinyl- oder Alkenylgruppe unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist und wobei in dieser Formel I-B_e R_2 eine Vinyl- oder C_3-C_8-E- oder -Z-Alkenylgruppe darstellt, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_f) eine Allyl- oder C_4-C_8-E- oder -Z-Alkenylgruppe, wobei diese Allyl- oder Alkenylgruppe durch wenigstens eine Exo-(methylen-, ethyliden- oder isopropyliden)gruppe substituiert ist und entweder im übrigen unsubstituiert oder durc wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist;

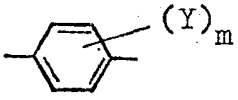
Formel I-B_g) eine Vinyl- oder C_3-C_8-E- oder -Z-Alkenylgruppe, die zwischen dem Stickstoff und der Doppelbindung durch wenigstens eine Niederalkenylgruppe substituiert ist, wobei diese Vinyl- oder Alkenylgruppe entweder im übrigen unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_h) eine Vinyl- oder C_3-C_8-E- oder -Z-Alkenylgruppe, wobei diese Vinyl- oder Alkenylgruppe unsubstituiert oder durch wenigstens ein Methyl substituiert ist und in diesem Falle bedeutet R_2 eine C_2-C_9-Alkinylgruppe, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_i) eine C_4-C_{20}-Alkylgruppe, die wenigstens eine C-C-Doppelbindung und wenigstens eine C-C-Dreifachbindung enthält, wobei diese Gruppe unsubstituiert oder durch wenigstens eine Niederalkylgruppe substituiert ist, oder worin S_b

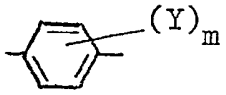
Formel I-B_j) eine Gruppe der allgemeinen Formel  ist, worin R_4 Wasserstoff oder eine C_1-C_{15}-Alkylgruppe bedeutet, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist, R_5 für Wasserstoff oder Methyl steht und W eine Bindung oder eine C_1-C_{15}- verzweigte oder unverzweigte Alkylengruppe bedeutet, die unsubstituiert ist oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist;

Formel I-C)

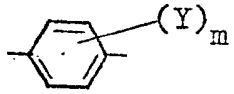
Q bedeutet  ; m steht für Null,

X symbolisiert S_c-T_c- , worin S_c Mercapto, Niederalkylthio, Aralkylthio, Arylthio, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Aralkylsulfinyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylamino, Acylamino, Niederalkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Azido, Oxo, Oximino, Chlor, Brom oder Jod bedeutet, wobei der Substituent S_c q C-Atome enthalten kann, wobei q eine ganze Zahl von Null bis 8 einschließlich bedeutet, T_c eine unverzweigte oder verzweigte Alkylengruppe darstellt, die gegebenenfalls gesättigt oder (mono- oder poly)-ungesättigt ist und gegebenenfalls eine Cycloalkylgruppe enthält,

die durch die Formel $C_nH_{2n(n-p)}$ repräsentiert ist, in der n eine ganze Zahl von 7 bis einschließlich 18 und p eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 5 bedeutet, wobei beide in solcher Weise ausgewählt werden, daß die Summe von n und q mehr als 6 aber weniger als 19 beträgt, mit der Maßgabe, daß, falls S_c Halogen bedeutet, T_c eine gesättigte Alkylengruppe bedeuten muß; J nicht Niederalkyl sein kann, das eine oder mehrere Carboxy-, Carboniederalkoxy-, Carbamoyl-, Acyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppen trägt, und Z nicht für -B-C-OK stehen kann;
O

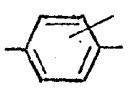
Formel I-D) Q bedeutet  ; m ist Null,

X steht für S_d-T_d, worin S_d substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl bedeutet, T_d eine gesättigte oder ungesättigte Alkylengruppe mit 1 bis 18 C-Atomen darstellt, die verzweigt oder unverzweigt sein kann, derart, daß die Gesamtzahl von C-Atomen in den Resten S_d und T_d 24 nicht überschreiten soll, mit der Maßgabe, daß J nicht Hydroxyl, Niederalkoxy, Niederalkoxy-niederalkyloxy, Di-niederalkylamino-niederalkoxy oder substituiertes oder unsubstituiertes Benzyloxy sein kann;

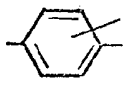
Formel I-E) Q bedeutet  ; m steht für 1 bis einschließlich 4, X symbolisiert einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 7 bis 19 C-Atomen, die verzweigt oder unverzweigt sein können, und die einen oder mehrere Reste aus der Gruppe gesättigtes oder ungesättigtes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl und substituiertes oder unsubstituiertes Heteroaryl enthalten können, Y steht für Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Nitro, Acyloxy oder Halogen;

Formel I-F) Q stellt einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylring dar, der ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatome enthält und gegebenenfalls unsubstituiert oder mit 1 Fluoratom substituiert ist, X steht für S_f-T_f- , worin S_f aus der Gruppe Wasserstoff, C_3-C_8-Cycloalkyl und substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ausgewählt ist, T_f einen zweiwertigen Rest aus der Gruppe verzweigtes oder unverzweigtes

C_6-C_{19}-Alkylen, -Alkenylen und -Alkinylen bedeutet;

Formel I-G) Q bedeutet  ; m steht für Null;

X ist S_g-T_g- , worin S_g Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, Carbamyl, Mono- oder Diniederalkylcarbamyl, Cyano, Sulfo, Monoalkyl- oder Monoarylsulfamyl bedeutet, T_g eine unverzweigte oder verzweigte Alkylengruppe ist, die gegebenenfalls gesättigt oder mono- oder polyungesättigt ist und gegebenenfalls eine Cycloalkylgruppe enthält, die durch die Formel $C_rH_{2(r-p)}$ repräsentiert wird, wobei r eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 18 bedeutet und p eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 5 mit der Maßgabe, daß, falls S_g eine Carbamyl-, Cyano- oder Sulfogruppe bedeutet, S_g und das Stickstoffatom in Formel I nicht an das gleiche C-Atom der Gruppe T_g gebunden sein können, ist;

Formel I-H)
Q bedeutet  ; m steht für Null,

X ist ein gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 7 bis 19 C-Atomen, die verzweigt oder unverzweigt sein können und die eine gesättigte oder ungesättigte Cycloalkylgruppe enthalten können, wobei dieser Rest ein oder mehrere perfluorierte ($-CF_2-$ oder $-CF_3$) C-Atome, ausgenommen das C-Atom, das benachbart zum Stickstoffatom steht, enthält,
und die pharmakologisch verwendbaren Säureadditionssalze und kationischen Salze davon.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen und der Salze davon. Dabei sieht ein Verfahren gemäß der Erfindung vor, daß eine Verbindung der Formel

D - E ,

worin D die oben für X angegebene Bedeutung hat oder eine in X überführbare Gruppe symbolisiert,

E für Halogen, Alkansulfonyloxy, Arensulfonyloxy, Trifluormethansulfonyloxy oder $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-G$

steht, worin G Wasserstoff, Halogen, Acyloxy, 1-Imidazolyl, einen aktivierten Esterrest oder eine Kohlenwasserstoffgruppe

mit der Maßgabe bedeutet, daß, falls G eine Kohlenwasserstoffgruppe darstellt, die Reste D und G zusätzlich direkt so gebunden sein können, daß $D-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-G$ ein cyclisches Keton bildet, und mit der weiteren Maßgabe, daß $D-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-G$ das Kohlenstoffskelett eines gewünschten X enthält, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$L \text{---} [\text{---} Q \text{---}] \text{---} M \qquad (II)$$

umgesetzt wird, worin Q die oben angegebene Bedeutung hat, L für -NHR, -NHV, -NXR oder -NXV oder eine Gruppe steht, die in situ in diese umwandelbar ist, worin X und R die oben angegebene Bedeutung haben und V eine Aminschutzgruppe, wie Benzyl, Trifluoracetyl, Carbo-tert.butoxy, Carbobenzyloxy, Trialkylsilyl und dgl. symbolisiert;
M hat die oben für Z angegebene Bedeutung oder symbolisiert eine Gruppe, die in Z umwandelbar ist, mit der Maßgabe, daß, falls E ein Bromatom ist, das an ein gesättigtes C-Atom gebunden ist, und L für $-NH_2$ steht, E und L vertauscht sein können, mit der weiteren Maßgabe, daß, falls L für -NXR oder -NXV steht, M Wasserstoff bedeutet und daß man die Verbindung (II) in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie einer Lewis-Säure, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$J - K$$

umsetzt, worin J eine geeignete austretende Gruppe, wie Halogen, Sulfonyloxy und dgl., ist, und K für Z oder eine Gruppe steht, die in Z umwandelbar ist, und daß man erforderlichenfalls entweder vor oder nach ihrer Bildung eine Amidcarbonyl- oder eine Imino-C=N-Gruppe unter Bildung der -NX-Gruppe reduziert und in irgendeiner Reihenfolge oder zu irgendeinem Zeitpunkt vor oder nach der Umsetzung der Verbindung (II) mit der Verbindung J-K oder D-E die Schutzgruppe V einführt oder entfernt, oder eine spezielle M-Gruppe in irgendeine andere M-Gruppe umwandelt und/oder die pharmazeutisch verwendbaren Säureadditions- oder kationischen Salze davon bildet.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf die Säureadditions- und kationischen Salze der neuen erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf Verfahren zur Verwendung der Verbindungen und pharmazeutischer Zusammensetzungen und Präparate gemäß der Erfindung als hypolipidämische Mittel und antiatherosklerotische Mittel, die zur Verhinderung oder Verminderung der Bildung atherosklerotischer Läsionsbildung bei Säugetieren nützlich sind.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf neue Mischungen, die als antiatherosklerotische Mittel nützlich sind, und auf Verfahren zur Besserung von Atherosklerose unter Entgegenwirkung der Hyperlipämie und der Bildung arterieller Ablagerungen bei Säugetieren. Die Aktivbestandteile dieser Mischungen sind die neuen Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, die Salze derselben und Mischungen davon. Diese Verbindungen können entweder als freie Basen oder in der Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base verwendet werden. Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf ein Verfahren zur Verringerung der Serumlipide und zur Besserung von Atherosklerose in Säugetieren durch Verabreichung dieser Zusammensetzungen, Verbindungen, Salze und Mischungen davon.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

In den letzten Jahren sind beträchtliche Anstrengungen unternommen worden, um Substanzen zu erhalten, die den Folgen von Hyperlipidämie entgegenwirken, einem Zustand, der erhöhte Cholesterin-, Phospholipid- und/oder Triglyceridwerte im Blut hervorruft, und von Hyperlipoproteinämie, bei der es zu einem Ungleichgewicht der Lipoproteine kommt. Der schwerste Schaden, der mit Hyperlipidämie und Hyperlipoproteinämie einhergeht, ist Atherosklerose, eine Form von Arteriosklerose, die durch Lipidanhäufung und Verdickung der Wände sowohl der mittleren als auch der großen Arterien, wie der Aorta, charakterisiert ist. Die Wände der Arterien werden dadurch geschwächt und die Elastizität und der wirksame innere Durchgang der Arterien wird vermindert. Atherosklerose ist als häufigste Ursache von Koronararterienerkrankungen von großer medizinischer Bedeutung, da dabei die Tendenz zum Verschluß jener Arterien auftritt, die Blut den Herzmuskeln und dem Gehirn zuführen, wodurch es zu einer permanenten Schädigung dieser Organe kommen kann. Eine solche Schädigung kann zu ischämischen Herzerkrankungen, zu kongestivem Herzversagen, lebensbedrohenden Arrhythmien, Senilität oder Schlaganfällen führen. Sind die Beinarterien betroffen, so kann dies zu Gangrän und zum Verlust der Beine führen. Es ist seit mehr als 100 Jahren bekannt, daß Cholesterin eine Hauptkomponente atherosklerotischer Schäden oder Ablagerungen ist. Forscher haben versucht, die Rolle des Cholesterins im Anfangsstadium und bei der Weiterentwicklung krankhafter Veränderungen zu ermitteln und ferner auch, was von höchster Wichtigkeit ist, zu ermitteln, ob der Bildung krankhafter Veränderungen vorgebeugt, diese zur Besserung gebracht werden können und ob die Vergrößerung krankhafter Veränderungen verlangsamt oder abgebrochen werden kann. Die frühesten krankhaften Veränderungen sind nun als Fettadern bekannt, die größtenteils aus Cholesterin bestehen und oft in Stufen zu Ablagerungen fortschreiten, die Zellmaterial, Fasermaterial und kalkhältiges Material neben den Lipiden enthalten.

Die Feststellung, daß Hyperlipidämie einer der Faktoren ist, welcher zu Koronar-Herzerkrankungen führt, ist sehr eindrucksvoll. Eine sehr wichtige Studie wurde in Framingham, Mass. (Gordon & Verter, 1969), bei über 5000 Personen während mehr als 12 Jahren durchgeführt und ergab eine Korrelation zwischen hoher Konzentration von Blutcholesterin und erhöhtem Risiko für Herzattacken. Obgleich die Gründe für Koronaranomalien

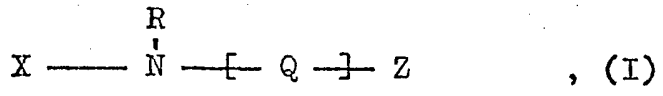
krankung vielfache sind, ist einer der am häufigsten vorkommenden Faktoren die erhöhte Konzentration von Lipiden im Blutplasma. Eine gemeinsame Erhöhung von Cholesterin und Triglyceriden führt, wie gezeigt wurde (Carlson & Bottiger, 1972), zum höchsten Risiko von Koronar-Herzerkrankungen. Die Mehrzahl der Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder peripheren Gefäßerkrankungen haben, wie gefunden wurde, Hyperlipoproteinämie, die zu Lipoproteinen mit sehr niedriger Dichte und/oder niedriger Dichte führt (Lewis et al., 1974).

Die Grundlage für die häufigste Behandlung von Hyperlipidämie oder Hyperlipoproteinämie besteht im Anhalten, Umkehren oder Verhindern von Atherosklerose. In der Vergangenheit sind Versuche unternommen worden, um die Spiegel von Cholesterin, Phospholipiden und Triglyceriden im Blut durch orale Zufuhr verschiedener Substanzen zu erniedrigen, die allgemein als hypolipidämische Mittel oder hypocholesterämische Zusätze bezeichnet worden sind. Typische solcher Substanzen sind Lecithin, Pectin, Baumwollsamenöl und die Pflanzenschleimsubstanzen, die in der US-PS 3 148 114 angegeben sind. Außerdem sind verschiedene synthetische hypolipidämische Mittel nunmehr verfügbar, nämlich Clofibrate, D-Thyroxin, Cholestyramin und Nikotinsäure [(Levy & Frederickson, Postgraduate Medicine, 47, 130 (1970)]. Clofibrate hat den unerwünschten Nebeneffekt, das es bei manchen Patienten Hypertrophie der Leber hervorruft.

Die Entwicklung von Mitteln, die befähigt sind, erhöhte Blutlipidspiegel zu verringern und die Blut-Lipoproteinstruktur günstig zu verändern, werden von medizinischen Fachleuten als außerordentlich wichtig für die Behandlung und Vorbeugung von Atherosklerose angesehen. Oral wirksame Mittel sind im höchsten Maße erwünscht, da die Patienten üblicherweise die Therapie während einer Reihe von Jahren fortsetzen.

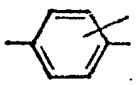
Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die neuen, erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können durch die folgende allgemeine Formel repräsentiert werden



, (I)

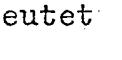
worin

Q für  steht, wobei

Y Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Nitro, Acyloxy oder Halogen bedeutet und m eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 4 darstellt, oder einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylring symbolisiert, der 1 oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatome enthält, und der gegebenenfalls durch ein Fluoratom substituiert sein kann;

R stellt Wasserstoff oder eine in vivo in Wasserstoff umwandelbare Gruppe dar,

Z bedeutet

a)  , worin J Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkoxy-niederalkyloxy, Di-niederalkylamino-niederalkoxy, Wasserstoff, Niederalkyl, (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkoxy, (Mono- oder Polycarboxy)niederalkoxy, (Mono- oder Polycarboxy)-hydroxyniederalkoxy, Allyloxy, 2,3-Epoxypropoxy, substituiertes oder unsubstituiertes (Phenoxy, Benzyloxy oder 3-Pyridyloxy), Pyridylmethoxy, Tetrahydropyranyloxy, *(Mono- oder Polycarboxy)niederalkylamino, (Mono- oder Polycarboalkoxy)niederalkylamino, Allylamino, Propargylamino, 2-Sulfoethylamino (substituiertes oder unsubstituiertes Aroyl)amino, Niederalkanoylamino, Niederalkansulfonylamino, (substituiertes oder unsubstituiertes Aren)sulfonylamino, Niederalkanoylhydrazino, Hydroxylamino, Polymethylenimino, (4-Carboxy- oder 4-Carbethoxy)-thiazolidino oder Niederalkyl, das ein oder mehrere Carboxy-, Carboniederalkoxy-, Carbamoyl-, Acyl-, Sulfinyl- oder

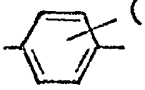
*(Mono- oder Polyhydroxy)niederalkylamino,

Sulfonylreste enthält, symbolisiert oder

b) $-B-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OK$, worin B für eine gesättigte oder ungesättigte Niederalkylengruppe steht und K Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxyethyl, Di-niederalkylaminoethyl, (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkyl, (Mono- oder Polycarboxy)niederalkyl, (Mono- oder Polycarboxy)hydroxylniederalkyl, Allyl, 2,3-Epoxypropyl, substituiertes oder unsubstituiertes (Phenyl, Benzyl oder 3-Pyridyl) oder Pyridylmethyl oder Tetrahydropyranyl bedeutet

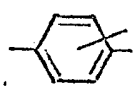
und worin Q, Y, m und X wie folgt definiert sind:

Formel I-A)

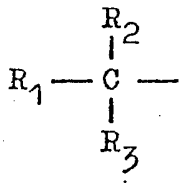
Q bedeutet  ; m steht für 0,

X symbolisiert S_a-T_a- , worin S_a C_3-C_{16}-Cycloalkyl oder C_4-C_{17}-Cycloalkenyl darstellt und entweder unsubstituiert oder durch wenigstens einen C_1-C_{13}-Alkyl-, C_4-C_8-Cycloalkyl-, Decahydronaphthyl-, Methylen-, Ethyliden- oder Isopropylidenrest substituiert ist; T_a steht für eine Bindung oder einen zweiwertigen Rest aus der Gruppe unverzweigtes oder verzweigtes C_1-C_{13}-Alkylen oder -Alkenylen und ist entweder unsubstituiert oder durch wenigstens eine C_1-C_4-Alkylgruppe substituiert mit der Maßgabe, daß die Gesamtzahl der C-Atome in den Resten S_a und T_a 20 nicht überschreiten soll und mit der weiteren Maßgabe, daß, falls T_a nicht eine Bindung darstellt, S_a weder ein unsubstituiertes Cyclopropyl noch ein Cyclopropyl, das mit wenigstens einer C_1-C_{13}-Alkylgruppe substituiert ist, bedeutet;

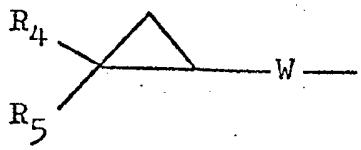
Formel I-B)

Q bedeutet  ; m ist Null,

X steht für S_b-, worin S_b eine verzweigte oder unverzweigte mono- oder polyungesättigte oder cyclopropylierte C_3-C_{22}-Alkylgruppe ist und durch die Formel



oder



,

repräsentiert werden kann, worin R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine gesättigte oder ungesättigte C_1-C_9-Alkylgruppe bedeuten; R_1 bedeutet in

Formel I-B_a) eine C_2-C_{21}-E- oder -Z-Alkenylgruppe, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Niederalkylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_b) eine C_2-C_{20}-Alkinylgruppe, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_c) eine C_4-C_{20}-Alkylgruppe, die wenigstens 2 nicht-kumulative Doppelbindungen enthält, wobei die Gruppe unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_d) eine C_3-C_{12}-Allenylgruppe, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist;

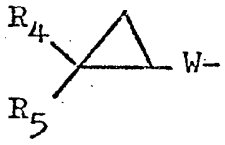
Formel I-B_e) eine Vinyl- oder C_3-C_8-E- oder -Z-Alkenylgruppe, wobei diese Vinyl- oder Alkenylgruppe unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist und wobei in dieser Formel I-B_e R_2 eine Vinyl- oder C_3-C_8-E- oder -Z-Alkenylgruppe darstellt, die unsubstituiert oder durc wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_f) eine Allyl- oder C_4-C_8-E- oder -Z-Alkenylgruppe, wobei diese Allyl- oder Alkenylgruppe durch wenigsten eine Exo-(methylen-, ethyliden- oder isopropyliden)gruppe sub stituiert ist und entweder im übrigen unsubstituiert oder dur wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist;

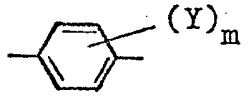
Formel I-B_g) eine Vinyl- oder C_3-C_8-E- oder -Z-Alkenylgruppe, die zwischen dem Stickstoff und der Doppelbindung durch wenigstens eine Niederalkenylgruppe substituiert ist, wobei diese Vinyl- oder Alkenylgruppe entweder im übrigen unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_h) eine Vinyl- oder C_3-C_8-E- oder -Z-Alkenylgruppe, wobei diese Vinyl- oder Alkenylgruppe unsubstituiert oder durch wenigstens ein Methyl substituiert ist und in diesem Falle bedeutet R_2 eine C_2-C_9-Alkinylgruppe, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_i) eine C_4-C_{20}-Alkylgruppe, die wenigstens eine C-C-Doppelbindung und wenigstens eine C-C-Dreifachbindung enthält, wobei diese Gruppe unsubstituiert oder durch wenigstens eine Niederalkylgruppe substituiert ist, oder worin S_b

Formel I-B_j) eine Gruppe der allgemeinen Formel  ist, worin R_4 Wasserstoff oder eine C_1-C_{15}-Alkylgruppe bedeutet, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist, R_5 für Wasserstoff oder Methyl steht und W eine Bindung oder eine C_1-C_{15}- verzweigte oder unverzweigte Alkylengruppe bedeutet, die unsubstituiert ist oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist;

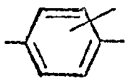
Formel I-C)

Q bedeutet  ; m steht für Null,

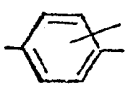
X symbolisiert S_c-T_c- , worin S_c Mercapto, Niederalkylthio, Aralkylthio, Arylthio, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Aralkylsulfinyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylamino, Acylamino, Niederalkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Azido, Oxo, Oximino, Chlor, Brom oder Jod bedeutet, wobei der Substituent S_c q C-Atome enthalten kann, wobei q eine ganze Zahl von Null bis 8 einschließlich bedeutet, T_c eine unverzweigte oder verzweigte Alkylengruppe darstellt, die gegebenenfalls gesättigt oder (mono- oder poly)-ungesättigt ist und gegebenenfalls eine Cycloalkylgruppe enthält,

die durch die Formel $C_nH_{2n(n-p)}$ repräsentiert ist, in der n eine ganze Zahl von 7 bis einschließlich 18 und p eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 5 bedeutet, wobei beide in solcher Weise ausgewählt werden, daß die Summe von n und q mehr als 6 aber weniger als 19 beträgt, mit der Maßgabe, daß, falls S_c Halogen bedeutet, T_c eine gesättigte Alkylengruppe bedeuten muß; J nicht Niederalkyl sein kann, das eine oder mehrere Carboxy-, Carboniederalkoxy-, Carbamoyl-, Acyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppen trägt, und Z nicht für -B-C-OK stehen kann

C_6-C_{19}-Alkylen, -Alkenylen und -Alkinylen bedeutet;

Formel I-G) Q bedeutet  ; m steht für Null;

X ist S_g-T_g- , worin S_g Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, Carbamyl, Mono- oder Diniederalkylcarbamyl, Cyano, Sulfo, Monoalkyl- oder Monoarylsulfamyl bedeutet, T_g eine unverzweigte oder verzweigte Alkylengruppe ist, die gegebenenfalls gesättigt oder mono- oder polyungesättigt ist und gegebenenfalls eine Cycloalkylgruppe enthält, die durch die Formel $C_rH_{2(r-p)}$ repräsentiert wird, wobei r eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 18 bedeutet und p eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 5 mit der Maßgabe, daß, falls S_g eine Carbamyl-, Cyano- oder Sulfogruppe bedeutet, S_g und das Stickstoffatom in Formel I nicht an das gleiche C-Atom der Gruppe T_g gebunden sein können, ist;

Formel I-H)
Q bedeutet  ; m steht für Null,

X ist ein gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 7 bis 19 C-Atomen, die verzweigt oder unverzweigt sein können und die eine gesättigte oder ungesättigte Cycloalkylgruppe enthalten können, wobei dieser Rest ein oder mehrere perfluorierte ($-CF_2-$ oder $-CF_3$) C-Atome, ausgenommen das C-Atom, das benachbart zum Stickstoffatom steht, enthält,
und die pharmakologisch verwendbaren Säureadditionssalze und kationischen Salze davon.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind neu und stellen neue substituierte Aminoverbindungen mit nützlichen biologischen und pharmakologischen Eigenschaften dar. In der Literatur ist für diese Verbindungen keine hypolipidämische Aktivität angegeben worden, und sie unterscheiden sich in ihrer Struktur von anderen hypolipidämischen Mitteln. Die erfindungsgemäßen Verbindungen erniedrigen Serumlipidkonzentrationen und setzen auch die Atheromabildung in der Aorta auf ein Minimum herab. Diese Verbindungen ermöglichen die orale Verabreichung der hypolipidämischen Mittel, die Patienten üblicherweise viele Jahre hindurch einnehmen. Die neuen Verbindungen gemäß der Erfindung werden in entsprechender Weise und zuverlässig vom Gastrointestinaltrakt bei, falls überhaupt, geringer gastrointestinaler Reizung absorbiert.

Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Glieder dieser Klasse von Verbindungen sicher und wirkungsvoll sowohl Serumsterole als auch Triglyceride bei warmblütigen Tieren verringern. Solche Wirkungen auf Serumlipidkomponenten werden als für die Behandlung von Atherosklerose als sehr nützlich angesehen, insbesondere im Gegensatz zu verfügbaren Heilmitteln, deren Wirkung viel eingeschränkter ist. Eine gewisse Zeit lang ist es als wünschenswert angesehen worden, Serumlipidspiegel zu verringern und Lipoprotein-Ungleichgewicht bei Säugetieren als Präventivmaßnahme gegen Atherosklerose zu korrigieren. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken nicht durch Blockierung später Stadien der Cholesterinbiosynthese und führen daher nicht zur Anhäufung von Zwischenprodukten, wie Desmosterol, das in gleicher Weise unerwünscht ist wie Cholesterin selbst. Verbindungen mit der Kombination therapeutisch günstiger Kennmerkmale, wie sie jene gemäß der vorliegenden Erfindung aufweisen, können warmblütigen Tieren zur Behandlung von hyperlipidämischen und atherosklerotischen Zuständen verabreicht werden, wie bei Patienten mit Herzattacken, peripheren oder cerebralen Gefäßerkrankungen und an Schlaganfällen leidenden Patienten oder Patienten, die für solche Zustände veranlagt sind.

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen sind im allgemeinen weiße kristalline Feststoffe, die charakteristische Schmelzpunkte und Absorptionsspektren aufweisen. Sie sind in organischen Lösungsmitteln, wie niederen Alkanolen, Chloroform, Toluol, Dimethylformamid (DMF) und dgl. löslich, jedoch im

allgemeinen in Wasser nicht sehr löslich.

Die neuen Verbindungen gemäß der Erfindung, welche organische Basen darstellen, können in ihre nichttoxischen Säureadditionssalze mit einer Vielzahl von pharmazeutisch verwendbaren organischen und anorganischen salzbildenden Reagentien umgewandelt werden. So können Säureadditionssalze durch Vermischen der organischen freien Base in einem natürlichen Lösungsmittel mit einem oder zwei Äquivalenten einer Säure, wie Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Trifluoressigsäure, Citronensäure, Weinsäure, Ascorbinsäure und dgl. gebildet werden.

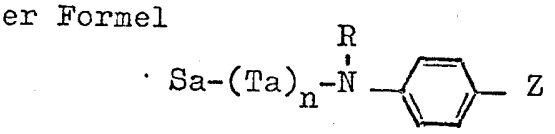
Die neuen Verbindungen gemäß der Erfindung in ihren sauren Formen oder solchen, die saure Substituenten enthalten, können in deren organische oder anorganische kationische Salze für therapeutischen Gebrauch umgewandelt werden. Die Natrium- oder Kaliumsalze, die in Lösung im Laufe der Hydrolyse ihrer Ester gebildet werden, können als feste Alkalimetallsalze unter Kühlen isoliert werden.

Falls es erwünscht ist, eine Verbindung in der Form der Säure zu reinigen, wird das Salz zweckmäßigerweise durch Behandlung seiner Lösung mit genau einem Äquivalent der Base und Eindampfen durch Lyophilisieren gebildet. Erdalkalisalze werden in gleicher Weise gebildet, oftmals unter Verwendung ihrer Acetatsalze als geeigneter löslicher Form. Organische Basensalze, wie jene von N-Methylglucamin, werden hergestellt, indem man äquimolare Mengen der Säure und der Base in heißem Ethanol oder wässerigen Alkoholen löst und zwecks Kristallisation kühlt.

Bevorzugte Ausführungsformen des Zusammensetzungen umfassenden Aspekts der vorliegenden Erfindung sind folgende:

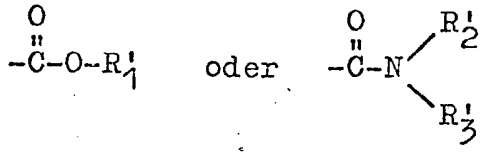
Formel I-A:

Verbindungen der Formel



,

worin Z ein Rest der Formel



ist,

worin R'_1 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, Niederalkoxy-niederalkyl, (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkyl, Allyl, 2,3-Epoxypropyl, substituiertes oder unsubstituiertes (Phenyl, Benzyl oder 3-Pyridyl), Pyridylmethyl, Mono- oder Polycarboxy(niederalkyl oder -hydroxyniederalkyl) oder Tetrahydropyranyl bedeute

R'_2 für Wasserstoff, Carboxyniederalkyl, Carboalkoxyniederalkyl, Niederalkanoyl, Niederalkansulfonyl, Benzolsulfonyl, Natrium-sulfo-niederalkyl, Sulfo-niederalkyl, Niederalken Niederalkinyl oder Phenyl-niederalkyl steht;

R'_3 Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Halogen-niederalkyl, Phenyl, Carboxyphenyl, Chlorphenyl, Natrium-sulfophenyl 3-Pyridyl, Pyridyl-niederalkyl, (Mono- und Polyhydroxy)niederalkyl, Niederalkoxy-niederalkyl, (Di-niederalkyl)amino-niederalkyl, Piperidino-niederalkyl, Pyrrolidino-niederalkyl, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkansulfonylamino, N-Piperidyl, Benzolsulfonylamino, p-Toluolsulfonylamino oder 4-Niederalkylperazino repräsentiert, wobei R'_2 und R'_3 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Hexamethylenimino, Niederalkylpiperidino, 4-Niederalkyl-1-piperazino, 4-Phenylpiperazino, 3-Pyrrolinyl, Δ^3-Piperidino, 4-(Carboethoxy oder -carboxy)-3-thiazolidinyl oder 4-(Carboethoxy)-3-oxazolidinyl bedeuten können;

R steht für Wasserstoff oder eine Gruppe, die in diesen in vivo umwandelbar ist, wie Methyl, Carboxymethyl, Acetyl, Succinyl, 1-(Natrium-sulfo)niederalkyl, 1-(Natrium-sulfo)-polyhydroxyalkyl und 1,3-Bis-(Natrium-sulfo)aralkyl,

n ist entweder Null oder 1;

T_a ist ein zweiwertiger Rest aus der Gruppe unverzweigtes oder verzweigtes C_1-C_{13}-Alkylen oder Alkenylen und ist entweder unsubstituiert oder mit wenigstens einer C_1-C_4-Alkylgruppe substituiert und

S_a bedeutet C_3-C_{16}-Cycloalkyl oder C_4-C_{17}-Cycloalkenyl und ist entweder unsubstituiert oder durch wenigstens eine C_1-C_{13}-Alkyl-, C_4-C_8-Cycloalkyl-, Decahydronaphthyl-, Methylen-, Ethyliden- oder Isopropylidingruppe substituiert mit der Maßgabe, daß die Gesamtzahl der C-Atome in S_a und T_a 20 nicht überschreiten soll und mit der weiteren Maßgabe, daß, falls n = 1 ist, S_a nicht ein unsubstituiertes Cyclopropyl und auch nicht ein Cyclopropyl ist, das mit wenigstens einem C_1-C_{13}-Alkylrest substituiert ist,

und die pharmazeutisch verwendbaren nichttoxischen Säureadditions- und kationischen Salze davon.

In höherem Maße bevorzugte Verbindungen der Formel I-A sind, falls n = 1 bedeutet, solche der

Formel I-A_1) , worin T_a ein zweiwertiger Rest aus der verzweigtes oder unverzweigtes C_1-C_{13}-Alkylen oder-Alkenylen umfassenden Gruppe ist und entweder unsubstituiert oder durch wenigstens einen C_1-C_4-Alkylrest substituiert ist; S_a stellt einen C_3-C_8-Cycloalkylrest, der entweder unsubstituiert oder durch wenigstens einen C_1-C_{13}-Alkylrest substituiert ist, einen C_5-C_7-Cycloalkylrest oder eineDecahydronaphthylgruppe dar, mit der Maßgabe, daß D nicht eine unsubstituierte Cyclopropylgruppe und auch nicht eine durch wenigstens eine C_1-C_{13}-Alkylgruppe substituierte Cyclopropylgruppe ist, oder

Formel I-A_2) , worin T_a ein zweiwertiger Rest aus der Gruppe verzweigter oder unverzweigter C_1-C_{13}-Alkylen- oder -Alkenylenreste ist und entweder unsubstituiert oder durch wenigstens ein C_1-C_2-Alkyl substituiert ist und S_a einen Rest aus der C_4-C_9-Cycloalkenyl , das entweder unsubstituiert oder durch wenigstens eine C_1-C_{13}-Alkylgruppe sub-

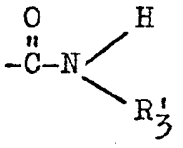
stituiert ist, und C_5-C_8-Cycloalkyl, das entweder unsubstituiert oder durch wenigstens einen Methylenrest und/oder wenigstens einen C_1-C_{13}-Alkylrest substituiert ist, umfassenden Gruppe bedeutet, und, falls n = Null ist,

Formel I-A_3) , worin S_a einen Rest aus der C_4-C_7-Cycloalkyl, das entweder unsubstituiert oder durch wenigstens einen C_4-C_7 Cycloalkylrest substituiert ist, und Decahydronaphthalin, das entweder unsubstituiert oder durch wenigstens ein C_1-C_4-Alkyl substituiert ist, umfassenden Gruppe bedeutet, oder

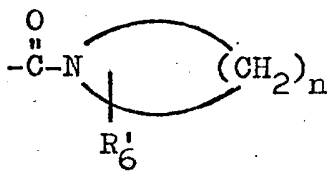
Formel I-A_4) , worin S_a C_4-C_{16}-Cycloalkyl, das durch wenigst einen C_1-C_5-Alkylrest substituiert ist, bedeutet, oder

Formel I-A_5) S_a eine C_4-C_{17}-Cycloalkenylgruppe, die entweder unsubstituiert oder durch wenigstens einen C_1-C_4-Alkylrest substituiert ist, oder einen C_4-C_{10}-Cycloalkylrest, der durch eine Methylen-, Ethyliden- oder Isopropylidengruppe und/ oder wenigstens einen C_1-C_4-Alkylrest substituiert ist, bedeutet, mit der Maßgabe, daß die Summe der Anzahl der C-Atome, di in den Resten S_a und T_a in der Formel I-A enthalten sind, 20 nicht überschreiten soll.

Unter den Verbindungen der allgemeinen Formel I-A sind auch solche Verbindungen bevorzugt, worin R, S_a und T_a die oben angegebene Bedeutung haben und Z für



oder



steht, worin R'_3 eine C_2-C_4-Alkylgruppe, die unsubstituiert od durch wenigstens eine Hydroxylgruppe substituiert ist, $-CH_2-CH-CH_2$, $-CH_2-C-CH$, $-CH_2CH_2SO_3H$, $-(CH_2)_m-COOR'$, worin m 2 bis 4 bedeutet und R'_7 für Wasserstoff oder eine C_1-C_3-Alkyl gruppe steht, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R'_8$, worin R'_8 Phenyl oder eine C_1-C_3-Alkylgruppe bedeutet, $-SO_2R'_9$, worin R'_9 eine C_1-C_3-Alkyl-, Phenyl- oder p-Tolylgruppe darstellt, -OH, OCH_3 oder OCH_2CH_3, $NHSO_2-R'_8$, worin R'_8 die oben angegebene Bedeutung hat, und worin n eine der Zahlen 4, 5 oder 6 ist und R'_6 Wasserstoff darstellt oder wenigstens eine Methylgruppe repräsentier bedeutet.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formeln I-A_1 bis I-A_5 sind jene, worin Z den Rest $COOR'_1$ bedeutet, worin R'_1 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, eine C_1-C_6-Alkylgruppe, die durch eine oder mehrere Carboxylgruppen substituiert ist, eine C_1-C_3-Alkylgruppe, die durch wenigstens eine Hydroxyl- oder Carboxylgruppe substituiert ist, eine C_1-C_3-Alkylgruppe, die durch einen Dialkylaminorest oder einen C_1-C_4-Dialkylaminorest und eine Hydroxylgruppe substituiert ist, eine C_1-C_3-Alkylgruppe, die durch eine Polymethyleniminogruppe (Ringgröße 5 bis 8) = und eine Hydroxylgruppe substituiert ist; eine C_1-C_3-Alkylgruppe. die durch einen Dialkylaminorest und eine Hydroxygruppe substituiert ist, eine Benzylgruppe, eine Benzylgruppe, die gegebenenfalls durch wenigstens ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom oder durch wenigstens eine Carboxylgruppe substituiert ist, einen Phenylrest, einen Phenylrest, der gegebenenfalls durch wenigstens ein Chlor-, Brom-, Jod- oder Fluoratom oder durch wenigstens eine Carboxylgruppe substituiert ist, oder 3-Pyridyl darstellt.

In höherem Maße bevorzugte Verbindungen der Formel I-A_1 sind jene, worin T_a einen zweiwertigen Rest aus der Gruppe geradkettiger C_1-C_{13}-Alkylenreste bedeutet, und in noch höherem Maße bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I-A_1, worin S_a einen Rest darstellt, der aus der Gruppe C_5-C_8-Cycloalkyl ausgewählt ist. Die am meisten bevorzugten Verbindungen der Formel I-A_1 sind jene, worin T_a ein zweiwertiger Rest aus der Gruppe ist, die aus geradkettigem C_6-C_8-Alkylen besteht.

In höherem Maße bevorzugte Verbindungen der Formel I-A_2 sind jene, worin S_a C_5-C_8-Cycloalkenyl bedeutet, das unsubstituiert oder durch wenigstens einen C_1-C_2-Alkylrest substituiert ist und T_a einen zweiwertigen C_1-C_{13}-Alkylenrest darstellt, und jene Verbindungen, worin T_a ein zweiwertiger C_4-C_{13}-Alkylenrest ist und/oder S_a ein C_5- oder C_6-Cycloalkyl darstellt, sind noch mehr bevorzugt. Zusätzliche bevorzugte Ausführungsformen der Verbindungen der Formel I-A_2 sind jene, worin S_a aus der Gruppe C_5-C_8-Cycloalkyl ausgewählt ist, das durch einen Methylenrest und/oder wenigstens einen C_1-C_2-Alkylrest substituiert ist und T_a für $-CH_2-$ oder $-CH(CH_3)-$ steht.

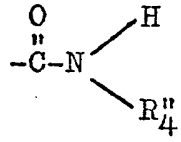
Bevorzugte Ausführungsformen der Verbindungen der Formel I-A_3 sind jene, worin S_a aus der Gruppe C_5-C_6-Cycloalkyl, das entweder unsubstituiert oder durch wenigstens einen C_5-C_6-Cycloalkylrest substituiert ist, und Decahydronaphthyl, das unsubstituiert oder durch wenigstens einen C_1-C_4-Alkylrest substituiert ist, ausgewählt ist.

In höherem Maße bevorzugte Verbindungen der Formel I-A_4 sind jene, worin S_a aus der C_4-C_{16}-Cycloalkyle umfassenden Gruppe gewählt ist, die unsubstituiert oder durch wenigstens ein C_1-C_5-Alkyl substituiert sein können und am meisten bevorzugt sind jene, worin S_a einen C_5-C_{12}-Cycloalkylrest bedeutet

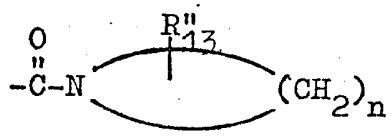
In höherem Maße bevorzugte Verbindungen der Formel I-A_5 sind jene, worin S_a C_4-C_{17}-Cycloalkenyl oder C_4-C_8-Cycloalkenyl darstellt, das durch wenigstens eine C_1-C_4-Alkylgruppe substituiert ist; in noch höherem Maße bevorzugt sind jene, worin S_a C_5-C_{17}-Cycloalkenyl ist, und noch mehr bevorzugt werden jene, worin S_a C_6-C_{15}-Cycloalkenyl ist. Andere bevorzugte Verbindungen der Formel I-A_5 sind jene, worin S_a C_4-C_{10}-Cycloalkyl darstellt, das durch Methylen, Ethyliden oder Isopropyliden substituiert ist. Unter diesen werden jene am meisten bevorzugt, worin S_a ein C_5-C_{10}-Cycloalkyl ist, das durch ein Methylen substituiert ist.

Formel I-B:

Bevorzugte Verbindungen der Formel I-B sind jene, worin Z für



oder



steht, worin R''_4 eine Niederalkylgruppe, die durch wenigstens eine Hydroxylgruppe substituiert ist, Allyl, Propargyl, 2-Sulfoethyl, $-(CH_2)_m-COOR''_9$, worin m 2 bis 4 bedeutet und R''_9 Wasserstoff oder eine Niederalkylgruppe ist,

$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R''_{12}$, worin R''_{12} eine Niederalkyl- oder -Arylgruppe ist, $-SO_2R''_{12}$, $-NHCR''_{12}$, oder $-NHSO_2-R''_{12}$

n eine der Zahlen 4, 5 oder 6 und R_{13}" Wasserstoff oder wenigstens eine Methylgruppe bedeuten.

Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I-B sind solche, worin Z den Rest $COOR_7$" symbolisiert, in dem R_7" Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe, die unsubstituiert oder durch eine oder mehrere Carboxyl-, Hydroxyl-, Diniederalkylamino- oder Polymethylenimino- (Ringgröße 5 - 8) -gruppen substituiert ist, eine Benzyl- oder Phenylgruppe, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Halogen- oder Carboxylgruppe substituiert ist, oder 3-Pyridyl bedeutet.

Die am meisten bevorzugten Verbindungen der Formel I-B sind jene der oben angegebenen Art, worin R Wasserstoff bedeutet und R_2 und R_3 für Wasserstoff oder Methyl stehen.

Bevorzugte Verbindungen der Formel $I\text{-}B_a$ sind solche, wie sie oben definiert sind, und solche, in denen R_1 eine Vinyl- oder C_3 - C_{21} E- oder Z-Alkenylgruppe darstellt, wobei diese Vinyl- oder Alkenylgruppe unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist. Am meisten bevorzugte Verbindungen der Formel $I\text{-}B_a$ sind solche, worin R_1 eine C_7 E- oder Z-Alkenylgruppe ist, und unter diesen werden wieder jene am meisten bevorzugt, worin R, R_2 und R_3 Wasserstoff bedeuten und J für Hydroxy oder ein Niederalkoxy steht, das entweder einen oder zwei Substituenten aus der Hydroxy, Carboxy, Carbethoxy, Diniederalkylamino und 4-Methyl-1-piperazino umfassenden Gruppe ausgewählt sind.

Bevorzugte Verbindungen der Formel $I\text{-}B_b$ sind solche, wie sie oben definiert sind und solche, worin R_2 und R_3 Methyl bedeuten; in noch höherem Maße bevorzugte Verbindungen der Formel $I\text{-}B_b$ sind solche, in denen R_1 C_2 - C_{18}-Alkinyl ist und am meisten bevorzugt werden jene, worin R_1 für C_7-C_{18}-Alkinyl steht; von diesen werden am meisten jene bevorzugt, worin R, R_2 und R_3 für Wasserstoff stehen und J die unmittelbar vorstehend angegebene Bedeutung hat.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I-B_c sind solche der oben definierten Art und solche, worin R_2 und R_3 Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten, sowie jene Verbindungen der Formel I-B_c, worin R_1 eine C_4-C_{18}-Alkylgruppe symbolisiert, die wenigstens zwei nicht kumulative Doppelbindungen aufweist; am meisten bevorzugt unter diesen sind jene, worin R_1, R_2 und R_3 Wasserstoff bedeuten und J die unmittelbar vorstehend angegebene Bedeutung hat.

Bevorzugte Ver-

bindungen der Formel I-B_d sind jene, wie sie oben definiert sind, und jene, worin R_2 Methyl bedeutet; in höherem Maße bevorzugte Verbindungen sind jene der Formel I-B_d, worin R_1 eine C_3-C_{12}-Allenylgruppe ist und die andere Gruppe die oben angegebene Bedeutung hat; und die am meisten bevorzugten von diesen sind jene, worin R, R_2 und R_3 Wasserstoff sind und J die unmittelbar vorstehend angegebene Bedeutung hat.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I-B_e sind jene, wie sie oben definiert sind und solche, worin R_1 eine C_2- oder C_3-Alkenylgruppe bedeutet; die am meisten bevorzugten von diesen sind jene, worin R, R_2 und R_3 Wasserstoff sind und J die unmittelbar oben angegebene Bedeutung hat.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I-B_f sind jene, worin die Substituenten wie unmittelbar oben angegeben, definiert sind, ausgenommen, daß R, R_2 und R_3 Wasserstoff sind und J die unmittelbar vorstehend angegebene Bedeutung hat.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I-B_g sind jene, worin R, R_2 und R_3 Wasserstoff sind und J die unmittelbar oben angegebene Bedeutung hat.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I-B_h sind jene, worin R, R_2 und R_3 Wasserstoff sind; in höherem Maße bevorzugte Verbindungen sind jene, worin R_1 eine Niederalkenyl- oder Niederalkinylgruppe ist, und J die unmittelbar vorstehend angegebene Bedeutung hat.

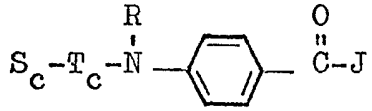
Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I-B_i sind jene, worin R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff oder Methyl bedeuten. In höherem Maße bevorzugte Verbindungen der Formel I-B_i sind jene, worin R_3 und/oder R_2 Wasserstoff bedeuten, und andere bevorzugte Verbindungen der Formel I-B_i sind jene, worin R_1 eine C_4-C_{14}-Alkylgruppe ist, die wenigstens eine C-C-Doppelbindung und wenigstens eine C-C-Dreifachbindung aufweist. Am meisten bevorzugte Verbindungen der Formel I-B_i sind jene, worin R_1 eine C_6-C_{18}-Alkylgruppe ist, die wenigstens eine C-C-Doppelbindung und wenigstens eine C-C-Dreifachbindung aufweist, worin J die unmittelbar oben angegebene Bedeutung hat.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I-B_j sind jene, worin R_5 Wasserstoff ist. Am meisten bevorzugte Verbindungen der Formel I-B_j sind jene, worin R und R_5 Wasserstoff

sind, und J die unmittelbar vorstehend angegebene Bedeutung ha

Formel I-C:

Die bevorzugten Verbindungen der Formel I-C können durch die folgende Strukturformel



repräsentiert werden, worin R Wasserstoff oder eine Gruppe bedeutet, die in vivo in Wasserstoff umwandelbar ist, wie Methyl, Ethyl, Carboxymethyl, Acetyl, Trifluoracetyl, Succinyl 1-(Natrium-sulfo)niederalkyl, 1-(Natrium-sulfo)polyhydroxyalky und 1,3-Bis(Natrium-sulfo)aralkyl; S_c bedeutet Methylthio, n-Butylthio, Benzylthio, p-Chlorbenzylsulfinyl, p-Chlorphenylamino, Phenylamino, Acetamido, Benzamid, Methansulfonamino, p-Toluolsulfonamido;

T_c steht für Octamethylen, Undecamethylen, Tetradecamethylen, Hexadecamethylen, 3-Methylheptamethylen, 1,1,6-Trimethylheptamethylen, 1-(n-Butyl)pentamethylen, 1-Ethyl-1-methylpentamethylen, 2,7-Dimethyloctamethylen, 1-(n-Octyl)-decamethylen, 2-Undecenylen, 1-(2-Butenyl)decamethylen, 1-(1-Methyl-2-propenyl)decamethylen, 1-(n-Hexyl)-3-decenylen, 7-Hexadecenylen, 9-Hexadecenylen, 1-(n-Butyl)-3-dodecenylen, 12-Hexadecenylen, 3,7,7-Trimethyl-2-heptenylen, 1-(n-Propyl)-2-heptenylen, 2-Decenylen, 9-Methyl-2-nonenylen, 1-(n-Pentyl)-2-undecinylen, 1-Ethyl-2-tridecinylen, 1-(n-Hexyl)-4-decinylen 4-Hexadecinylen, 2,6,6-Trimethyl-1,3-cyclohexylenmethylen, 2,2,4-Trimethyl-1,3-cyclopentylenmethylen; und

J symbolisiert Methoxy, Isopropoxy, 2-Ethoxyethoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 1-Methyl-4-piperidyloxy, 4-Pyridylmethoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2-Hydroxypropoxy, 3-Hydroxypropoxy, 4-Chlorbenzyloxy, 3-Methylbenzyloxy, 4-Fluorphenoxy, 4-Sulfophenoxy, 2,6-Dichlorphenoxy, 3-Carboxyphenoxy, 2,6-Dimethyl-3-pyridyloxy, 6-Methoxy-3-pyridyloxy, 2-Hydroxy-3-pyridyloxy, 5-Carboxy-3-pyridyloxy, Carboxymethoxy, 1-Methoxycarbonylpropoxy, 2-Methoxycarbonyl-2-propoxy, 2,3-Dihydroxypropylamino, Carboxymethylamino, Acetylamino, Benzoylamino, 4-Chlorbenzylamino, Methansulfonylamino, p-Toluolsulfonylamino 1-Piperidyl und dgl.

Formel I-D:
Bevorzugte Gruppen, die erfindungsgemäß für den Aryl- oder Heteroarylrest S_d vorgesehen sind, sind Phenyl, 4-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Decylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Hexylphenyl, 4-Tridecyloxyphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, Pentafluorphenyl, 1-Naphthyl, 4-Biphenylyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 2-Butyl-4-thiazolyl, 2-Imidazolyl, 2-Undecyl-r-imidazolyl, 5-Ethyl-2-furyl, 4-Propyl-2-oxazolyl, 5-Methyl-2-thienyl und dgl.

Bevorzugte Alkylen-, Alkenylen- und Alkinylengruppen für den Rest T_d sind Methylen, Ethylen, Hexamethylen, Undecamethylen, Hexadecamethylen, 3-Methylheptamethylen, 2,7-Dimethyloctamethylen, 9-Decenylen, 4-Hexenylen, 1-Methyl-2-propylen, 13-Pentadecenylen, 18-Methyl-18-octadecenylen, 6,8-Nonadienylen, 10-Undecenylen, 8-Noninylen, 16-Heptadecinylen, 3-Hexinylen, 1-Ethyl-2-tridecinylen und dgl.

Bevorzugte, in Betracht gezogene Ester sind jene, worin die Gruppe J Methoxy, Isopropoxy, 2-Ethoxyethoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 1-Methyl-4-piperidyloxy; 4-Pyridylmethoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2-Hydroxypropoxy, 3-Hydroxypropoxy, 4-Chlorbenzyloxy, 3-Methylbenzyloxy, 4-Sulfophenoxy, 4-Fluorphenoxy, 2,6-Dichlorphenoxy, 3-Carboxyphenoxy, 2,6-Dimethyl-3-pyridyloxy, 6-Methoxy-3-pyridyloxy, 2-Hydroxy-3-pyridyloxy, 5-Carboxy-3-pyridyloxy, 4-Cyano-3-pyridyloxy, Carboxymethoxy, 1-Methoxycarbonylpropoxy, 2-Methoxycarbonyl-2-propyl und dgl. bedeutet.

Bevorzugte, in Betracht gezogene Amide sind jene, worin die Gruppe J 2,3-Dihydroxypropylamino, Carboxymethylamino, Acetylamino, Benzoylamino, 4-Chlorbenzoylamino, Methansulfonylamino, Phenylsulfonylamino, 1-Piperidyl und dgl. symbolisiert.

Bevorzugte Ketosäuren und Ketoester, die in Betracht gezogen werden, sind jene, worin die Gruppe J Carboxymethyl, Carboxyethyl, 2-Carboethoxy-2-propyl, Dicarboethoxymethyl, Carboethoxyvinyl und dgl. symbolisiert. Bevorzugte Alkan-, Alken- und Alkinsäuren und -ester sind jene, worin der Rest Z 4-Carboxybutyl, 2-Carboethoxyethyl, 2-Carboxyvinyl, 2-Carboethoxyethinyl und dgl. bedeutet.

Formel I-E:

Die bevorzugten Verbindungen der Formel I-E sind ringfluorierte 4-(disubstituierte Amino)phenylverbindungen, worin der Substituent R in vivo in Wasserstoff umgewandelt werden kann. Umfaßt von solchen Substituenten sind z.B. Methyl, Carboxymethyl, Acetyl, Succinyl, 1-(Natrium-sulfo)niederalkyl 1-(Natrium-sulfo)polyhydroxyalkyl und 1,3-Bis(Natrium-sulfo)-aralkyl.

Bevorzugte Gruppen, die erfindungsgemäß für den Substituenten X in Betracht gezogen werden, sind gesättigte oder mono- oder polyolefinische oder acetylenische, wie n-Octadecyl; 1-Methylundecyl, 1-Methylpentadecyl, 1-Methylhexadecyl 1-Ethyltetradecyl, 2-Methylundecyl, 2-Methylpentadecyl, 6-Methylhexadecyl, 14-Methylpentadecyl, 15-Methylhexadecyl, 3,7,11-Trimethyldodecyl, 3,7,11,15-Tetramethylhexadecyl, 1-Methyl-1-ethyl-tetradecyl, 1,1-Dimethylundecyl, 1,1-Dimethyltetradecyl, 13,13-Dimethyltetradecyl, 15,15-Dimethylhexadecyl, 10-Undecenyl, 3,7-Dimethyl-6-octenyl, 2,6,10-Trimethyl-11-dodecenyl, 1-Methyl-6-heptenyl, 1,1-Diisopropyl-2-propenyl 1,3-Dimethyl-1-ethyl-2-pentenyl, 4,14-Pentadecadienyl, 3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrienyl, 11-Hexadecinyl, 6-Methyl-6-hepten-2-inyl, 1-Isopropyl-1-methyl-2-heptinyl, 3-(1,3-Dimethylcyclohexyl)-2-propyl, 13-Cyclopentyltridecyl, 11-Cyclohexylundecyl, Cyclotetradecyl, 4-(1-Cyclohexenyl)butyl 4-Cyclohexyl-2-butenyl, 11-Phenylundecyl, 4-Chlorbenzyl, 3-(4-Fluorphenyl)propyl, 6-(4-Methoxyphenyl)hexyl, 4-(Decyloxy)benzyl, 4-Methylbenzyl, 3-(3-Trifluormethylphenyl)propyl, 3-Fluor-4-methylbenzyl, 3-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)propyl, Cinnamyl, 4-(2-Thienyl)butyl, 6-(2-Furyl)hexyl, 3-(5-Methyl-2-furyl)propyl, 3-(2,4-Dichlorphenyl)propyl, 3-(4-Benzyloxyphenyl)propyl, 2-(1-Naphthyl)ethyl und dgl.

Verschiedene mono- und polysubstituierte 4-(monosubstituierte Amino)phenylverbindungen sind im Rahmen der Erfindung vorgesehen. Diese umfassen Phenylverbindungen, worin die Gruppe $(Y)_m$ 2-Methyl, 3-Methyl, 3,5-Dimethyl, 2-Chlor, 3-Chlor, 3,5-Dichlor, 3,5-Dibrom, 3,5-Dijod, 2-Hydroxy, 3-Hydroxy, 2-Acetoxy, 2-Methoxy, 3,5-Dimethoxy, 3-Brom, 3-Nitro, 2-Fluor, 3-Fluor, 2,5-Difluor, 2,6-Difluor, 3,5-Difluor, 2,3,5-Trifluor, 2,3,6-Trifluor oder 2,3,5,6-Tetrafluor und dgl. bedeutet.

Bevorzugte Ester, die im Rahmen der Erfindung in Betracht gezogen werden, sind jene, worin die Gruppe J Methoxy, Isopropoxy, 2-Ethoxyethoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 1-Methyl-4-piperidyloxy, 4-Pyridylmethoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2-Hydroxypropxy, 3-Hydroxypropoxy, 4-Chlorbenzyloxy, 3-Methylbenzyloxy, 4-Sulfophenoxy, 4-Fluorphenoxy, 2,6-Dichlorphenoxy, 3-Carboxyphenoxy, 2,6-Dimethyl-3-pyridyloxy, 6-Methoxy-3-pyridyloxy, 2-Hydroxy-3-pyridyloxy, 4-Carboxy-3-pyridyloxy, 4-Cyano-3-pyridyloxy, Carboxymethoxy, 1-Methoxycarbonylpropoxy, 2-Methoxycarbonyl-2-propyl und dgl. symbolisiert.

Bevorzugte, in Betracht gezogene Amide sind jene, worin die Gruppe J für 2,3-Dihydroxypropylamino, Carboxymethylamino, Acetylamino, Benzoylamino, 4-Chlorbenzoylamino, Methansulfonylamino, Phenylsulfonylamino, 1-Piperidyl und dgl. steht.

Bevorzugte Ketosäuren und Ketoester, die erfindungsgemäß in Betracht gezogen werden, sind jene, worin der Rest J aus der Carboxymethyl, Carboxyethyl, 2-Carboethoxy-2-propyl, Dicarboethoxymethyl, Carboethoxyvinyl und dgl. umfassenden Gruppe ausgewählt ist. Bevorzugte Alkan-, Alken- und Alkinsäuren und -ester sind jene, worin der Rest Z aus der 4-Carboxybutyl, 2-Carboethoxyethyl, 2-Carboxyvinyl, 2-Carboethoxyethinyl und dgl. umfassenden Gruppe ausgewählt ist.

Formel I-F:
Bevorzugte Gruppen, die im Rahmen der Erfindung für den Substituenten S_f vorgesehen sind, sind Cyclopropyl, Cyclo-

pentyl, Cyclohexyl, Phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Fluorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methylphenyl, Naphthyl und dgl.

Bevorzugte, im Rahmen der vorliegenden Erfindung für den Rest T_f in Betracht gezogene Alkylen-, Alkenylen- und Alkinylengruppen sind z.B. Octamethylen, Undecamethylen, Tetradecamethylen, Hexadecamethylen, 3-Methylheptamethylen, 1,1,6-Trimethylheptamethylen, 1-(n-Butyl)pentamethylen, 1-Ethyl-1-methylpentamethylen, 2,7-Dimethyloctamethylen, 1-(n-Octyl)-decamethylen, 2-Undecenylen, 1-(2-Butenyl)decamethylen, 1-(1-Methyl-2-propenyl)decamethylen, 1-(n-Hexyl)-3-decenylen, 7-Hexadecenylen, 9-Hexadecenylen, 1-(n-Butyl)-3-dodecenylen 12-Hexadecenylen, 3,7,7-Trimethyl-2-heptenylen, 1-(n-Propyl)-2-heptenylen, 2-Decenylen, 9-Methyl-2-nonenylen, 1-(n-Pentyl)-2-undecinylen, 1-Ethyl-2-tridecinylen, 1-(n-Hexyl)-4-decinylen 4-Hexadecinylen und dgl.

Bevorzugte Heteroarylringe, die im Rahmen der Erfindung für den Rest Q in Betracht gezogen werden, sind Furan, Pyrazol, Pyridin, Pyrimidin, Oxazol, Pyrrol, Thiazol, Thiophen und dgl.

Bevorzugte Gruppen, die im Rahmen der Erfindung für den Substituenten J in Betracht gezogen werden, sind z.B. Methox Isopropoxy, 2-Ethoxyethoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 1-Methyl-4-piperidyloxy, 4-Pyridylmethoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2-Hydroxypropoxy, 3-Hydroxypropoxy, 4-Chlorbenzyloxy, 3-Methyl benzyloxy, 4-Fluorphenoxy, 4-Sulfophenoxy, 2,6-Dichlorphenoxy, 3-Carboxyphenoxy, 2,6-Dimethyl-3-pyridyloxy, 6-Methoxy-3-pyridyloxy, 2-Hydroxy-3-pyridyloxy, 5-Carboxy-3-pyridyloxy, Carboxymethoxy, 1-Methoxycarbonylpropoxy, 2-Methoxycarbonyl-2-propoxy, 2,3-Dihydroxypropylamino, Carboxymethylamino, Acetylamino, Benzoylamino, 4-Chlorbenzoylamino, Methansulfonylamino, p-Toluolsulfonylamino, 1-Piperidyl und dgl.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf jene Verbindungen der Formel I-F, worin S_f, T_f und J die oben angegebene Bedeutung haben, und Q für Thiophen, Furan, Pyrrol, Pyridin oder Pyrimidin steht. Eine in höherem Maße bevorzugte Ausführungsform der Erfindung bezieht sich auf jene Verbindungen, worin S_f Wasserstoff bedeutet, T_f die oben angegebene Bedeutung hat, Q für Furan, Pyrrol oder Thiophen steht und J Hydroxy symbolisiert. Die am meisten bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf jene Verbindungen, worin S_f Wasserstoff ist, T_f die oben angegebene Bedeutung hat und Q und J derart ausgewählt sind, daß Formel I-F eine 4- oder 5-(monosubstituierte Amino)-2-thiophencarbonsäure, eine 5-(monosubstituierte Amino)-2-furancarbonsäure oder eine 4- oder 5-(monosubstituierte Amino)-1-methyl-2-pyrrolcarbonsäure symbolisiert.

Formel I-G:
Bevorzugte Gruppen, die im Rahmen der Erfindung für den Substituenten S_g in Betracht gezogen worden sind, sind z.B. Carbomethoxy, Carboethoxy, Carbo-tert.butoxy, Carbophenoxy, Carbo-p-chlorphenoxy, Carbo-4-pyridylmethoxy, Carbo-3-pyridyloxy, N-Methylcarbamyl, N,N-Diethylcarbamyl, N-Methylsulfamyl, N-Phenylsulfamyl, N-(p-Toluol)sulfamyl und dgl.

Bevorzugte Alkylen-, Alkenylen-, Alkinylen- und Cycloalkylengruppen, die im Rahmen der Erfindung für den Rest T_g in Betracht gezogen worden sind, sind beispielsweise Octamethylen, Undecamethylen, Tetradecamethylen, Hexadecamethylen, 3-Methylheptamethylen, 1,1,6-Trimethylheptamethylen, 1-(n-Butyl)-pentamethylen, 1-Ethyl-1-methylpentamethylen, 2,7-Dimethyloctamethylen, 1-(n-Octyl)decamethylen, 2-Undecenylen, 1-(2-Butenyl)decamethylen, 1-(1-Methyl-2-propenyl)decamethylen, 1-(n-Hexyl)-3-decenylen, 7-Hexadecenylen, 9-Hexadecenylen, 1-(n-Butyl)-3-dodecenylen, 12-Hexadecenylen, 3,7,7-Trimethyl-2-heptenylen, 1-(n-Propyl)-2-heptenylen, 2-Decenylen, 9-Methyl-2-nonenylen, 1-(n-Pentyl)-2-undecinylen, 1-Ethyl-2-tridecinylen, 1-(n-Hexyl)-4-decinylen, 4-Hexadecinylen, 2,6,6-Trimethyl-1,3-Cyclohexylenmethylen, 2,2,4-Trimethyl-1,3-cyclopentylenmethylen und dgl.

Bevorzugte Gruppen, die im Rahmen der Erfindung für den Substituenten J in Betracht gezogen worden sind, sind z.B. Methoxy, Isopropoxy, 2-Ethoxyethoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 1-Methyl-4-piperidyloxy, 4-Pyridylmethoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2-Hydroxypropoxy, 3-Hydroxypropoxy, 4-Chlorbenzyloxy, 3-Methylbenzyloxy, 4-Fluorphenoxy, 4-Sulfophenoxy, 2,6-Dichlorphenoxy, 3-Carboxyphenoxy, 2,6-Dimethyl-3-pyridyloxy, 6-Methoxy-3-pyridyloxy, 2-Hydroxy-3-pyridyloxy, 5-Carboxy-3-pyridyloxy, Carboxymethoxy, 1-Methoxycarbonylpropoxy, 2-Methoxycarbonyl-2-propoxy, 2,3-Dihydroxypropylamino, Carboxymethylamino, Acetylamino, Benzoylamino, 4-Chlorbenzoylamino, Methanulfonylamino, p-Toluolsulfonylamino, 1-Piperidyl und dgl.

Formel I-H:

Bevorzugte Gruppen, die im Rahmen der Erfindung für den polyfluorierten Substituenten X in Betracht gezogen worden sind, sind z.B. 6-(Trifluormethyl)hexyl, 8-(Trifluormethyl)octyl, 10-(Trifluormethyl)decyl, 11-(Trifluormethyl)undecyl, 13-(Trifluormethyl)tridecyl, 15-(Trifluormethyl)pentadecyl, 17-(Trifluormethyl)heptadecyl, 1-(2,2,2-Trifluorethyl)decyl, 1-(2,2,2-Trifluorethyl)pentadecyl, 7-(Trifluormethyl)undecyl, 1-Hexyl-11-(trifluormethyl)undecyl, 3,7-Dimethyl-7-(trifluormethyl)octyl, 11-(Pentafluorethyl)undecyl, 16-(Pentafluorethyl)hexadecyl, 11-(Heptafluorpropyl)undecyl, 11-(Heptafluorisopropyl)undecyl, 11-(Nonafluorbutyl)undecyl, 11-(Undecafluorpentyl)undecyl, 12-Fluor-12-(heptafluorpropyl)-12-(trifluormethyl)dodecyl, 5-(Pentadecafluorheptyl)pentyl, 7-(Pentadecafluorheptyl)heptyl, 3,3-Difluortetradecyl, 6,6-Difluorhexadecyl 11,11-Difluordodecyl, 14,14-Difluorpentadecyl, 15,15-Difluorhexadecyl, 16,16-Difluorheptadecyl, 11,11-Difluor-16-(trifluormethyl)hexadecyl, (Pentadecafluorheptyl)methyl, (Hentricontafluorpentadecyl)methyl, 11-(Trifluormethyl)-9-undecenyl, 15-(Trifluormethyl)-9-pentadecenyl, 5-(Pentadecafluorheptyl)-4-pentenyl, 6-(Pentadecafluorheptyl)-5-hexenyl, 15-(Trifluormethyl)-7-pentadecenyl, 15-(Trifluormethyl)-12-pentadecenyl, 15-(Trifluormethyl)-4-pentadecinyl, 1-Hexyl-9-(trifluormethyl)-4-noninyl, 3-(2,2,2-Trifluorethyl)-2,4,4-trimethylcyclopentyl, 3-(Trifluormethyl)-2,4,4-trimethylcyclohexyl und dgl.

Bevorzugte Ester, die im Rahmen der Erfindung in Betracht gezogen worden sind, sind jene, worin die Gruppe J für Methoxy, Isopropoxy, 2-Ethoxyethoxy, 2-Dimethylaminoethoxy, 1-Methyl-4-piperidyloxy, 4-Pyridylmethoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2-Hydroxypropoxy, 3-Hydroxypropoxy, 4-Chlorbenzyloxy, 3-Methylbenzyloxy, 4-Sulfophenoxy, 4-Fluorphenoxy, 2,6-Dichlorphenoxy, 3-Carboxyphenoxy, 2,6-Dimethyl-3-pyridyloxy, 6-Methoxy-3-pyridyloxy, 2-Hydroxy-3-pyridyloxy, 5-Carboxy-3-pyridyloxy, 4-Cyano-3-pyridyloxy, Carboxymethoxy, 1-Methoxycarbonylpropoxy, 2-Methoxycarbonyl-2-propyl und dgl. steht.

Bevorzugte, in Betracht gezogene Amide sind jene, worin die Gruppe J für 2,3-Dihydroxypropylamino, Carboxymethylamino, Acetylamino, Benzoylamino, 4-Chlorbenzoylamino, Methansulfonylamino, Phenylsulfonylamino, 1-Piperidyl und dgl. steht.

Bevorzugte Ketosäuren und Ketoester, die im Rahmen der Erfindung in Betracht gezogen worden sind, sind jene, in welchen der Rest J für Carboxymethyl-carboxyethyl, 2-Carboethoxy-2-propyl, Dicarboethoxymethyl, Carboethoxyvinyl und dgl. steht. Geeignete Alkan-, Alken- und Alkinsäuren und -ester sind jene, worin der Rest Z aus der Gruppe 4-Carboxybutyl, 2-Carboethoxyethyl, 2-Carboxyvinyl, 2-Carboethoxyethinyl und dgl. ausgewählt ist.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können bequem nach dem folgenden allgemeinen Verfahren hergestellt werden, indem

eine Verbindung der Formel

$$D - E \quad ,$$

worin D die für X oben angegebene Bedeutung hat, oder eine Gruppe symbolisiert, die in X umwandelbar ist,

E für Halogen, Alkansulfonyloxy, Arensulfonyloxy, Trifluormethansulfonyloxy oder $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-G$,

worin G für Wasserstoff, Halogen, Acyloxy, 1-Imidazolyl, einen aktivierten Esterrest oder eine Kohlenwasserstoffgruppe mit der Maßgabe bedeutet, daß, falls G eine Kohlenwasserstoffgruppe darstellt, die Reste D und G zusätzlich direkt so gebunden sein können, daß $D-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-G$

ein cyclisches Keton bildet, und mit der weiteren Maßgabe, da

O
"
D-C-G das Kohlenstoffskelett eines gewünschten X enthält,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

L —— Q —— M (II)

umgesetzt wird, worin Q die oben angegebene Bedeutung hat, L für -NHR, -NHV, -NXR oder -NXV oder eine Gruppe steht, die in situ in diese umwandelbar ist, worin X und R die oben angegebene Bedeutung haben und V eine Aminschutzgrupp wie Benzyl, Trifluoracetyl, Carbo-tert.butoxy, Carbobenzyloxy, Trialkylsilyl und dgl. symbolisiert;
M hat die oben für Z angegebene Bedeutung oder symbolisier eine Gruppe, die in Z umwandelbar ist, mit der Maßgabe, daß falls E ein Bromatom ist, das an ein gesättigtes C-Atom gebunden ist, und L für $-NH_2$ steht, E und L vertauscht sein können, mit der weiteren Maßgabe, daß, falls L für -NXR oder -NXV steht, M Wasserstoff bedeutet und man die Verbindung (II) in Gegenwart eines geeigneten Katalysato wie einer Lewis-Säure, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

J - K

umsetzt, worin J eine geeignete ersetzbare Gruppe, wie Ha gen, Sulfonyloxy und dgl., ist, und K für Z oder eine Gruppe steht, die in Z umwandelbar ist, und daß man erforderlichenfalls entweder vor oder nach ihrer Bildung eine Amidcarbonyl- oder eine Imino-C=N-Gruppe unter Bildung der -NX-Gruppe reduziert und in irgendeiner Reihenfolge oder zu irge einem Zeitpunkt vor oder nach der Umsetzung der Verbindung (II) mit der Verbindung J-K oder D-E die Schutzgruppe V ei führt oder entfernt, oder eine spezielle M- oder X-Gruppe in gendeine andere M- oder X-Gruppe umwandelt und/oder die pharm zeutisch verwendbaren Säureadditions- oder kationischen Salze davon bildet.

Die substituierten erfindungsgemäß erhältlichen Aminoverbindungen werden vorzugsweise durch Umsetzung der entsprechenden unsubstituierten Aminoverbindungen mit geeigneten Alkylierungsmitteln hergestellt. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wird der Ausdruck "Alkylierungsmittel" in dem Sinne verwendet, daß er solche Mittel umfaßt, die den Rest X oder eine in X umwandelbare Gruppe einführen können, wenn die

Umsetzung mit einem Amin unter geeigneten Substitutionsbedingungen erfolgt. Beispiele für solche Mittel sind Halogenide, Sulfate, Alkansulfonate, Arensulfonate und dgl. Besonders bevorzugt sind die Chloride, Bromide, Tosylate, Methansulfonate und die Trifluormethansulfonate. Die Alkylierungsreaktion kann mit oder ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 30 bis 150 °C ausgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel sind Niederalkanole, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Diglyme, Acetonitril, Toluol, Benzol, Hexamethylphosphoramid und dgl. Die Reaktion kann mit 2 Äquivalenten des Aminosubstrates oder mit 1 Äquivalent + 1 Äquivalent Base, wie einer nichtreaktiven organischen Base, wie Diisopropylethylamin, oder einem Alkalicarbonat oder -bicarbonat, oder mit einer katalytischen Menge Kupferpulver ausgeführt werden, wenn ein Halogenid als Alkylierungsmittel verwendet wird. Falls Q substituiertes oder unsubstituiertes p-Phenylen bedeutet, führt eine ähnliche Alkylierung des Natriumsalzes des Anilidrestes einer 4-Acylaminophenylverbindung (gebildet durch Umsetzung mit beispielsweise Natriumhydrid) zur entsprechenden N-Acylverbindung, die auch durch Acylierung von (4-Alkylamino)phenylverbindungen hergestellt werden kann. Die Acylgruppen können anschließend beispielsweise durch basische Hydrolyse entfernt werden. Bei einer verwandten Verfahrensweise kann ein 4-(Z-substituiertes)-Brombenzol mit einem geeignet substituierten primären Amin, wie $X\text{-}NH_2$, unter Bildung der erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen umgesetzt werden.

Alternative Herstellungsverfahren sind die reduktive Alkylierung einer Aminoverbindung, die auch in situ durch Reduktion eines Aminoprecursors, wie einer Nitrogruppe und dgl., oder durch Hydrid-(Diboran)-reduktion einer (Acylamino)-phenylverbindung in einer besonderen Verfahrensweise erzeugt werden kann.

Die reduktive Alkylierung kann beispielsweise durch Mischen äquivalenter Mengen einer geeigneten Aminoverbindung und eines Aldehyds oder Ketons in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem Alkanol, und Reduktion mit beispielsweise einem Metallborhydrid, wie Natriumborhydrid, oder mit Wasserstoff bei einem Druck von 1 bis 10 atm unter Verwendung eines geeigneten Katalysators, wie einem aktivierten Metallkatalysator,

ausgeführt werden. Der Aldehyd oder das Keton, das in einer reduktiven Alkylierungsverfahrensweise verwendet wird, wird das Kohlenstoffskelett einer gewünschten Gruppe X enthalten. Alternativ kann die Aminoverbindung mit einem geeigneten Aldehyd oder Keton umgesetzt und die entstehende Imino-(C=N)- oder Schiff'sche Base-Verbindung kann isoliert und nachfolgend unter beispielsweise Behandlung mit Natriumborhydrid oder H_2/Katalysator wie oben reduziert werden. Für den Sachverständigen ist klar, was unter einem Aldehyd oder Keton zu verstehen ist, der bzw. das das Kohlenstoffskelett einer gewünschten Gruppe X enthält. So wird beispielsweise Acetaldehyd verwendet werden können, um eine Ethylgruppe zu bilden, Aceton wird verwendet werden können, um eine Isopropygruppe zu erhalten und Cyclohexanon liefert eine Cyclohexylgruppe, während Cyclopropancarboxaldehyd einen Cyclopropylmethylsubstituenten ergibt.

Falls der aromatische Reaktionsteilnehmer, der bei dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendet wird, eine besondere Klasse von Substituenten enthält, oder falls es erwünscht ist daß das Produkt einen speziellen Typ von Substituenten aufweist, wurde beobachtet, daß zusätzliche Verfahrensweisen angewendet werden können, um effizient und wirksam die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen herzustellen.

Diese Verfahrensweisen werden aus Zweckmäßigkeitsgründen zusätzlich zum erfindungsgemäßen Hauptverfahren beschrieben; sie sollen nicht den Umfang der Erfindung in irgendeiner Weise beschränken.

Verbindungen der Formel I-A:

Die erfindungsgemäß erhältlichen Cycloalkylamino-, Cycloalkenylamino-, Cycloalkylalkylamino-, Cycloalkyl-alkenylamino-, Cycloalkenyl-alkylamino-, Cycloalkyl-cycloalkylamino-benzoesäuren werden durch Umsetzung von Niederalkyl-p-aminobenzoate mit geeigneten Alkylierungsmitteln, wie Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkylalkenyl-, Cycloalkenylalkyl- und Cycloalkylcycloalkyl-halogeniden, -sulfaten, -tosylaten, -mesylaten oder -trifluormethylsulfonaten, mit oder ohne einem Lösungsmittel bei 50 bis 150 °C hergestellt. Geeignete Lösungsmittel sind Niederalkanole, Chloroform,

N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Diglyme, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Toluol, Benzol, Hexamethylphosphoramid und ähnliche Lösungsmittel.

Die Reaktion kann mit 2 Äquivalenten des Alkylaminobenzoates oder mit einem Äquivalent Base, wie einer nichtreaktiven organischen Base, wie Diisopropylethylamin, oder einem Alkalicarbonat oder -bicarbonat oder mit einer katalytischen Menge Kupferpulver, falls ein entsprechendes Halogenid als Alkylierungsmittel verwendet wird, ausgeführt werden. Die entstehenden Benzoatester werden in wässerigem ethanolischem Alkali bei 25 bis 100 °C innerhalb von 1 bis 24 h bequem zu den Säuren hydrolysiert.

Die Niederalkyl-N-acetyl-4-(substituierten Amino)benzoate werden durch Umsetzung eines Niederalkyl-4-(acetylamino)benzoats mit einem entsprechenden Alkylierungsmittel in Gegenwart eines Äquivalents Natriumhydrid in einem inerten Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder Diglyme, bei 50 bis 150 °C hergestellt. Die N-Acetylbenzoatester werden in siedendem wässerigem ethanolischem verdünntem Alkali oder Säure bequem zu den Säuren hydrolysiert und entacetyliert.

Alternative Herstellungsmethoden sind die reduktive Alkylierung eines 4-Aminobenzoesäureesters oder -amids, das auch in situ durch Reduktion von 4-Aminoprecursoren, wie einer 4-Nitrogruppe und dgl., oder durch eine Borhydridreduktion des Chlorimids, das mit Phosphoroxychlorid aus einem 4-Acylaminobenzoatester entsteht, gebildet werden kann. Beispielsweise werden ein Cycloalkylaldehyd oder -keton plus 4-Aminobenzoylpiperidid unter einem Druck von 1 bis 10 atm Wasserstoff unter Verwendung eines Metallkatalysators zum 4-(Cycloalkylalkylamino)benzoylpiperidid reduziert.

Zwei Typen von Substitutionsreaktionen ergeben auch die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen, nämlich die Umsetzung von Estern oder Amiden von 3,4-Didehydrobenzoesäure mit einem entsprechenden Amin (oder dem Alkalimetallsalz davon) und Aminierung der 4-Fluorbenzoatester oder -amide. Der erstgenannte Reaktionstyp, wobei das 3,4-Didehydrobenzoesäurederivat in situ erzeugt wird, wird ausgeführt, indem man eine 4-Halogenverbindung, wie 4-Brombenzoylpiperidid, mit dem Lithium-, Kalium- oder Natriumsalz eines Amins (im Überschuß), wie

Cyclohexylmethylamin in Diethylether oder einem anderen aprotischen Lösungsmittel, behandelt. Der letztere Typ umfaßt die Umsetzung von 2-Cyclopentylethylamin oder dgl. mit 4-Fluorbenzoylpiperidid bei erhöhter Temperatur.

Die neuen Verbindungen der Formel I-A, worin J eine von OH verschiedene Bedeutung hat, können leicht durch Behandlung eines Säurehalogenids, eines gemischten Säureanhydrid oder eines aktivierten Esters oder Amids einer Verbindung der Formel I-A mit einer entsprechenden Hydroxyverbindung, einem entsprechenden Amin oder einem entsprechenden Salz eines Carboxamids oder Sulfonamids hergestellt werden. Diese Reaktionen werden vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 5 bis 125 °C während eines Zeitraumes von etwa 30 min bis 18 h oder mehr ausgeführt. Im Falle des Säurehalogenids oder anderer säurebildender Acylierungsmittel wird die Reaktion in Gegenwart eines Säurefängers, wie Diisopropylethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Pyridin, Triethylamin, feingepulvertes Natriumcarbonat und dgl., ausgeführt. Die Säurehalogenid- und -anhydrid-Ausgangsmaterialien können aus den entsprechenden 4-(subst. Amino)benzoesäuren nach Methoden erhalten werden, die auf dem Fachgebiet gutbekannt oder im Rahmen der Erfindung beschrieben sind. Zur Erzielung bester Ergebnisse wird jedoch eine Schutzgruppe am Arylaminostickstoff angewendet. Die einfachste Schutzgruppe wird dadurch gebildet, daß eine Protonisierung des Amins erfolgt, wobei vor oder während der Bildung des Acylierungsmittels ein Aniliniumsalz entsteht. Eine Acylierung dieser Aminogruppe durch sorgfältig ausgewählte Acylgruppen, wie Carbobenzyloxy, Carbo-tert.butoxy und Trifluoracetyl, ergibt einen Schutz dieser Gruppe gegen Selbstacylierung während der Amid- oder Esterbildung. Diese Schutzgruppen werden dann durch katalytische Hydrierung, milde Säurebehandlung bzw. milde Alkalibehandlung entfernt.

Aktivierte Ester oder Amide, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Ester verwendet werden, sind Carboxymethyl, 4-Nitrophenyl, N-Oxysuccinimid, 1-Imidazolyl und dgl. In bestimmten Fällen ist eine Behandlung von Säuren oder gewöhnlichen Estern, wie Methyl- oder Ethylestern, mit einem Überschuß an entsprechendem hydroxyhältigem Substrat in Gegenwart einer Lewis- oder Mineralsäure, wie Bortrifluorid, Schwefelsäure

oder Chlorwasserstoffsäure ausreichend, um die 4-(subst. Amino)benzoesäureester oder -säuren in die entsprechenden Ester umzuwandeln.

Bei bestimmten Arten von Substraten für die Esterbildung ist es notwendig, die Alkalimetallsalze oder Salze starker organischer Basen der 4-(subst. Amino)benzoesäuren zu bilden, um diese mit 2,3-Dihydroxypropyljodid, Ethylchloracetat und dgl. umzusetzen. Andere Ester werden aus den Säuren selbst durch Umsetzung mit Diazoalkanen, Ethyldiazoacetaten oder dgl. hergestellt.

Die 4-(subst. Amino)benzoesäuren und -derivate werden durch Entacylierung der entsprechenden 4-N-(Trifluoracetyl-N-subst.-amino)benzoesäureester oder -amide durch Umsetzung mit einem Alkalihydroxid, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, in einem niederen Alkanol, Wasser oder einem wässerigen Alkanol, bei 5 bis 50 °C hergestellt. Alternativ können diese Verbindungen durch Entacylierung des 4-(N-Carbo-tert.butoxy-N-subst.-amino)benzamides und dgl. mit Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure, vorzugsweise in Eisessig bei 0 bis 50 °C, erhalten werden. Ferner kann man diese Verbindungen durch Entfernung der Carbobenzyloxyschutzgruppe vom Anilino-Stickstoffatom mittels milder katalytischer Hydrierung oder mittels Behandlung mit einer Mineralsäure, wie Bromwasserstoffsäure in Eisessig, erhalten.

Mit bestimmten Arten von Substraten für die Amidbildung ist es notwendig, die Salze dieser Substrate mit Alkalimetall- oder starken organischen Basen herzustellen, um diese mit den verschiedenen vorerwähnten Acylierungsformen der 4-(subst. Amino)benzoesäuren umzusetzen. Die Amino-alkancarbonsäuren und Amino-alkansulfonsäuren sind zwitterionisch und müssen in ihre kationischen Salze, geeigneterweise in situ, umgewandelt werden. Sie können auch in Form ihrer Ester verwendet werden, wobei nach der Amidbildung eine Hydrolyse vorgenommen wird. Bestimmte Substrate, die ähnlich den Carboxamiden neutral sind, oder ähnlich den Alkan- oder Arensulfonamiden schwach sauer sind, werden durch Reaktion mit Natriumhydrid oder anderen basischen Reagentien in reaktive Natriumsalze umgewandelt.

Alternativ können die freien Säuren durch Hydrolyse der entsprechenden Nitrile oder verschiedener Amide, Imidate oder Oxazoline hergestellt werden. Der Carbonsäurerest kann auch durch Oxidation der entsprechenden Aldehyde, Acetophenone, Benzylalkohole oder Alkylbenzole gebildet werden, meist unter Verwendung einer Aminoschutzgruppe, wie Trifluoracetyl oder tert.Butoxycarbonyl.

Verbindungen der Formel I-B:

Die 4-[(ungesättigten oder cyclopropylierten Alkyl)-amino]benzoesäuren gemäß der Erfindung werden durch Umsetzung der Niederalkyl-4-aminobenzoate mit geeigneten Alkylierungsmitteln, wie ungesättigten oder cyclopropylierten Alkylhalogeniden, -sulfaten, -tosylaten, -mesylaten oder -trifluormethylsulfonaten, mit oder ohne einem Lösungsmittel bei 25 bis 150 ° hergestellt. Geeignete Lösungsmittel sind niedere Alkanole, Chloroform, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Diglym Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Toluol, Benzol, Hexamethylphosphoramid und dgl. Lösungsmittel. Die Reaktion kann mit zwei Äquivalenten des Niederalkylaminobenzoats oder mit einem Äquivalent des Niederalkylaminobenzoat und einem Äquivalent Base, wie einer nichtreaktiven organischen Base, wie Diisopropylethylamin, oder einem Alkalicarbonat oder -bicarbonat, oder mit einer katalytischen Menge von Kupferpulver, falls ein entsprechendes Halogenid als Alkylierungsmittel verwendet wird, ausgeführt werden.

Die entstehenden Benzoatester werden in siedendem wässerigem ethanolischem Alkali leicht hydrolysiert.

Alternative Herstellungsmethoden sind die reduktive Alkylierung eines 4-Aminobenzoesäureesters oder -amids, das auch in situ durch Reduktion von 4-Aminoprecursoren, wie einer 4-Nitrogruppe oder dgl., oder durch eine Borhydridreduktion des Chlorimids, das mit Phosphoroxychlorid aus 4-(Acylamino)-benzoatester gebildet wird, erzeugt werden kann. Beispielsweise werden ein ungesättigter oder cyclopropylierter Aldehyd oder ein entsprechendes Keton plus 4 Aminobenzoylpiperidid unter 1 bis 3 atm Wasserstoff und unter Verwendung eines Metallkatalysators unter Bildung von 4-[(ungesättigtem oder cyclopropyliertem Alkyl)amino]benzoylpiperidid reduziert.

Zwei Typen von Substitutionsreaktionen ergeben ebenfalls die erfindungsgemäßen Verbindungen, nämlich die Umsetzung von Estern oder Amiden der 3,4-Didehydrobenzoesäure mit einem (ungesättigten oder cyclopropylierten Alkyl)amin (oder seinem Alkalimetallsalz) und Aminierung des 4-Fluorbenzoatesters. Der erstere Reaktionstyp wird durch Behandlung einer 4-Halogenverbindung, wie 4-Brombenzoylpiperidid, mit dem Lithium-, Kalium- oder Natriumsalz eines Amins (im Überschuß), wie Pentadec-4-enylamin, in Diethylether oder einem anderen aprotischen Lösungsmittel, ausgeführt. Der letztere Typ umfaßt die Umsetzung von Pentadec-4-enylamin oder dgl. mit 4-Fluorbenzoylpiperidid bei erhöhter Temperatur.

Die neuen Verbindungen gemäß der Erfindung können leicht durch Behandlung eines Säurehalogenids, gemischten Säureanhydrids oder aktivierten Esters oder Amids mit einer Hydroxyverbindung, einem Amin oder einem Salz eines Carboxamids oder Sulfoxamids hergestellt werden. Diese Reaktionen werden vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 5 bis 125 °C während eines Zeitraumes von etwa 30 min bis 18 h oder mehr ausgeführt. Im Falle des Säurehalogenids oder anderer säurebildender Acylierungsmittel wird die Reaktion in Gegenwart eines Säurefängers, wie Diisopropylethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Pyridin, Triethylamin, feingepulvertem Natriumcarbonat und dgl., ausgeführt. Die Säurehalogenid- und anhydrid-Ausgangsmaterialien können aus den entsprechenden 4-Monoalkylaminobenzoesäuren nach an sich bekannten oder hier beschriebenen Methoden hergestellt werden. Zur Erzielung bester Ergebnisse wird jedoch eine Schutzgruppe am Arylaminostickstoff verwendet. Die einfachste Schutzgruppe erhält man durch Protonisierung des Amins unter Bildung eines Aniliniumsalzes vor oder während der Bildung des Acylierungsmittels. Die Acylierung dieser Aminogruppe durch sorgfältig ausgewählte Acylgruppen, wie Carbobenzyloxy, Carbo-tert.butoxy und Trifluoracetyl, ergibt einen Schutz dieser Gruppe gegen Selbstacylierung während der Amid- oder Esterbildung. Diese Schutzgruppen werden dann durch katalytische Hydrierung, milde Säurebehandlung bzw. milde Alkalibehandlung entfernt. Aktivierte Ester oder Amide, die zur Synthetisierung der erfindungsgemäßen Ester

verwendet werden, sind Carboxymethyl, 4-Nitrophenyl, N-Oxysuccinimid, 1-Imidazolyl und dgl. In bestimmten Fällen ist eine Behandlung der Säuren oder gewöhnlichen Ester, wie Methy oder Ethylester, mit einem Überschuß eines entsprechenden hydroxyhältigen Substrates im Verfahren, einer Lewis-Säure oder Mineralsäure, wie Bortrifluorid, Schwefelsäure oder Chlorwasserstoffsäure, ausreichend, um die 4-[(ungesättigten oder cyclopropylierten Alkyl)amino]benzoesäureester oder -säu in die entsprechenden Ester umzuwandeln.

Bei gewissen Arten von Substraten für die Esterbildung ist es notwendig, die Alkalimetallsalze oder die Salze starke organischer Basen der 4-(subst. Amino)benzoesäuren zu bilden, um diese mit 2,3-Dihydroxypropyljodid, Ethylchloracetat und dgl. umzusetzen. Andere Ester werden aus den Säuren selbst durch Umsetzung mit Diazoalkanen, Ethyldiazoacetat oder dgl. hergestellt.

Die 4-[(ungesättigten oder cyclopropylierten Alkyl)amino benzoesäuren und -derivate werden durch Entacylierung der entsprechenden 4-(N-Trifluoracetyl-[ungesättigten oder cyclopropylierten Alkyl]amino)benzoesäureester oder -amide durch Umsetzung mit einem Alkalihydroxid, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, in einem niederen Alkanol, Wasser oder einem wässerigen Niederalkanol bei 5 bis 50 °C hergestellt. Alternativ können diese Verbindungen durch Entacylierung des 4-(N-Carbotert.butoxyalkenylamino)benzamids und dgl. mit Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure, vorzugsweise in Eisessig bei 0 bis 50 °C, erhalten werden. Sie werden auch durch Entfernung der Carbobenzyloxy-Schutzgruppe vom Anilinostickstoffatom mittels milder katalytischer Hydrierung oder durch Behandlung mit einer Mineralsäure, wie Bromwasserstoffsäure in Eisessig, hergestellt.

Bei bestimmten Arten von Substraten für die Amidbildung ist es notwendig, die Alkalimetallsalze oder die Salze starke organischer Basen dieser Substrate zu bilden, um diese mit den verschiedenen vorerwähnten Acylierungsformen der 4-[(ungesättigten oder cyclopropylierten Alkyl)amino]benzoesäuren umzusetzen. Die Aminoalkancarbonsäuren und Aminoalkansulfonsäur sind zwitterionisch und müssen in ihre kationischen Salze,

zweckmäßigerweise in situ,umgesetzt werden. Sie können auch in Form ihrer Ester verwendet werden und werden dann nach der Amidbildung hydrolysiert. Bestimmte Substrate, die, wie die Carboxamide, neutral sind, werden durch Umsetzung mit Natriumhydrid oder anderen basischen Reagentien in reaktive Salze umgewandelt.

Alternativ können die freien Säuren durch Hydrolyse der entsprechenden Nitrile oder verschiedener Amide, Imidate oder Oxazoline hergestellt werden. Der Carboxylsäurerest kann auch durch Oxidation der entsprechenden Aldehyde, Acetophenone, Benzylalkohole, o-Toluole, meist unter Anwendung einer Aminoschutzgruppe, wie Trifluoracetyl oder tert.Butyloxycarbonyl, gebildet werden.

Verbindungen der Formel I-C:

Viele der neuen 4-[(monosubst. Alkyl)amino]benzoesäuren, -ester und -amide gemäß der Erfindung werden durch Umsetzung der entsprechenden 4-Aminobenzoesäure, des entsprechenden -esters oder -amids mit einem entsprechenden Alkylierungs- oder Acylierungsmittel und anschließende chemische Modifikation der monosubst. Alkylgruppe erhalten. Alkylierungs- und Acylierungsmittel, die für diese Reaktionen besonders geeignet sind, sind Hydroxyalkylhalogenide und Halogenalkansäuren, die allgemein aus der chemischen Literatur bekannt sind. Jene, die nicht bekannt sind, sind leicht aus den entsprechenden Hydroxyalkansäuren, entweder durch Reduktion der Carbonsäuregruppe mit Reagentien, wie den Alkalimetallhydriden,oder durch Ersatz der Hydroxygruppe durch Halogen mit Reagentien, wie Bromwasserstoff, erhältlich. In bestimmten Fällen wird eine chemische Modifikation des mono-subst. Alkylrestes vor statt nach der Alkylierungs- oder Acylierungsreaktion, wie nachstehend beschrieben, bevorzugt. In diesen Fällen werden Reaktionen angewendet, die jenen ähnlich sind, wie sie nachstehend für den Austausch von Substituenten in 4-[(monosubst. Alkyl)amino]-phenyl-Verbindungen beschrieben sind.

Die Alkylierung der entsprechenden 4-Aminophenylverbindungen mit geeigneten Alkylierungsmitteln, wie Halogeniden, Sulfaten, Tosylaten oder Trifluormethansulfonaten, wird mit oder ohne Lösungsmittel bei 50 bis 150 °C ausgeführt. Geeignete

Lösungsmittel sind Niederalkanole, Chloroform, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Diglyme, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Toluol, Benzol, Hexamethylphosphoramid und dgl. Die Reaktion kann mit einem Äquivalent Base, wie einem Alkali carbonat oder -bicarbonat, oder mit einer katalytischen Menge Kupferpulver, falls subst. Alkylhalogenide als Alkylierungsmittel verwendet werden, ausgeführt werden. Alternativ führt die Alkylierung des Natriumsalzes (gebildet mit Natriumhydrid entweder der Aminogruppe einer 4-Aminophenylverbindung oder des Anilidrestes einer 4-(Acetylamino)phenylverbindung zum gewünschten Alkylierungsprodukt oder einem N-Acetylderivat davon. Andere 4-Aminophenylverbindungen, die in diesen Alkylierungsreaktionen oder in den nachfolgend beschriebenen Acylierungsreaktionen nützlich sind, sind z.B. 4-Aminobenzonitril, p-Toluidin und das Acetal von 4-Aminobenzaldehyd. In diesen Fällen wird das gewünschte Alkylierungsprodukt durch eine nachfolgende oxidative oder hydrolytische Transformation der Nitril-, Methyl- oder Acetalgruppe erhalten.

Die Acylierung einer Aminophenylverbindung und anschließende Reduktion der entstehenden 4-(Acylamino)phenylverbindungen bei Zimmertemperatur oder einer höheren Temperatur während 1 bis 16 h, führt ebenfalls zu bestimmten der erfindungsgemäßen 4-[(monosubst. Alkyl)amino]phenyl-Verbindungen. Eine alternative Methode für die Reduktion der 4-(Acylamino)benzoatester der 4-(Acylamino)benzamide umfaßt die Reaktion dieser Zwischenprodukte mit Phosphoroxychlorid und anschließende Reduktion der entstehenden Chlorimide mit Natriu borhydrid.

Eine alternative Methode für die Herstellung bestimmter der gewünschten Alkylierungsprodukte umfaßt die reduktive Alkylierung eines 4-Aminobenzoesäureesters oder -amids mit einem subst. Aldehyd oder Keton. Der 4-Aminobenzoesäureester oder das entsprechende -amid kann als solches verwendet werden oder es kann in situ durch Reduktion eines 4-Amino-gruppen precursors, wie der 4-Nitrogruppe, gebildet werden.

Zwei Typen von Substitutionsreaktionen ergeben ebenfalls bestimmte der 4-[(monosubst. Alkyl)amino]phenyl-Verbindungen

gemäß der Erfindung. Die Reaktion von Estern der 3,4-Didehydrobenzoesäure mit einem Alkylamin (oder seinem Alkalimetallsalz) oder eine Friedel-Crafts-Acylierung eines N-Alkylanilins oder N-Acyl-N-alkylanilins führt zu bestimmten der gewünschten Verbindungen oder Zwischenprodukten hiefür. Der erstere Reaktionstyp, bei welchem die 3,4-Didehydrobenzoesäure in situ erzeugt wird, wird ausgeführt, indem man einen 4-Halogenbenzoesäureester oder ein disubst. Amid, wie Phenyl-4-brombenzoat, mit dem Lithium-, Kalium- oder Natriumsalz von überschüssigem Alkylamin, wie 11-(n-Butylthio)undecylamin in Diethylether oder einem anderen aprotischen Lösungsmittel behandelt. Die zweite Methode umfaßt die Umsetzung von N-(11-Methylthiohexadecyl)anilin oder dgl. oder seines N-Acetylderivats mit einem Carboalkoxychlorid oder Oxalylchlorid und wasserfreiem Aluminiumchlorid in trockenem Diethylether-, Halogenkohlenwasserstoff- oder Kohlenwasserstoffmedium.

Die 4-[(monosubst. Alkyl)amino]benzoesäuren gemäß der Erfindung können durch Hydrolyse der entsprechenden 4-[(monosubst. Alkyl)amino]benzoatester in siedendem wässerige ethanolischem Alkali und anschließender Ansäuerung erhalten werden. Alternativ können diese Benzoesäuren in Form ihrer Alkalimetallsalze isoliert werden.

Die neuen 4-[(monosubst. Alkyl)amino]benzoesäureester und -amide gemäß der Erfindung können leicht durch Behandlung der entsprechenden Säurehalogenide, gemischten Säureanhydride oder aktivierten Ester oder Amide mit einer entsprechenden Hydroxyverbindung, einem entsprechenden Amin oder einem Salz eines Carboxamids oder Sulfonamids hergestellt werden. Diese Reaktionen werden vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 25 bis 125 °C während eines Zeitraumes von etwa 30 min bis 18 h oder mehr ausgeführt. Im Falle des Säurehalogenids und anderer säurebildender Acylierungsmittel wird die Reaktion in Gegenwart eines Säurefängers, wie Diisopropylethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, feingepulvertem Natriumcarbonat und dgl., ausgeführt. Die Säurehalogenid- und -anhydrid-Ausgangsmaterialien können aus den entsprechenden 4-[(monosubst. Alkyl)amino]benzoesäuren nach Methoden hergestellt werden, die an sich bekannt oder hier beschrieben sind. Eine Schutzgruppe am Arylaminostickstoff wird

jedoch verwendet, um beste Ergebnisse zu erhalten. Die einfachste Schutzgruppe wird durch Protonisierung des Amins erhalten, wobei ein Aniliniumsalz vor oder während der Bildung des Acylierungsmittels entsteht. Eine Acylierung dieser Aminc gruppe durch sorgfältig gewählte Acylgruppen, wie Carbobenzyl oxy, Carbo-tert.butoxy und Trifluoracetyl, ergibt einen Schut dieser Gruppe gegen Selbstacylierung während der Ester- oder Amidbildung. Diese Schutzgruppen werden dann durch katalytisc Hydrierung und milde Säurebehandlung bzw. milde Alkalibehandlung entfernt. Aktivierte Ester oder Amide, die zur Synthese der Ester oder Amide gemäß der Erfindung verwendet werden, sind Carboxymethyl, 4-Nitrophenyl, N-Oxysuccinimid, 1-Imidazolyl oder dgl. In bestimmten Fällen ist eine Behandlung der Säuren oder gewöhnlichen Ester, wie Methyl- oder Ethylester, mit einem Überschuß eines entsprechenden hydroxyhältigen Substrates in Gegenwart einer Lewis-Säure oder Mineralsäure, wie Bortrifluorid, Schwefelsäure oder Chlorwasserstoff säure, ausreichend, um die 4-[(monosubst. Alkyl)amino]benzoesäureester oder -säuren in die entsprechenden Ester umzuwandeln.

Bei bestimmten Arten von Substraten für die Esterbildung ist es notwendig, die Alkalimetallsalze oder Salze starker organischer Basen von 4-[(monosubst. Alkyl)amino]benzoesäuren zu bilden, um diese mit den verschiedenen halogen-, methansulfonat- oder p-toluolsulfonathältigen Substraten umzusetzen Bestimmte 4-[(monosubst. Alkyl)amino]benzoatester können durch Umsetzung der 4-[(monosubst. Alkyl)amino]benzoesäuren mit Diazoalkylverbindungen, wie Ethyldiazoacetat und dgl., die durch Umsetzung von salpetriger Säure oder Alkylnitrit mit α- oder ß-Aminoalkanoatestern erhalten werden, hergestellt werden.

Die [(monosubst. Alkyl)amino]benzoatester oder -amide werden auch durch Deacylierung der entsprechenden 4-(N-Trifluoracetyl-monosubst. alkylamino)benzoatester oder -amide durch Umsetzung mit einem Alkalihydroxid, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid in einem niederen Alkanol, Wasser oder einem wässerigen niederen Alkanol bei 5 bis 50 °C, hergestellt.

Alternativ können die 4-[(monosubst. Alkyl)amino]benzoatester oder -amide durch Entacylierung der 4-(N-Carbo-tert.butoxy-N-alkylamino)benzoatester oder -amide mit Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, vorzugsweise in Eisessig, oder mit wasserfreier Trifluoressigsäure bei 0 bis 50 °C, hergestellt werden. Diese Verbindungen werden auch durch Entfernung der Carbobenzyloxyschutzgruppe vom Anilinostickstoffatom mittels katalytischer Hydrierung oder Behandlung mit einer Mineralsäure, wie Bromwasserstoffsäure, vorzugsweise in Eisessig, hergestellt.

Bei bestimmten Arten der Substrate für die Amidbildung ist es notwendig, Alkalimetallsalze oder Salze starker organischer Basen dieser Substrate zu bilden, um diese mit den verschiedenen vorerwähnten Acylierungsformen der 4-[(monosubst. Alkyl)amino]benzoesäuren umzusetzen. Die Aminoalkancarbon- und Aminoalkansulfonsäuren sind zwitterionisch und müssen in ihre Salze, zweckmäßigerweise in situ, umgewandelt werden. Sie können auch in der Form ihrer Ester verwendet werden und werden dann nach Amidbildung hydrolysiert. Bestimmte Substrate, die, wie die Carboxamide, neutral oder, wie die Alkan- oder Arensulfonamide, schwach sauer sind, werden durch Umsetzung mit Natriumhydrid oder anderen basischen Reagentien in reaktive Natriumsalze umgewandelt.

In bestimmten Fällen wird in einem späten Stadium der Herstellung der 4-[(monosubst.-ungesättigten Alkyl)amino]-benzoesäurederivate eine ungesättigte Stelle eingeführt. Beispielsweise wird ein Alkyl-4-[(monosubst.-ω-halogenalkyl)-amino]benzoat zur entsprechenden olefinischen Verbindung dehydrohalogeniert oder alternativ wird es zu einem Wittig-Trialkylphosphoniumreagens umgewandelt und mit einem Aldehyd zur Reaktion gebracht, wobei ein Produkt mit einer inneren Doppelbindung erhalten wird. Dieses ω-Halogensubstrat wird auch mit einem Alkylacetylennatrium-oder -lithiumsalz unter Bildung von 4-[(monosubst. Alkinyl)amino]benzoesäurederivaten zur Umsetzung gebracht. In anderen Fällen wird ein 4-[(monosubst.-ungesättigtes Alkyl)amino]benzoesäurederivat durch katalytische Hydrierung in das entsprechende gesättigte Derivat umgewandelt. In noch anderen Fällen wird ein 4-(unsubst.

ungesättigtes Alkylamino)benzoesäurederivat in das gewünschte 4-(monosubst. Monoalkylamino)benzoesäurederivat durch Anlagerung eines Reagens an die Doppel- oder Dreifachbindung umgewandelt. Ein Beispiel für diesen Reaktionstyp ist die Addition von Bromwasserstoff an Ethyl-4-(11-undecenylamino)-benzoat unter Bildung von Ethyl-4-(10-bromundecylamino)benzoa

Viele der neuen Verbindungen der Formel I-C werden durch chemische Modifikationen des bereits in einer 4-[(monosubst. Alkyl)amino]phenylverbindung enthaltenen Substituenten hergestellt. Ein Beispiel für diesen Typ von Modifikation ist die Umwandlung eines Hydroxysubstituenten in eine für die Verdrängung aktivierte Gruppe, wie einen Methansulfonat- oder p-Toluolsulfonatester. Diese Modifikation wird durch an sich bekannte Methoden bewirkt. Alternativ kann der Hydroxysubstituent in einen Halogensubstituenten umgewandelt werden; beispielsweise liefert die Umsetzung von 4-(11-Hydroxyundecylamino)benzoesäure mit Bromwasserstoff 4-(11-Bromundecylamino)-benzoesäure.

Verdrängungsreaktionen der oben beschriebenen Sulfonatester und -halogenide können mit einer Vielzahl von Nukleophilen, wie z.B. Thioharnstoff, Kaliumthioacetat, Natriumthiophenoxid, dem Natrium- oder Kaliumsalz von 2-Mercaptopropan oder 3-(p-Chlorphenyl)propanthiol, dem Natriumsalz von Methansulfonamid, Natriumazid, Kaliumchlorid, Natriumjodic und dgl. ausgeführt werden. Diese Verdrängungsreaktionen führer zu 4-[(monosubst. Monoalkyl)amino]phenylverbindungen, die Monosubstituenten, wie Thioroniumhalogenid, Acetylthio, Phenylthio, 2-Propylthio, 3-(p-Chlorphenyl)propylthio, Amino, Anilino, Azido, Chlor, Jod und dgl. aufweisen. Die Hydrolyse der bei diesen Verdrängungen entstehenden Thioacetate oder Thioroniumsalze führt zu 4-[(mercapto-subst.-4-(Alkyl)amino]-phenylverbindungen. Die 4-[(Mercaptoalkyl)amino]phenylverbindungen können mit Alkyl- oder Aralkylhalogeniden unter Bildung von 4-[(alkylthio- oder aralkylthio-subst. Alkyl)amino]phenylverbindungen alkyliert werden. Durch Oxidation dieser alkylthio- oder aralkylthio-subst. Derivate oder der vorerwähnten 4-[(arylthio-subst. Alkyl)amino]phenylverbindungen mit einem

Äquivalent eines Oxidationsmittels, wie m-Chlorperbenzoesäure, führt zu den entsprechenden Sulfoxiden. Die Oxidation dieser Derivate mit überschüssigem Oxidationsmittel liefert die entsprechenden Sulfone. Diese Sulfinyl- und Sulfonylalkylderivate werden auch durch Alkylierung der Aminophenylverbindungen, wie Ethyl-4-aminobenzoat, mit sulfinyl- oder sulfonylsubst. Alkylhalogeniden oder -sulfonaten erhalten.

Die Alkylierung bestimmter 4-Aminophenylverbindungen mit Halogenketonen ergibt 4-(Alkanoylalkylamino)phenylverbindungen, z.B. die Alkylierung von Ethyl-4-aminobenzoat mit 1-Brom-6-hexadecanon (erhalten durch Umsetzung von 6-Bromhexanoylchlorid mit n-Decylmagnesiumbromid in Gegenwart von Kadmiumchlorid) Ethyl-4-(6-oxohexadecylamino)benzoat. Carbonylderivate dieses Typs können mit Diboran zu den entsprechenden Alkoholen reduziert, durch Umsetzung mit Grignard- oder Alkyllithiumreagentien zu tert. Alkoholen oder durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in die entsprechenden Oxime umgewandelt werden.

Verbindungen der Formel I-D

Viele der neuen 4-(Aralkyl- und Heteroarylalkylamino)-phenylverbindungen der Formel I-D können durch Umsetzung einer 4-Aminophenylverbindung mit einem geeigneten Alkylierungsmittel, wie einem Alkylhalogenid, -sulfat, -tosylat oder -trifluormethansulfonat mit oder ohne Lösungsmittel bei 30 bis 150 °C, hergestellt werden. Entsprechende 4-Aminophenylverbindungen sind z.B. Ethyl-4-aminobenzoat, Ethyl-3-(4-aminophenyl)-propionat, 2,3-Dihydroxypropyl-4-aminobenzoat, Phenyl-4-Aminobenzoat; 1-(4-Aminobenzoyl)pyrrolidin und Ethyl-4-(4-aminophenyl)butyrat. Geeignete Lösungsmittel sind niedere Alkanole, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Acetonitril, Toluol, Benzol, Hexamethylphosphoramid und dgl. Die Reaktion kann mit zwei Äquivalenten der 4-Aminophenylverbindung oder mit einem Äquivalent der Verbindung plus einem Äquivalent einer Base, wie einem Alkalicarbonat oder -bicarbonat, oder einer nichtreaktiven organischen Base, wie Diisopropylethylamin, oder alternativ mit einer katalytischen Menge Kupferpulver, falls als Alkylierungsmittel ein Alkylhalogenid verwendet wird, ausgeführt werden. In ähnlicher

Weise entstehen bei der Alkylierung des Natriumsalzes (mit Natriumhydrid gebildet) entweder der Aminogruppe einer 4-Amino-phenylverbindung oder des Anilidrestes einer 4-(Acetylamino)-phenylverbindung die neuen 4-(Aralkyl- und Heteroarylalkyl-amino)phenylverbindungen oder ein N-Acetylderivat davon. Die Entfernung der N-Acetylgruppe durch übliche hydrolytische Methoden führt zu den gewünschten Aminoverbindungen.

Alternative Methoden zur Herstellung dieser Verbindungen sind die reduktive Alkylierung einer 4-Aminophenylverbindung, die in situ durch Reduktion eines 4-Aminophenylprecursors, wie einer 4-Nitrophenylverbindung und dgl., erzeugt werden kann, oder eine Reduktion einer 4-(Acylamino)phenylverbindung mittels eines Metallhydrids. Beispielsweise werden 10-Phenyldecanal oder ein anderes Carbonalalkan und Ethyl-4-aminophenylacetat unter einem Wasserstoffdruck von 1 bis 10 atm unter Verwendung eines aktivierten Metallkatalysators oder mit einem Metall-hydrid, wie Natriumborhydrid, unter Bildung von 4-(10-Phenyl-decylamino)phenylessigsäure und dgl. reduziert. Eine Diboran-reduktion von 4-(Aralkanoylamino)phenylverbindungen, wie Ethyl-4-(11-phenylundecanoylamino)phenylacetat, bei Zimmer-temperatur oder darüber während 1 bis 6 h liefert die ent-sprechenden 4-(Aralkylamino)phenylverbindungen, wie Ethyl-4-(11-phenylundecylamino)phenylacetat. Die 4-(Aralkanoylamino)-phenylverbindungen, die bei diesen Reduktionen verwendet wer-den, erhält man durch Acylierung der entsprechenden 4-Amino-phenylverbindungen mit geeigneten Acylierungsmitteln, wie Aralkanoylhalogeniden. Zur Herstellung der 4-(Aralkyl- und Heteroarylamino)phenylalken- und Alkinsäuren ist es vorteil-haft, das entsprechende Alkylchlorimid aus den 4-(Alkanoyl-amino)phenylverbindungen unter Verwendung von Phosphoroxy-chlorid und Base zu bilden und dann den Alkylchlorimidrest mit Natriumborhydrid zu einer Alkylaminogruppe zu reduzieren.

Die 4-(Aralkyl- und Heteroarylalkylamino)benzoe- und phenylalkansäuren gemäß der Erfindung werden oft aus den ent-sprechenden p-Aminobenzoe- und -phenylalkansäuren nach der Reaktionsfolge hergestellt, die eine Veresterung der Amino-

säure mit Ethanol in Gegenwart von Bortrifluoridetherat und anschließende Alkylierung der Aminofunktion in der oben beschriebenen Weise umfaßt. Die freien Säuren werden dann durch Hydrolyse der Ester mit wässerigem alkaoholischem Natriumhydroxid bei 80 °C während 2 bis 10 h und anschließende Ansäuerung freigesetzt. Die nach dieser Verfahrensweise erhaltenen Säuren können in die entsprechenden kationischen Salze umgewandelt werden. Beispielsweise kann das Natriumsalz durch Umsetzung der Benzoesäure mit Natriumhydroxid in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser erhalten werden. Alternativ können die freien Säuren durch Hydrolyse der entsprechenden Nitrile oder verschiedener Amide, Amidate oder Oxazoline hergestellt werden. Der Carbonsäurerest kann auch durch Oxidation der entsprechenden Aldehyde, Acetophenone, Benzylalkohole oder Toluole, meist unter Verwendung einer Aminschutzgruppe, wie Trifluoracetyl oder tert.Butyloxycarbonyl, gewonnen werden.

Die Carboxyaldehyde der Formel I-D können nach verschiedenen Methoden hergestellt werden, zu welchen die Alkylierung der entsprechenden Acetale, wie oben beschrieben, und die anschließende Hydrolyse der entstehenden 4-(Aralkylamino)phenylverbindung zum gewünschten Aldehyd gehört. Aldehyde können auch durch Reduktion der entsprechenden Nitrile hergestellt werden. Beispielsweise erhält man durch Behandlung von 4-(16-Phenylhexadecylamino)hydrocinnamonitril mit Stannichlorid und wasserfreiem Chlorwasserstoffgas und anschließende Hydrolyse in heißem Wasser 4-(16-Phenylhexadecylamino)hydrocinnamaldehyd. Diese Reduktionen werden auch zweckmäßig mit Hydriden, wie Diisobutylaluminiumhydrid, ausgeführt.

Die neuen Ester und Amide der Formel I-D können leicht durch Behandlung eines Derivats der entsprechenden Carbonsäure, wie dem Säurehalogenid, gemischtem Säureanhydrid oder aktiviertem Ester oder Amid, mit dem entsprechenden Alkohol bzw. Amin hergestellt werden. Diese Reaktionen können in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen von 50 bis 125 °C während 30 min bis 18 h oder länger ausgeführt werden. Im Falle der Säurehalogenide und anderer säurebildender Acylierungsmittel wird die Reaktion in Gegenwart eines Säurefängers, wie

Diisopropylethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Pyridin, Triethylamin, feingepulvertem Natriumcarbonat und dgl., ausgeführt. Eine Schutzgruppe am Aminostickstoff wird zur Erzielung bester Ergebnisse angewendet. Die einfachste Schutzgruppe erhält man durch Protonisierung des Amins unter Bildur eines Aniliniumsalzes vor oder während der Bildung der Acylierungsform der Carboxylgruppe. Die Acylierung der Aminogruppe durch sorgfältig ausgewählte Acylgruppen, wie Carbobenzyloxy, Carbo-tert.butoxy und Trifluoracetyl, gibt einen Schutz dieser Gruppe gegen Selbstacylierung während der Amidbildung. Diese Schutzgruppen werden dann durch katalytische Hydrierung, milde Säurebehandlung bzw. milde Alkalibehandlung entfernt. Andere N-Acylschutzgruppen, wie Acetyl und Succinoy können verwendet werden, und diese werden durch übliche Metho den entfernt. Aktivierte Ester und Amide, die zur Synthetisierung der Ester und Amide gemäß der Erfindung nützlich sind sind jene, welche Carboxymethyl-, 4-Nitrophenyl-, N-Oxysuccinimid- und 1-Imidazolylgruppen und dgl. enthalten. In gewissen Fällen liefert eine Behandlung der Säuren mit einem Überschuß eines entsprechenden hydroxyhältigen Substrats in Gegenwart einer Lewis-Säure oder Mineralsäure, wie Bortrifluorid, Schwefelsäure oder Chlorwasserstoffsäure, die entsprechenden Ester. Übliche Ester, wie die Methyl- und Ethylester, sind genügend reaktiv, um die Amide der 4-(Aralkyl- und Heteroarylalkylamino)benzoe- und -phenylalkansäuren und hochreaktiver Aminsubstrate, wie Hydroxylamin, Hydrazine und bestimmte Alkyl-prim.amine, zu bilden. Um Amide bestimmter Arten von Substraten zu bilden, ist es notwendig, zuerst die Alkalimetallsalze oder Salze starker organischer Basen dieser Substrate zu bilden, bevor diese mit den verschiedenen vorerwähnten Acylierungsformen der 4-(Aralkyl- und Heteroarylalkylamino)benzoe- und -phenylalkansäuren umgesetzt werden. Beispielsweise sind die Aminoalkancarbon- und Aminoalkansulfonsäuren zwitterionisch und müssen, günstigerweise in situ, in deren Salze umgewandelt werden. Sie können auch in Form ihrer Ester verwendet und dann nach der Amidbildung hydrolysiert werden. Bestimmte Substrate, die, wie die Carbox-

amide, neutral, oder, wie die Alkan- oder Arensulfonamide, schwach sauer sind, werden durch Umsetzung mit Natriumhydrid oder anderen basischen Reagentien in acylierbare Natriumsalze umgewandelt.

Die substituierten 4-(Aralkyl- und Heteroarylalkylamino)-acetophenone gemäß der Erfindung werden durch Umsetzung eines Derivates der entsprechenden Benzoesäure, wie 4-(11-Phenylundecylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid, mit zwei oder mehreren Äquivalenten des reaktiven Salzes einer sauren Methylenverbindung, beispielsweise dem Natriumsalz von Diethylmalonat, hergestellt. Andere Benzoesäurederivate sind ebenfalls für diese Reaktion geeignet, wie N-Trifluoracetyl- oder N-tert.Butyloxycarbonylsäurechlorid oder ein Methylester der Säure. In einigen Fällen ist die Endstufe bei der Herstellung des subst. 4-(Aralkyl- und Heteroarylalkylamino)-acetophenons die Entfernung der Stickstoffschutzgruppe. In anderen Fällen führt die Hydrolyse einer oder mehrerer der Estergruppen im Acylierungsprodukt zu einer instabilen Polycarbonsäure, die einer Decarboxylierung unterliegt und die Herstellung anderer Acetophenonderivate ermöglicht. Beispielsweise liefert die Umsetzung von tert.Butylethyl-[4-(11-phenylundecylamino)benzoyl]-malonat mit Trifluoressigsäure Ethyl-[4-(11-phenylundecylamino)benzoyl]acetat. In anderen Fällen ermöglicht die Hydrolyse eines oder mehrerer der Estergruppen die Herstellung des entsprechenden Säurederivats. Beispielsweise liefert die Hydrolyse von Ethyl-[4-(6-phenylhexylamino)benzoyl]acetat [4-(6-Phenylhexylamino)benzoyl]essigsäure.

Eine alternative Verfahrensweise zur Herstellung bestimmter subst. 4-(Aralkyl- und Heteroarylalkylamino)acetophenone ist die Alkylierung des entsprechenden 4-Aminoacetophenons nach den obigen Methoden. Beispielsweise führt die Alkylierung von Methyl-3-(4-aminobenzoyl)propionat mit 11-Phenylundec-10-enylbromid zu Methyl-3-[4-(11-phenylundec-10-enylamino)benzoyl]-propionat. Die verwandten Carbonsäuren werden dann durch Hydrolyse erhalten. Bestimmte dieser Säuren sind für die Herstellung der 4-(Aryl- und Heteroarylalkylamino)phenyl-alkansäuren durch Reduktion besonders brauchbar. Beispielsweise erhält man aus

3-[(4-(6-Phenylhexylamino)benzoyl]propionsäure durch Reduktion nach Clemensen oder Wolff-Kishner 4-[4-(6-Phenylhexylamino)phenyl]buttersäure.

Die 4-(Aryl- und Heteroarylalkylamino)phenylalkensäuren können durch Kondensation der entsprechenden Aldehyde oder durch Dehydratisierung der entsprechenden subst. Phenylhydroxy alkansäuren hergestellt werden. Beispielsweise erhält man Ethyl-5-[4-(benzylamino)phenyl]-2,4-pentadienoat durch Wittig-Reaktion des 4-(Benzylamino)benzaldehyds mit dem Wittig-Reagens Triethyl-4-phosphonocrotonat. Alternativ werden diese Alkensäuren durch Erhitzen von 4-[N-(10-Phenyldecyl-N-methyl)-amino]benzaldehyd oder dgl. mit dem Natriumsalz des Carbanions von Ethylacetat oder mit einem Gemisch aus Ethylacetat, Essigsäureanhydrid und Kaliumacetat erhalten. Die zweite Metho wird durch Dehydratation von Ethyl-3-(4-Benzylamino)phenyl-3-hydroxypropionat unter Bildung von Ethyl-4-benzylaminocinnamat veranschaulicht.

Die acetylenischen Analoga werden durch Dehydrobrominieru der Seitenketten vic-dibromierten Alkansäuren hergestellt. Beispielsweise erhält man durch Dehydrobrominierung von Ethyl-3-[(4-benzylamino)phenyl]-2,3-dibrompropionat dessen Isomeren oder N-Acylanaloga oder von Ethyl-3-[(4-benzylamino)phenyl]-3-bromacrylat das Ethyl-4-(benzylamino)phenylpropiolat. Die acetylenischen Säuren werden auch aus (4-Benzylamino)phenylacetylenmetallsalzen durch Carboxylierung mit Kohlendioxid gebildet. Die 4-(Aryl- und Heteroarylalkylamin)-phenylacetylene werden auch verwendet zur N-Acylierung mit tert.Butyl-azidoformat und anschließende Umwandlung in das Lithiumacetylidsalz und die nachfolgende Reaktion des Lithiumsalzes mit Bortrifluoridetherat in Tetrahydrofuran (THF) bei -20 °C zur Bildung von Tris-[(4-subst. alkylamino)phenylethinyl]boranen. Die THF-Lösung des Borans wird wieder mit Ethyldiazoacetat umgesetzt und anschließend mit Wasser, wobei Ethyl-4-[(4-monoalkylamino)phenyl]butinoat entsteht.

Die 4-(Aralkyl- und Heteroarylalkylamino)phenylalkansäuren, -amide oder -ester werden auch durch katalytische Reduktion der entsprechenden Alken- oder Alkinsäurederivate mit Wasserstoff bei einem Druck von 1 bis 10 atm erhalten.

Die 4-(Aryl- und Heteroarylalkylamino)phenylalkensäuren und deren Derivate erhält man durch Friedel-Crafts-Acylierung der N-Acyl-N-alkylaniline mit dem entsprechenden Dicarbonsäureanhydrid oder -halbsäurechlorid. 4-(Aryl- und Heteroarylalkylamino)benzoylalkansäuren oder -ester, die nach dieser und nach anderen Synthesen erhalten worden sind, können in die entsprechenden 4-(subst. Amino)phenylalkansäuren umgewandelt werden, indem eine Reduktion mit folgenden Reagentien vorgenommen wird:

(a) Hydrazin und Alkali in Diethylenglykol bei 140 °C während 3 h, (b) Zink-amalgam und ethanolischer HCl bei 60 °C während 5 h, (c) rotem Phosphor und Jodwasserstoffsäure oder (d) Ketalisierung mit 1,2-Ethandithiol und anschließender Entschwefelung mittels Raney-Nickel. Die Amide dieser 4-(subst. Amino)phenylalkansäuren werden durch Erhitzen der entsprechenden 4-(subst. Amino)phenylalkylketone mit wässerigem alkoholischem Ammoniumpolysulfid und anschließende Hydrolyse unter Bildung der Säuren mit der gleichen Anzahl von C-Atomen wie das Keton hergestellt. Diese Säuren werden auch durch Umsetzung von 4-(N-tert.Butyloxycarbonyl-N-aralkyl- und -heteroarylalkylamino)phenylmagnesiumhalogeniden mit 2-(3-Halogenpropyl)-2-oxazolin und anschließende milde saure Entfernung der 2-Oxazolinyl- und tert.Butoxycarbonylschutzgruppen erhalten. In ähnlicher Weise kann das obige Grignard-Reagens mit 3-Bromtriethyl-o-propionat in Gegenwart von Dilithiumtetrachlorcuprat unter Bildung der gewünschten Säure (nach Entfernung der Schutzgruppen von den Amino- und Carboxylgruppen umgesetzt werden.

Verbindungen der Formel I-E:

(Mono- oder Poly-fluor)-4-aminophenylverbindungen, die als Zwischenprodukte für die Herstellung der neuen (Mono- oder Poly-fluor)-4-(mono-subst. amino)phenylverbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung erforderlich sind, können nach verschiedenen Methoden erhalten werden. Die 4-Amino-(mono- oder poly-fluor)benzoesäuren werden durch Oxidation der entsprechenden N-geschützten Toluole, beispielsweise 4-Acetamido-2-fluortoluol, mit Kaliumpermanganat erhalten. Die 4-Amino-(mono- oder poly-fluor)benzoesäuren erhält man durch Oxidation der entsprechenden N-geschützten Toluole,

Die 4-Amino-(mono- oder polyfluor)benzoatester erhält man durch Umsetzung von Ammoniak oder Natriumamid mit einem 4-Halogenbenzoatester. Beispielsweise ergibt die Umsetzung von Natriumamid mit Ethyl-2,3,4,5,6-pentafluorbenzoat das Ethyl-4-amino-2,3,4,5,6-tetrafluorbenzoat.

Die als Zwischenprodukte erforderlichen [4-Amino(mono- oder poly-fluor)phenyl]alkansäuren und -ester werden durch eine Folge von Reaktionen hergestellt, welche die Nitrierung einer geeigneten Phenylalkansäure und anschließende Reduktion der Nitrogruppe umfassen. Beispielsweise wird 2,3,5,6-Tetrafluorphenylessigsäure in 4-Amino-2,3,5,6-tetrafluorphenylessigsäure nach dieser Methode umgewandelt. Die [4-Amino-(mono- oder polyfluor)benzoyl]alkansäurenund -ester werden durch die Umsetzung von Ammoniak oder Natriumamid mit (4-Halogenbenzoyl)alkansäuren erhalten. Beispielsweise erhält man durch Umsetzung von Natriumamid mit Ethyl-2,3,4,5,6-pentafluorbenzoylacetat das Ethyl-(4-amino-2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl)acetat.

Viele der neuen 4-(mono-subst. Amino)phenylverbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung können durch Umsetzung der entsprechenden 4-Aminophenylverbindung mit einem geeigneten Alkylierungsmittel, wie einem Alkylhalogenid, -sulfat, -tosyla oder -trifluormethansulfonat mit oder ohne Lösungsmittel bei 30 bis 150 °C, hergestellt werden. Entsprechende 4-Aminophenylverbindungen sind z.B. Ethyl-4-amino-2-fluorbenzoat, Ethyl-4-amino-3-fluorbenzoat, 2,3-Dihydroxypropyl-4-amino-3-fluorbenzoat, Phenyl-2-fluorbenzoat, 1-(4-Amino-3-fluorbenzoyl)-pyrrolidin und Ethyl-4-(4-amino-2-fluorphenyl)butyrat. Geeignete Lösungsmittel sind niedrige Alkanole, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Acetonitril, Toluol, Benzol, Hexamethylphosphoramid und dgl. Die Reaktion kann mit zwei Äquivalenten der 4-Aminophenylverbindung oder mit einem Äquivalent der Verbindung plus einem Äquivalent einer Base, wie Alkalicarbonat oder -bicarbonat, oder einer nichtreaktiven organischen Base, wie Diisopropylethylamin, oder alternativ mit einer katalytischen Menge Kupferpulver, falls ein Alkylhalogenid als Alkylierungsmittel verwendet wird, ausgeführt werden. In ähnlicher Weise liefert

die Alkylierung des Natriumsalzes (mit Natriumhydrid gebildet) entweder der Aminogruppe einer 4-Aminophenylverbindung oder des Anilidrestes einer 4-(Acetylamino)phenylverbindung die neuen 4-(mono-subst.Amino)phenylverbindungen oder ein N-Acetylderivat davon. Die Entfernung der N-Acetylgruppe durch übliche hydrolytische Methoden liefert die gewünschten 4-(mono-subst. Amino)phenylverbindungen.

Alternative Methoden zur Herstellung dieser Verbindungen sind die reduktive Alkylierung einer 4-Aminophenylverbindung, die in situ durch Reduktion eines 4-Aminophenylprecursors, wie einer 4-Nitrophenylverbindung und dgl., oder durch eine Metallhydridreduktion einer 4-(Acylamino)phenylverbindung erzeugt werden kann. Beispielsweise werden n-Hexadecanal oder ein anderes Carbonylalkan und 4-Amino-2-fluorbenzoesäure unter 1 bis 10 atm Wasserstoffdruck und unter Verwendung eines aktivierten Metallkatalysators oder mit einem Metallhydrid, wie Natriumborhydrid, unter Bildung von 4-(Hexadecylamino)-2-fluorbenzoesäure und dgl. reduziert. Diboranreduktion von 4-(Alkanoylamino)phenylverbindungen, wie Ethyl-4-(hexadecanoylamino)-3-fluorbenzoat bei Zimmertemperatur oder darüber liegenden Temperaturen während 1 bis 6 h, liefert die entsprechenden 4-(Alkylamino)phenylverbindungen, wie Ethyl-4-(hexadecylamino)-3-fluorbenzoat. Die bei diesen Reduktionen verwendeten 4-(Alkanoylamino)phenylverbindungen werden durch Acylierung der entsprechenden 4-Aminophenylverbindungen mit geeigneten Acylierungsmitteln, wie Alkanoylhalogeniden, hergestellt. Zur Herstellung der ringfluorierten 4-(Alkylamino)phenylalken- und -alkinsäuren ist es vorteilhaft, das entsprechende ringfluorierte Alkylchlorimid aus den 4-(Alkanoylamino)phenylverbindungen unter Verwendung von Phosphoroxychlorid und Base zu bilden und dann den Alkylchlorimidrest mit Natriumborhydrid zu einer Alkylaminogruppe zu reduzieren.

Eine Methode, die für die Einführung der mono-subst. Aminogruppe in polyfluorierte aromatische Verbindungen besonders nützlich ist, ist die nukleophile aromatische Substitution. Ein Beispiel für diese Methode ist die Umsetzung von Hexadecylamin (oder dem sich davon durch Behandlung mit einer starken Base ableitenden Anion) mit Ethylpentafluor-

benzoat, wobei man Ethyl-4-(hexadecylamino)-2,3,5,6-tetrafluorbenzoat erhält. In bestimmten Fällen kann ein Amin, wie Hexadecylamin, mit einem Benzyn, wie einem solchen, das sich vom Ethyl-4-brom-3-fluor-benzoat ableitet, durch Behandlung mit Natriumamid unter Bildung der 4-(mono-subst. Amino)phenylverbindung, in diesem Falle Ethyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoat, umgesetzt werden.

Die 4-(mono-subst. Amino)benzoe-, -benzoylalkan- und -phenylalkansäuren werden oft aus den entsprechenden p-Aminobenzoe-, -benzoylalkan- und -phenylalkansäuren durch eine Reaktionsfolge erhalten, welche die Veresterung der Aminosäure mit Ethanol in Gegenwart von Bortrifluoridetherat und anschließende Alkylierung der Aminofunktion nach den obigen Methoden umfaßt. Die freien Säuren werden dann durch Hydrolyse des Esters mit wässerigem alkoholischem Natriumhydroxid bei 80 °C während 2 bis 10 h und anschließende Ansäuerung freigesetzt. Die nach dieser Verfahrensweise erhaltenen Säuren können in die entsprechenden metallischen kationischen Salze umgewandelt werden. Z.B. kann das Natriumsalz durch Umsetzung der Säure mit NaOH in einem Gemisch aus Äthanol und Wasser erhalten werden.

Alternativ können die Säuren durch Hydrolyse der entsprechenden Nitrile oder verschiedener Amide, Imidate oder Oxazoline erhalten werden. Der Carbonsäurerest kann auch durch Oxidation der entsprechenden Aldehyde, Acetophenone, Benzylalkohole oder Toluole gebildet werden, meistens unter Anwendung einer Aminoschutzgruppe, wie Trifluoracetyl oder tert. Butyloxycarbonyl.

Die Carboxaldehyde können nach verschiedenen Methoden erhalten werden, zu welchen die Alkylierung des entsprechenden Acetals nach den verschiedenen Methoden gehört, darunter die Alkylierung des entsprechenden Acetals nach den obigen Methoden und anschließende Hydrolyse des entstehenden 4-(mono-subst. Amino)phenylacetals zum gewünschten Aldehyd. Aldehyde können auch durch Reduktion der entsprechenden Nitrile hergestellt werden. Beispielsweise erhält man 3-Fluor-4-(hexadecylamino)-hydrocinnamaldehyd durch Behandlung von 3-Fluor-4-(hexadecylamino)hydrocinnamonitril mit Stannichlorid und wasserfreiem

Chlorwasserstoffgas und anschließender Hydrolyse in heißem Wasser. Diese Reduktionen werden zweckmäßigerweise auch mit Hydriden, wie Diisobutylaluminiumhydrid, ausgeführt.

Die neuen Ester und Amide der Formel I-E können leicht hergestellt werden, indem ein Derivat der entsprechenden Carbonsäure, wie das Säurehalogenid, gemischte Säureanhydrid oder ein aktivierter Ester oder ein aktiviertes Amid, mit dem entsprechenden Alkohol bzw. Amin behandelt wird. Diese Reaktionen können in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 50 bis 120 °C während 30 min bis 18 h oder mehr ausgeführt werden. Im Falle der Säurehalogenide und anderer säurebildender Acylierungsmittel wird die Reaktion in Gegenwart eines Säurefängers, wie Diisopropylethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Pyridin, Triethylamin, feinverteiltes, pulverförmiges Natriumcarbonat und dgl. ausgeführt. Eine Schutzgruppe an dem Aminostickstoff wird angewendet, um beste Ergebnisse zu erhalten. Die einfachste Schutzgruppe entsteht durch Protonisierung des Amins unter Bildung eines Aniliniumsalzes vor oder während der Bildung der Acylierungsform der Carboxylgruppe. Durch Acylierung der Aminogruppe durch sorgfältig ausgewählte Acylgruppen, wie Carbobenzyloxy, Carbotert.butoxy und Trifluoracetyl, erhält man einen Schutz dieser Gruppe gegen Selbstacylierung während der Amid- oder Esterbildung. Diese Schutzgruppen werden dann durch katalytische Hydrierung, milde Säurebehandlung bzw. milde Alkalibehandlung entfernt. Andere N-Acyl-Schutzgruppen, wie Acetyl und Succinoyl, können verwendet werden und diese werden durch übliche Methoden entfernt. Aktivierte Ester und Amide, die für die Synthetisierung der Ester und Amide gemäß der Erfindung nützlich sind, sind jene, welche Carboxymethyl-, 4-Nitrophenyl-, N-Oxysuccinimid- und 1-Imidazolylgruppen und dgl. enthalten. In bestimmten Fällen liefert die Behandlung der Säuren mit einem Überschuß eines entsprechenden hydroxyhältigen Substrats in Gegenwart einer Lewis-Säure oder Mineralsäure, wie Bortrifluorid, Schwefelsäure oder Chlorwasserstoffsäure, die entsprechenden Ester. Gewöhnliche Ester, wie die Methyl- und Ethylester, sind genügend reaktiv, um die Amide der 4-(mono-subst.Amino)benzoesäuren und hoch reaktiven Aminsubstrate, wie Hydroxylamin, Hydrazine und gewisse Alkyl-prim.amine zu bilden. Mit bestimm-

ten Arten von Substraten zur Bildung von Amiden ist es notwendig, zuerst die Alkalimetallsalze oder Salze starker organischer Basen dieser Substrate zu bilden, bevor diese mit den verschiedenen vorerwähnten Acylierungsformen der 4-(mono-subst.Amino)benzoesäuren umgesetzt werden; z.B. sind die Aminoalkancarbonsäuren und Aminoalkansulfonsäuren zwitterionisch und müssen in ihre Salze, zweckmäßigerweise in situ umgewandelt werden. Sie können auch in der Form ihrer Ester verwendet und dann nach Amidbildung hydrolysiert werden. Bestimmte Substrate, die, ähnlich wie Carboxamide, neutral oder, ähnlich wie Alkan- oder Arensulfonamide, schwach sauer sind, werden zu reaktiven Natriumsalzen umgewandelt, indem eine Umsetzung mit Natriumhydrid oder anderen basischen Reagentien vorgenommen wird.

Die α-substituierten ringfluorierten 4-(mono-subst.Amino) acetophenone der Formel I-E werden durch Umsetzung eines Derivats der entsprechenden Benzoesäure, wie 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid mit zwei oder mehr Äquivalenten des reaktiven Salzes einer sauren Methylenverbindung, z.B. dem Natriumsalz von Diethylmalonat, hergestellt. Andere Benzoesäurederivate sind für die Reaktion ebenfalls geeignet, wie ein ringfluoriertes 4-[N-Trifluoracetyl(mono-subst.)amino]benzoylchlorid, ein ringfluoriertes 4-[N-Trifluoracetyl(mono-subst.)amino]benzoylchlorid, ein ringfluoriertes 4-[N-tert.Butyloxycarbonyl(mono-subst.)amino]benzoylchlorid oder ein ringfluorierter Methyl-4-(mono-subst. amino)-benzoatester. In einigen Fällen ist die Endstufe bei der Herstellung der α-substituierten 4-(mono-subst. Amino)acetophenon die Entfernung der Stickstoffschutzgruppe. In anderen Fällen führt die Hydrolyse einer oder mehrerer der Estergruppen in dem Acylierungsprodukt zu einer instabilen Polycarbonsäure, die einer Decarboxylierung unterliegt und die Herstellung anderer Acetophenonderivate erlaubt. Beispielsweise ergibt die Umsetzung von tert.Butyl-ethyl-[3-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoylmalonat mit Trifluoressigsäure Ethyl-3-fluor-4-(hexadecylaminobenzoyl)acetat. In anderen Fällen ermöglicht die Hydrolyse einer oder mehrerer der Estergruppen die Herstellung des entsprechenden Säurederivats. Beispielsweise erhält man durch Hydrolyse von Ethyl-[3-fluor-4-(hexadecylamino)-

acetat
benzoyl]/ die [3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]essigsäure.

Ein alternatives Verfahren zur Herstellung bestimmter ringfluorierter α-subst.-4-(mono-subst.Amino)acetophenone ist die Alkylierung der entsprechenden 4-Aminoacetophenone nach den obigen Methoden. Beispielsweise erhält man durch Alkylierung von Methyl-3-(3-fluor-4-aminobenzoyl)propionat mit Hexadecylbromid das Methyl-3-[3-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoyl]propionat. Die verwandten Carbonsäuren werden dann durch Hydrolyse erhalten. Bestimmte dieser Säuren sind insbesondere für die Herstellung ringfluorierter [4-(mono-subst. Amino)phenyl]alkansäuren durch Reduktion von Wert; z.B. erhält man aus 3-[3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]propionsäure durch Clemmensen- oder Wolff-Kishner-Reduktion 4-[3-Fluor-4-(hexadecylamino)phenyl]buttersäure.

Die ringfluorierten 4-Aminophenylalkensäuren oder 4-(mono-subst.Amino)phenyl]alkensäuren können durch Kondensation der entsprechenden Aldehyde oder durch Dehydratation der entsprechenden subst.Phenyl-hydroxyalkansäure erhalten werden; z.B. erhält man Ethyl-5-[2-fluor-4-(hexadecylamino)phenyl]-2,4-pentadienoat durch Wittig-Reaktion von 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzaldehyd mit dem Wittig-Reagens Triethyl-4-(phosphonocrotonat). Alternativ werden diese Alkensäuren durch Erhitzen von 4-(N-Decyl-N-[methyl- oder -acetyl]amino)-3-fluorbenzaldehyd und dgl. mit dem Natriumsalz des Carbanions von Ethylacetat oder mit einem Gemisch aus Ethylacetat, Essigsäureanhydrid und Kaliumacetat erhalten. Die zweite Methode wird durch Dehydratation von Ethyl-3-[(4-alkylamino-2-fluor)phenyl]-3-hydroxypropionat veranschaulicht, die Ethyl-3-(4-alkylamino-2-fluor)cinnamat ergibt.

Die acetylenischen Analoga werden durch Dehydrobromierung der seitenketten-vic-dibromierten Alkansäure erhalten. Z.B. erhält man durch Dehydrobrominierung von Ethyl-3-[(4-alkylamino-2-fluor)phenyl]-2,3-dibrompropionat, dessen Isomeren oder N-Acylanaloga oder von Ethyl-3-[(4-alkylamino-2-fluor)-phenyl]-3-bromacrylat das Ethyl-3-(4-alkylamino-2-fluor)-phenylpropiolat. Die Acetylensäuren werden auch aus

(4-Alkylamino-2-fluor)phenylacetylenmetallsalzen durch Carboxylierung mit CO_2 erhalten. Die (4-Alkylamino-2-fluor)-phenylacetylene verwendet man auch zur N-Acylierung mit tert.Butylazidoformat und anschließende Umwandlung zum Lithiumacetylidsalz sowie nachfolgender Reaktion des Lithiumsalzes mit Bortrifluoridetherat in THF bei -20 °C zur Bildung von Tris-[4-alkylamino-2-fluor)phenylethinyl]boranen. Die THF-Lösung des Borans wird wieder mit Ethyldiazoacetat und anschließend mit Wasser umgesetzt, wobei man Ethyl-4-[(4-alkylamino-2-fluor)phenyl]butinoat erhält.

Die ringfluorierten 4-(Alkylamino)phenylalkansäuren, -amide oder -ester werden auch durch katalytische Reduktion bei 1 bis 10 atm Wasserstoff aus den entsprechenden Alken- oder Alkinsäurederivaten hergestellt.

Die ringfluorierten 4-(subst. Amino)phenylalkensäuren und deren Derivate werden durch Friedel-Craft-Acylierung der N-Acyl-N-alkylaniline mit dem entsprechenden Dicarbonsäureanhydrid oder -halbsäurechlorid hergestellt. Die nach dieser oder nach anderen Synthesen erhaltenen 4-(subst. Amino) benzoylalkansäuren oder -ester können durch Reduktion in die 4-(subst. Amino)phenylalkansäuren umgewandelt werden, wobei man folgende Reagentien anwenden kann:

(a) Hydrazin und Alkali in Diethylenglykol bei 140 °C während 3 h, (b) Zinkamalgam und ethanolische HCl bei 60 °C während 5 h, (c) roter Phosphor und Jodwasserstoffsäure ode (d) Ketalisierung mit 1,2-Ethandithiol und anschließende Entschwefelung mit Raney-Nickel. Die Amide der 4-(subst. Amino)-phenylalkansäuren werden durch Erhitzen der entsprechenden 4-(subst. Amino)phenylalkylketone mit wässerigem alkoholischem Ammoniumpolysulfid und anschließende Hydrolyse erhalten, wobei die Säuren mit der gleichen Anzahl von C-Atomen wie das Keton erhalten werden. Diese Säuren werden auch durch Umsetzung von 4-[N-tert.Butyloxycarbonyl-N-subst. amino)phenyl]magnesium-halogeniden mit 2-(3-Halogenpropyl)-2-oxazolinen und nachfolgende schwach saure Abspaltung der 2-Oxazolinyl- und tert.Butoxycarbonylschutzgruppen erhalten. In ähnlicher Weise kann das obige Grignard-Reagens mit 3-Bromtriethyl-o-propionat in Gegenwart von Dilithiumtetrachlorcuprat umgesetzt werden, wobe

nach Entfernung der Schutzgruppen von den Amino- und Carboxylgruppen die gewünschten Säuren erhalten werden.

Verbindungen der Formel I-F:

Die (mono-subst. Amino)furan-, -pyrrol- oder -thiophencarbonsäuren und Analoga davon gemäß der Erfindung werden durch Umsetzung von Niederalkylamino-heteroarylcarboxylaten mit geeigneten Alkylierungsmitteln, wie Alkyl-, Alkenyl-, und Alkinylhalogeniden, -sulfaten, -tosylaten, -mesylaten oder -trifluormethansulfonaten mit oder ohne Lösungsmittel bei 50 bis 150 °C erhalten. Geeignete Lösungsmittel sind Niederalkanole, Chloroform, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Diglyme, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Toluol, Benzol, Hexamethylphosphoramid und dgl. Lösungsmittel.

Die Reaktion kann mit 2 Äquivalenten dieser Alkylaminoheteroarylcarboxylate oder mit 1 Äquivalent Base, wie einer nichtreaktiven organischen Base, wie Diisopropylethylamin, oder einem Alkalicarbonat oder -bicarbonat oder mit einer katalytischen Menge Kupferpulver, falls ein entsprechendes Halogenid als Alkylierungsmittel verwendet wird, ausgeführt werden. Die entstehenden Ester werden leicht in wässerigem ethanolischem Alkali bei 25 bis 100 °C innerhalb von 1 bis 24 h zu den Säuren hydrolysiert.

Die Niederalkyl-N-acetyl-(subst.amino)heteroarylcarboxylate werden durch Umsetzung eines Niederalkyl(acetylamino)-heteroarylcarboxylats mit einem entsprechenden Alkylierungsmittel in Gegenwart eines Äquivalents Natriumhydrid in einem inerten Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder Diglyme bei 50 bis 150 °C, hergestellt. Diese N-Acetylester werden leicht in siedendem wässerigen äthanolischen verdünnten Alkali oder in entsprechender Säure zu den Säuren hydrolysiert und deacetyliert.

Alternative Methoden zur Herstellung sind die reduktive Alkylierung eines 4-Aminoheteroarylcarboxylatesters, der auch in situ durch Reduktion von 4-Aminoprocursoren, wie einer 4-Nitrogruppe und dgl., oder durch eine Borhydridreduktion des Chlorimids, das mit Phosphoroxychlorid aus einem Acylaminoester

gebildet wird, erzeugt werden kann. Beispielsweise wird ein Aldehyd plus ein Aminoheteroarylcarboxylat unter 1 bis 10 atm Wasserstoff-Druck unter Verwendung eines Metallkatalysators reduziert, wobei der (monosubst. Amino)heteroaryl-carboxylatester erhalten wird. Durch Diboranreduktion von (Alkanoamino)heteroarylcarboxylatester, wie Ethyl-5-hexadecanamido-2-thiophencarboxylat bei Zimmertemperatur oder einer darüberliegenden Temperatur während 1 bis 6 h, erhält man die entsprechenden (Alkylamino)heteroarylcarboxylatester, in diesem Falle Ethyl-5-hexadecylamino-2-thiophencarbonxylat. Die erforderlichen (Alkanoylamino)heteroarylcarboxylatester erhält man durch Acylierung der entsprechenden Aminoheteroarylcarboxylatester mit einem Alkanoylhalogenid oder -anhydrid. Alternativ wird die Reduktion des (Alkanoylamino)heteroarylcarboxylats ausgeführt, indem zuerst das entsprechende Alkylchlorimid mit Phosphoroxychlorid und Base gebildet und dann der Alkylchlorimidrest mit Natriumborhydrid zur Alkylaminogruppe reduziert wird.

Zwei Typen von Substitutionsreaktionen liefern ebenfalls die Verbindungen gemäß der Erfindung, nämlich die Umsetzung der Ester oder Amide von Didehydroheteroarylcarbonsäuren mit einem Alkylamin (oder seinem Alkalimetallsalz) und Aminierung der Fluorheteroarylcarboxylatester. Der erstere Typ von Reaktion wird ausgeführt, indem man eine Halogenheteroarylverbindung mit dem Lithium-, Kalium- oder Natriumsalz eines Amins (im Überschuß), wie Hexadecylamin in Diethylether oder einem anderen aprotischen Lösungsmittel, behandelt. Der letzte Typ umfaßt die Umsetzung von Hexadecylamin oder dgl. mit einem Fluorheteroarylcarboxylatester bei erhöhten Temperaturen.

Die Alkylhalogenide, Acylhalogenide und Alkylamine, die für die oben beschriebenen Alkylierungs-, Acylierungs- bzw. Verdrängungsreaktionen erforderlich sind, können aus den entsprechenden Carbonsäuren oder Alkoholen, die in der chemischen Literatur beschrieben sind, durch dem Sachverständigen gut bekannte Methoden hergestellt werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I-F, worin Z eine von COOH verschiedene Bedeutung hat, können bequem hergestellt werden, indem man ein Säurehalogenid, ein gemischtes

Säureanhydrid oder einen aktivierten Ester oder ein aktiviertes Amid einer Verbindung der allgemeinen Formel I-F mit einer entsprechenden Hydroxyverbindung, einem entsprechenden Amin oder einem entsprechenden Salz eines Carboxamids oder Sulfonamids umsetzt. Diese Reaktionen werden vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 5 bis 125 °C während eines Zeitraumes von etwa 30 min bis 18 h oder mehr ausgeführt. Im Falle des Säurehalogenids oder anderer säurebildender Acylierungsmittel wird die Reaktion in Gegenwart eines Säurefängers, wie Diisopropylethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Pyridin, Trimethylamin, feingepulvertem Natriumcarbonat und dgl., ausgeführt. Die Säurehalogenid- und -anhydrid-Ausgangsmaterialien können aus den entsprechenden (mono-subst. Amino)heteroarylcarbonsäuren nach Methoden erhalten werden, die auf dem Fachgebiet gut bekannt sind. Zur Erzielung besserer Ergebnisse wird jedoch eine Schutzgruppe an dem Aminostickstoff verwendet. Die einfachste Schutzgruppe liefert die Protonisierung des Amins, wobei ein Ammoniumsalz gebildet wird, vor oder während der Bildung des Acylierungsmittels. Die Acylierung dieser Aminogruppe durch sorgfältig ausgewählte Acylgruppen, wie Carbobenzyloxy, Carbo-tert.butoxy und Trifluoracetyl, liefert einen Schutz dieser Gruppe gegen Selbstacylierung während der Amid- oder Esterbildung. Diese Schutzgruppen werden dann durch katalytische Hydrierung, milde Säurebehandlung bzw. milde Alkalibehandlung entfernt.

Aktivierte Ester oder Amide, die zur Synthetisierung der Ester gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden, sind Carboxymethyl, 4-Nitrophenyl, N-Oxysuccinimid, 1-Imidazolyl und dgl. In bestimmten Fällen ist eine Behandlung der Säuren oder gewöhnlichen Ester, wie Methyl- oder Ethylester, mit einem Überschuß eines entsprechenden hydroxyhältigen Substrats in Gegenwart einer Lewis-Säure oder Mineralsäure, wie Bortrifluorid, Schwefelsäure oder Chlorwasserstoffsäure, ausreichend, um die (mono-subst. Amino)heteroarylcarbonsäuren in die entsprechenden Ester überzuführen.

Bei bestimmten Arten von Substraten für die Esterbildung ist es notwendig, die Alkalimetallsalze oder Salze starker organischer Basen der (mono-subst.Amino)heteroarylcarbonsäuren

zu bilden, um diese mit 2,3-Dihydroxypropyljodid, Ethylchloracetat und dgl. umzusetzen. Andere Ester werden aus den Säuren selbst durch Umsetzung mit Diazoalkanen, Ethyldiazoacetat oder dgl. hergestellt.

Die (mono-subst. Amino)heteroarylcarbonsäuren und deren Derivate werden durch Entacylierung der entsprechenden N-Trifluoracetylester oder -amide durch Umsetzung mit einem Alkalihydroxid, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, in einem niederen Alkanol, Wasser oder einem wässerigen Niederalkanol bei 5 bis 50 °C hergestellt. Alternativ können bestimmte dieser Verbindungen durch Entacylierung des N-Carbo-tert.butoxy-derivats und dgl. mit Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, vorzugsweise in Eisessig bei 0 bis 50 °C hergestellt werden. Sie werden auch oft durch Entfernung der Carbobenzyloxy-Schutzgruppe vom Aminostickstoffatom mittels milder katalytischer Hydrierung oder durch Behandlung mit eine Mineralsäure, wie einer Bromwasserstoffsäure in Eisessig gewonnen./

Bei bestimmten Arten von Substraten für die Amidbildung ist es notwendig, die Alkalimetallsalze oder Salze starker organischer Basen dieser Substrate zu bilden, um diese mit den verschiedenen vorerwähnten Acylierungsformen der (mono-subst. Amino)heteroarylcarbonsäuren umzusetzen. Die Aminoalkancarbon- und Aminoalkansulfonsäuren sind zwitterionis und müssen in ihre kationischen Salze, zweckmäßigerweise in situ, umgewandelt werden. Sie können auch in der Form ihrer Ester verwendet und dann nach der Amidbildung hydrolysiert werden. Bestimmte Substrate, die, wie die Carboxamide, neutral oder, wie die Alkan- oder Arensulfonamide, schwach sauer sind, werden durch Umsetzung mit Natriumhydrid oder anderen basischen Reagentien in reaktive Natriumsalze umgewandelt.

Alternativ können die freien Säuren durch Hydrolyse der entsprechenden Nitrile oder verschiedener Amide, Imidate oder Oxazoline hergestellt werden. Der Carbonsäurerest kann auch durch Oxidation der entsprechenden Aldehyde, Acetophenone, Benzylalkohole oder Alkylbenzole, am häufigsten unter Ver-

wendung einer Aminschutzgruppe, wie Trifluoracetyl oder tert.Butyloxycarbonyl, gebildet werden. Der Carboxaldehydrest kann durch Reduktion des entsprechenden (mono-subst. Amino)heteroarylcarbonitrils mit Diisobutylaluminiumhydrid gebildet werden.

Verbindungen der Formel I-G:

Viele der neuen 4-[(carboxy- und sulfamyl-subst. Alkyl)-amino]benzoesäuren, -ester und -amide gemäß der vorliegenden Erfindung werden durch Alkylierung einer 4-Aminobenzoesäure, eines 4-Aminobenzoesäureesters oder -amids mit dem entsprechenden Alkylierungsmittel und anschließend, falls erforderlich, durch chemische Umformung des Substituenten an der Alkylaminogruppe hergestellt. Alkylierungsmittel, die insbesondere für diese Reaktionen geeignet sind, umfassen Halogenalkansäuren, -ester und -amide, Halogenalkansulfonsäuren und -amide und Halogenalkannitrile. Viele dieser Alkylierungsmittel werden aus den entsprechenden Hydroxyverbindungen erhalten; beispielsweise liefert die Umsetzung von 16-Hydroxyhexadecansäure mit Bromwasserstoff 16-Bromhexadecansäure. In anderen Fällen werden diese Alkylierungsmittel aus den Halogenalkoholen erhalten; beispielsweise liefert die Umsetzung von 11-Bromundecanol mit Kaliumcyanid 11-Hydroxyundecanonitril, das wieder durch Umsetzung mit Bromwasserstoff in 11-Bromundecanonitril umgewandelt wird. In ähnlicher Weise ergibt die Umsetzung von 11-Bromundecanol mit Natriumsulfit die 11-Hydroxyundecansulfonsäure, welche durch Umsetzung mit Bromwasserstoff in 11-Bromundecansulfonsäure umgewandelt wird. Andere Halogenalkansulfonsäuren werden aus den entsprechenden Mercaptanen hergestellt; beispielsweise erhält man durch Oxidation von 6-Bromhexanthiol (erhalten durch Umsetzung von 6-Brom-1-methansulfonyloxyhexan mit Kaliumthioacetat und anschließende Hydrolyse mit Natriumhydroxid) mit Salpetersäure 6-Bromhexansulfonsäure. Noch andere Halogenalkansulfonsäuren werden durch Addition von Bisulfitsalzen an Olefine in Gegenwart eines Initiators für freie Radikale hergestellt. Ein Beispiel für diesen Reaktionstyp ist die Addition von Natriumbisulfit an 8-Brom-1-octen in Gegenwart von Dibenzoylperoxid unter Bildung von 8-Bromoctansulfonsäure. Diese Carbonsäuren

und Sulfonsäuren können nach üblichen Methoden in die gewünschten Amide oder Ester umgewandelt werden. Die Verbindungen gemäß der Erfindung werden auch erhalten, indem Ethyl-p-aminobenzoat an α-ungesättigte Alkansäuren, -amide oder -ester, wie Crotonsäure, Ethylacrylat und 2-Hexensäureamid, und an α-ungesättigte Alkansulfonsäuren oder -amide, wie Ethylensulfonsäure und 2-Butylensulfonamid, angelagert wird.

Die Alkylierung von 4-Aminophenylverbindungen wird mit den oben erwähnten Halogeniden oder alternativ mit Methansulfonaten, -tosylaten, -trifluormethansulfonaten oder dgl. mit oder ohne Lösungsmittel bei 50 bis 150 °C vorgenommen. Geeignete Lösungsmittel sind Niederalkanole, Chloroform, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Diglyme, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Toluol, Benzol, Hexamethylphosphoramid und dgl. Die Reaktion kann mit einem Äquivalent Base, wie einem Alkalicarbonat oder -bicarbonat, oder mit einer katalytischen Menge Kupferpulver, falls Alkylhalogenide als Alkylierungsmittel angewendet werden, ausgeführt werden. Alternativ liefert eine Alkylierung des Natriumsalzes (gebildet mit Natriumhydrid) entweder der Aminogruppe einer 4-Aminophenylverbindung oder dem Anilidrest einer 4-(Acetylamino)-phenylverbindung das gewünschte Alkylierungsprodukt oder ein N-Acetylderivat davon. Andere 4-Aminophenylverbindungen, die in diesen Alkylierungsreaktionen oder in den nachfolgend beschriebenen Acylierungsreaktionen nützlich sind, sind z.B. 4-Aminobenzonitril, p-Toluidin und das Acetal von 4-Aminobenzyldehyd. In diesen Fällen wird das gewünschte Alkylierungsprodukt durch nachfolgende oxidative oder hydrolytische Transformation der Methyl-, Nitril- oder Acetalgruppe erhalten

Zwei Typen von Substitutionsreaktionen ergeben gleichfalls die 4-(subst. Alkylamino)benzoatester, erstens die Umsetzung der Ester von 3,4-Didehydrobenzoesäure mit einem (subst. Alkyl)amin (oder seinem Alkalimetallsalz). Friedel-Crafts-Acylierung eines N-(subst.Alkyl)anilins oder N-Acyl-N-(subst. alkyl)anilins ergibt gewisse Zwischenprodukte hiefür Der erste Typ von Reaktion wird durch Behandlung eines 4-Halogenbenzoatesters, wie Phenyl-4-brombenzoat, mit dem Lithium-, Kalium- oder Natriumsalz eines Alkylamins, wie

16-Carboethoxyhexadecylamin in Diethylether oder einem anderen aprotischen Lösungsmittel, ausgeführt. Die zweite Methode umfaßt die Umsetzung von 16-Carboethoxyhexadecylanilin und dgl. oder seines N-Acetylderivats mit einem Carboalkoxychlorid und wasserfreiem Aluminiumchlorid in trockenem Diethylether, Halogenwasserstoff- oder Kohlenwasserstoffmedium.

Die 4-[(subst. Alkyl)amino]benzoesäuren können durch Hydrolyse der entsprechenden Ester oder Amide in siedendem wässerigem ethanolischem Alkali und anschließende Ansäuerung erhalten werden. Alternativ können diese Benzoesäuren in Form ihrer Alkalimetallsalze isoliert werden.

Die neuen Ester und Amide der Formel I-G können leicht durch Behandlung der Derivate der entsprechenden Carbonsäuren, wie das Säurehalogenid, das gemischte Säureanhydrid oder der aktivierte Ester oder das aktivierte Amid, mit dem entsprechenden Alkohol bzw. Amin hergestellt werden. Diese Reaktionen können in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 50 bis 150 °C innerhalb von 30 min bis 18 h oder mehr ausgeführt werden. Im Falle des Säurehalogenids und anderer säurebildender Acylierungsmittel wird die Reaktion in Gegenwart eines Säurefängers, wie Diisopropylethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Pyridin, Triethylamin, feingepulvertem Natriumcarbonat und dgl. ausgeführt. Eine Schutzgruppe am Aminostickstoff wird angewendet, um beste Ergebnisse zu erhalten. Die einfachste Schutzgruppe wird durch Protonisierung des Amins zur Verfügung gestellt, wobei ein Aniliniumsalz vor oder während der Bildung der acylierten Form der Carboxylgruppe entsteht. Durch Acylierung der Aminogruppe und mittels sorgfältig ausgewählter Acylgruppen, wie Carbobenzyloxy, Carbo-tert.butoxy und Trifluoracetyl, erhält man einen Schutz dieser Gruppen gegen Selbstacylierung während der Amidbildung. Diese Schutzgruppen werden dann durch katalytische Hydrierung, milde Säurebehandlung bzw. milde Alkalibehandlung entfernt. Andere N-Acylschutzgruppen, wie Acetyl und Succinoyl, können angewendet werden und diese werden durch übliche Methoden entfernt. Aktivierte Ester und Amide, die zur Synthetisierung der Ester und Amide gemäß der Erfindung nützlich sind,

sind jene, die Carboxymethyl-, 4-Nitrophenyl-, N-Oxysuccinimid- und 1-Imidazolylgruppen u.dgl. Gruppen enthalten. In bestimmten Fällen liefert die Behandlung der Säuren mit einem Überschuß eines entsprechenden hydroxyhältigen Substrates in Gegenwart einer Lewis-Säure oder Mineralsäure, wie Bortrifluorid, Schwefelsäure oder Chlorwasserstoffsäure, die entsprechenden Ester. Übliche Ester, wie die Methyl- und Ethylester, sind genügend reaktiv, um die Amide der 4-[(subst.-Alkyl)-amino]-benzoesäuren und hoch reaktiver Aminsubstrate, wie Hydroxylamin, Hydrazine und bestimmte Alkylprimäramine zu bilden. Um die Amide von gewissen Arten von Substraten zu bilden, ist es notwendig, zuerst die Alkalisalze oder die Salze starker organischer Basen dieser Substrate vor der Umsetzung derselben mit den verschiedenen vorerwähnten Acylierungsformen der 4-[(subst.-Alkyl)-amino]-phenylverbindungen zu bilden. Beispielsweise sind Aminoalkancarbon- und Aminoalkansulfonsäuren zwitterionisch und müssen in ihre Salze, zweckmäßigerweise in situ, umgewandelt werden. Sie können auch in Form ihrer Ester benutzt und dann nach der Amidbildung hydrolysiert werden. Bestimmte Substrate, die, ähnlich den Carboxamiden, neutral oder, ähnlich den Alkan- oder Arensulfonamiden, schwach sauer sind, werden in acylierbare Natriumsalze durch Umsetzung mit Natriumhydrid oder anderen basischen Reagentien umgewandelt.

Die Carboxaldehyde können nach verschiedenen Methoden hergestellt werden; zu diesen gehört die Alkylierung des entsprechenden Acetals nach den oben angegebenen Methoden und anschließende Hydrolyse des entstehenden 4-(subst.Amino)-phenylacetals zum Aldehyd. Aldehyde können auch durch Reduktion der entsprechenden Nitrile hergestellt werden. Beispielsweise wird die Behandlung von 4-(16-Carboxyhexadecylamino)-benzonitril zweckmäßigerweise mit Diisobutylaluminiumhydrid ausgeführt.

Verbindungen der Formel I-H

Viele der polyfluorierten Alkylhalogenide, die als Zwischenprodukte für die Synthese der neuen 4-(Polyfluoralkylamino)-phenylverbindungen notwendig sind, werden aus den entsprechenden Hydroxysäuren hergestellt; beispielsweise liefert die Umsetzung von 16-Hydroxyhexadecansäure mit Bromwasserstoff

und anschließend mit Schwefeltetrafluorid 15-(Trifluormethyl)-pentadecylbromid. Bestimmte der polyfluorierten Alkylhalogenide oder -methansulfonate werden aus den entsprechenden Alkoholen hergestellt, die wieder aus den entsprechenden polyfluorierten Carbonsäuren erhältlich sind; beispielsweise liefert die Reuktion von 11-(Pentafluorethyl)-undecansäure mit Diboran oder einem Metallhydrid 11-(Pentafluorethyl)-undecanol, das dann in 11-(Pentafluorethyl)-undecylbromid durch Umsetzung mit Bromwasserstoff oder alternativ zu 1-(Methansulfonyloxy)-11-(pentafluorethyl)-undecan durch Umsetzung mit Methansulfonylchlorid umgewandelt werden kann. Andere polyfluorierte Alkylhalogenide werden durch Umsetzung von Schwefeltetrafluorid mit Ketonen hergestellt; beispielsweise liefert die Umsetzung von 17-Brom-11-oxoheptadecansäure (erhältlich durch die peroxydkatalysierte Addition von Bromwasserstoff an 11-Oxo-16-heptadecensäure) mit Schwefeltetrafluorid 16-(Trifluormethyl)-11,11-difluorhexadecylbromid. In ähnlicher Weise liefert 15-Brom-2-pentadecanon (erhältlich durch Alkylierung von 14-Brom-tetradecanoylchlorid mit Dimethylcadmium) 14,14-Difluorpentadecylbromid.

Viele der neuen 4-(Polyfluoralkylamino)-phenylverbindungen der Formel I-H können durch Umsetzung der entsprechenden 4-Aminophenylverbindung mit einem geeigneten Alkylierungsmittel, wie einem Alkylhalogenid, -sulfat, -tosylat oder -trifluormethansulfonat mit oder ohne Lösungsmittel bei 30° C bis 150° C, hergestellt werden. Entsprechende 4-Aminophenylverbindungen sind z.B. Ethyl-4-aminobenzoat, 2,3-Dihydroxypropyl-4-aminobenzoat, Phenyl-4-aminobenzoat, 1-(4-Aminobenzoyl)-pyrrolidin und Ethyl-4-(4-aminophenyl)-butyrat. Geeignete Lösungsmittel sind Niederalkanole, N,N-Dimethoxyethan, Acetonitril, Toluol, Benzol, Hexamethylphosphoramid u.dgl. . Die Umsetzung kann mit zwei Äquivalenten der 4-Aminophenylverbindung oder mit einem Äquivalent der Verbindung plus einem Äquivalent einer Base, wie einem Alkalicarbonat oder -bicarbonat, oder einer nichtreaktiven organischen Base, wie Diisopropylethylamin, oder alternativ mit einer katalytischen Menge von Kupferpulver, falls ein Alkylhalogenid als Alkylierungsmittel verwendet wird, ausgeführt werden. In ähnlicher Weise liefert die Alkylierung

des Natriumsalzes (mit Natriumhydrid gebildet) entweder der Aminogruppe einer 4-Aminophenylverbindung oder des Anilidrestes einer 4-(Acetylamino)-phenylverbindung die neuen 4-(Polyfluoralkylamino)-phenylverbindungen oder ein N-Acetylderivat davon. Die Entfernung der N-Acetylgruppe durch übliche hydrolytische Methoden liefert die gewünschten 4-(Polyfluoralkylamino)-phenylverbindungen.

Alternative Methoden zur Herstellung von diesen Verbindungen sind die reduktive Alkylierung einer 4-Aminophenylverbindung, die in situ durch Reduktion eines 4-Aminophenylprecursors, wie einer 4-Nitrophenylverbindung u.dgl., oder durch eine Metallhydridreduktion einer 4-(Acylamino)-phenylverbindung gebildet werden kann. Beispielsweise werden 15-(Trifluormethyl)-pentadecanal oder ein anderes Carbonylalkan und 4-Aminobenzoesäure unter 1 - 10 atm Wasserstoff reduziert, wobei ein aktivierter Metallkatalysator verwendet wird, oder es erfolgt die Reduktion mit einem Metallhydrid, wie Natriumborhydrid, wobei 4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino]benzoesäure u.dgl. gebildet wird. Die Diboranreduktion von 4-(Polyfluoralkanoylamino)-phenylverbindungen, wie Ethyl-4-[15-(trifluormethyl)-pentadecanoylamino]-benzoat, bei Zimmertemperatur oder bei höheren Temperaturen während 1 - 6 h ergibt die entsprechenden 4-(Polyfluoralkylamino)-phenylverbindungen, wie Ethyl-4-15-(trifluormethyl)-pentadecylaminobenzoat. Die 4-(Polyfluoralkanoylamino)-phenylverbindungen, die bei diesen Reduktionen verwendet werden, werden durch Acylierung der entsprechenden 4-Aminophenylverbindungen mit geeigneten Acylierungsmitteln, wie Polyfluoralkanoylhalogeniden, hergestellt. Zur Herstellung der 4-(Polyfluoralkylamino)-phenylalken- und -alkinsäuren ist es vorteilhaft, das entsprechende Polyfluoralkylchlorimid aus den 4-(Polyfluoralkanoylamino)-phenylverbindungen unter Verwendung von Phosphoroxychlorid und Base zu bilden und dann den Polyfluoralkylchlorimidrest mit Natriumborhydrid in eine Polyfluoralkylaminogruppe umzuwandeln.

Eine Methode, die für die Einführung der Polyfluoralkylaminogruppe in aromatische Verbindungen nützlich ist, ist die nukleophile aromatische Substitution. Ein Beispiel für diese Methode ist die Umsetzung von 15-(Trifluormethyl)-pentadecylamin

(oder eines Anions, das sich davon durch Behandlung mit einer starken Base ableitet) mit Ethyl-4-fluorbenzoat, wobei Ethyl-4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoat erhalten wird. In bestimmten Fällen kann ein Amin, wie 15-(Trifluormethyl)-pentadecylamin, mit einem Benzyn, wie einem solchen, das sich vom Ethyl-4-brombenzoat ableitet, durch Behandlung mit Natriumamid unter Bildung der 4-(Polyfluoralkylamino)-phenylverbindung, in diesem Fall Ethyl-4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoat, umgesetzt werden.

Die 4-(Polyfluoralkylamino)-benzoe-, -benzoylalkan- und -phenylalkansäuren werden oft aus den entsprechenden p-Aminobenzoe-,-benzoylalkan- und-phenylalkansäuren nach einer Reaktionsfolge hergestellt, welche die Veresterung der Aminosäure mit Ethanol in Gegenwart von Bortrifluoridetherat und die anschließende Alkylierung der Aminofunktion nach den obigen Methoden umfaßt. Die freien Säuren werden dann durch Hydrolyse des Esters mit wässerigem alkoholischen Natriumhydroxid bei 80° C während 2 - 10 h und anschließende Ansäuerung freigesetzt. Die nach dieser Verfahrensweise erhaltenen Säuren können in die entsprechenden metallischen kationischen Salze umgewandelt werden. Beispielsweise kann das Natriumsalz durch Umsetzung der Säure mit Natriumhydroxid in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser hergestellt werden.

Alternativ können die Säuren der Formel I-H durch Hydrolyse der entsprechenden Nitrile oder verschiedener Amide, Imidate oder Oxazoline hergestellt werden. Der Carbonsäurerest kann auch durch Oxydation der entsprechenden Aldehyde, Acetophenone, Benzylalkohole oder Toluole, meist unter Anwendung einer Aminschutzgruppe, wie Trifluoracetyl oder tert.Butyloxycarbonyl, erzeugt werden.

Die Carboxylaldehyde können nach verschiedenen Methoden hergestellt werden, zu welchen die Alkylierung des entsprechenden Acetals nach den obigen Methoden und anschließende Hydrolyse des 4-(Polyfluoralkylamino)-phenylacetals zum gewünschten Aldehyd gehört. Aldehyde können auch durch Reduktion der entsprechenden Nitrile erhalten werden. Beispielsweise liefert die Behandlung von 4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzonitril mit Stannichlorid und wasserfreiem Chlorwasserstoff-

gas und anschließende Hydrolyse in heißem Wasser 4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzaldehyd. Diese Reduktionen werden zweckmäßigerweise auch mit Hydriden, wie Diisobutylaluminiumhydrid, ausgeführt.

Die neuen Ester und Amide der Formel I-H können bequem durch Behandlung eines Derivats der entsprechenden Carbonsäure, wie dem Säurehalogenid, gemischten Säureanhydrid oder einem aktivierten Ester oder aktivierten Amid, mit dem entsprechenden Alkohol bzw. Amin hergestellt werden. Diese Reaktionen können in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 50 - 125° C während 30 min bis 18 h oder mehr ausgeführt werden. Im Falle des Säurehalogenids und anderer säurebildender Acylierungsmittel wird die Reaktion in Gegenwart eines Säurefängers wie Diisopropylethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Pyridin, Triethylamin, fein gepulvertem Natriumcarbonat u.dgl., ausgeführt. Eine Schutzgruppe am Aminostickstoff wird zur Erzielung bester Ergebnisse angewendet. Die einfachste Schutzgruppe wird durch Protonisierung des Amins geliefert, wobei vor oder während der Bildung der acylierten Form der Carboxylgruppe ein Aniliniumsalz entsteht. Die Acylierung der Aminogruppe mittels sorgfältig ausgewählter Acylgruppen, wie Carbobenzyloxy, Carbo-tert.butoxy und Trifluoracetyl, ergibt einen Schutz dieser Gruppe gegen Selbstacylierung während der Amid- oder Esterbildung. Diese Schutzgruppen werden dann durch katalytische Hydr milde Säurebehandlung bzw. milde Alkalibehandlung entfernt. Ande N-Acylschutzgruppen, wie Acetyl und Succinoyl, können verwendet werden und diese werden durch übliche Methoden entfernt. Aktivierte Ester und Amide, die zur Synthese der Ester und Amide gemäß der Erfindung nützlich sind, sind solche, die Carboxymethy 4-Nitrophenyl-, N-Oxysuccinimid- und 1-Imidazolylgruppen u.dgl. enthalten. In gewissen Fällen liefert die Behandlung der Säuren mit einem Überschuß an entsprechendem hydroxyhältigen Substrat in Gegenwart einer Lewis-Säure oder Mineralsäure, wie Bortrifluorid, Schwefelsäure oder Chlorwasserstoffsäure, die entsprechenden Ester. Übliche Ester, wie die Methyl- und Ethylester, sind ausreichend reaktiv, um die Amide der 4-(Polyfluor-

alkylamino)-benzoesäuren und hoch reaktiver Aminsubstrate, wie Hydroxylamin, Hydrazine und gewisse Alkylprimäramine, zu bilden. Mit bestimmten Arten von Substraten ist es zur Bildung von Amiden notwendig, zuerst das Alkalimetallsalz oder das Salz einer starken organischen Base dieser Substrate zu bilden, bevor die Umsetzung derselben mit den verschiedenen vorerwähnten Acylierungsformen der 4-(Polyfluoralkylamino)-benzoesäuren erfolgt. Zum Beispiel sind die Aminoalkancarbon- und Aminoalkansulfonsäuren zwitterionisch und müssen in ihre Salze, vorzugsweise in situ, umgewandelt werden. Sie können auch in Form ihrer Ester verwendet werden und werden nach der Amidbildung hydrolysiert. Bestimmte Substrate, die, ähnlich den Carboxamiden, neutral sind oder die, ähnlich den Alkan- oder Arensulfonamiden, schwach sauer sind, werden durch Umsetzung mit Natriumhydrid oder anderen basischen Reagentien in reaktive Natriumsalze umgewandelt.

Die α-substituierten 4-(Polyfluoralkylamino)-acetophenone gemäß der Erfindung werden durch Umsetzung eines Derivats der entsprechenden Benzoesäure, wie 4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoylchloridhydrochlorid, mit zwei oder mehr Äquivalenten des reaktiven Salzes einer sauren Methylenverbindung, z.B. dem Natriumsalz von Diethylmalonat, hergestellt. Andere Benzoesäurederivate sind ebenfalls für diese Reaktion geeignet, wie 4-[N-Trifluoracetyl-(polyfluoralkyl)-amino]-benzoylchlorid, ein 4-[N-Trifluoracetyl-(polyfluoralkyl)-amino]-benzoylchlorid, ein 4-[N-tert.Butyloxycarbonyl-(polyfluoralkyl)-amino]benzoylchlorid oder ein Methyl-4-(polyfluoralkylamino)-benzoatester. In einigen Fällen ist die Endstufe bei der Herstellung der α-substituierten 4-(Polyfluoralkylamino)-acetophenone die Entfernung der Stickstoffschutzgruppe. In anderen Fällen führt die Hydrolyse einer oder mehrerer der Estergruppen im Acylierungsprodukt zu einer instabilen Polycarbonsäure, die einer Decarboxylierung unterliegt und die Herstellung anderer Acetophenonderivate erlaubt. Zum Beispiel ergibt die Umsetzung von tert.Butylethyl-4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoylmalonat mit Trifluoressigsäure Ethyl-4-[15-(trifluor-

methyl)-pentadecylamino]-benzoylacetat. In anderen Fällen ermöglicht die Hydrolyse einer oder mehrerer der Estergruppen die Herstellung der entsprechenden Säurederivate. Beispielsweise liefert die Hydrolyse von Ethyl-4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoylacetat 4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoylessigsäure.

Eine alternative Verfahrensweise zur Herstellung bestimmter α-substituierter 4-(Polyfluoralkylamino)-acetophenone ist die Alkylierung des entsprechenden 4-Aminoacetophenons nach den obigen Methoden. Zum Beispiel ergibt die Alkylierung von Methyl-3-(4-aminobenzoyl)-propionat mit 15-(Trifluormethyl)-bromid Methyl-3-{4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoyl}-propionat. Die verwandten Carbonsäuren sind dann durch Hydrolyse erhältlich. Bestimmte dieser Säuren sind insbesondere für die Herstellung von [4-(Polyfluoralkylamino)-phenyl]-alkansäuren durch Reduktion nützlich. Beispielsweise ergibt die Clemmensen-oder Wolff-Kishner-Reduktion von 3,4-[15-Trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoylpropionsäure 4,4-[15-Trifluormethyl)-pentadecylamino]-phenyl-buttersäure.

Die [4-(Polyfluoralkylamino)-phenyl]-alkensäuren können durch Kondensation der entsprechenden Aldehyde oder durch Dehydratation der entsprechenden subst. Phenylhydroxylalkansäuren hergestellt werden. Beispielsweise wird Ethyl-5-{4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino)-phenyl}-2,4-pentadienoat durch die Wittig-Reaktion von 4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzaldehyd mit dem Wittig-Reagens Triethyl-4-phosphoncrotonat erhalten. Alternativ werden diese Alkensäuren durch Erhitzen von 4-[N-Polyfluoralkyl-N-(methyl oder acetyl)-amino]-benzaldehyden mit dem Natriumsalz des Carbanions von Ethylacetat oder mit einem Gemisch aus Ethylacetat, Essigsäureanhydrid und Kaliumacetat erhalten. Die zweite Methode wird durch Dehydratation von Ethyl-3-{4-[15-trifluormethyl)-pentadecylamino]-phenyl}-3-hydroxy-propionat veranschaulicht, das Ethyl-4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]cinnamat liefert.

Die acetylenischen Analoga werden durch Dehydrobromierung

der seitenketten-vic. dibromierten Alkansäure hergestellt; beispielsweise liefert die Dehydrobromierung von Ethyl-3-{4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-phenyl}-2,3-dibrompropionat, dessen Isomeren oder N-Acylanaloga Ethyl-3-4-[15-trifluormethyl)-pentadecylamino]-propiolat. Die acetylenischen Säuren werden auch aus (4-Polyfluoralkylamino)-phenylacetylenmethyl-salzen durch Carboxylierung mit Kohlendioxid erhalten. Die 4-(Polyfluoralkylamino)-phenylacetylene werden auch zur N-Acylierung mit tert.Butylazidoformat verwendet und anschließende Umwandlung in das Lithiumacetylidsalz und nachfolgende Reaktion des Lithiumsalzes mit Bortrifluoridetherat in Tetrahydrofuran bei -20° C zur Bildung von tris-[4-(Polyfluoralkylamino)-phenylethinyl]boranen. Die Tetrahydrofuranlösung des Borans wird wieder mit Ethyldiazoacetat und anschließend mit Wasser umgesetzt, wobei Ethyl-4-[3-(polyfluoralkylamino)-phenyl]-butinoat erhalten wird.

Die 4-(Polyfluoralkylamino)-phenylalkansäuren, -amide oder -ester werden auch durch katalytische Reduktion bei 1 - 10 atm Wasserstoffdruck aus den entsprechenden Alken- oder Alkinsäurederivaten erhalten.

Die 4-(Polyfluoralkylamino)-phenylalkensäuren und deren Derivate werden durch Friedel-Crafts-Acylierung der N-Acyl-N-alkylaniline mit dem entsprechenden Dicarbonsäureanhydrid oder-halbsäurechlorid hergestellt. Die 4-(Polyfluoralkylamino)-benzoylalkansäuren oder Ester, die durch diese und durch andere Synthesen erhalten werden, können in die 4-(Polyfluoralkylamino)-phenylalkansäuren durch Reduktion mit

(a) Hydrazin und Alkali in Diethylenglycol bei 140° C während 3 h,

(b) Zinkamalgam und ethanolischer Salzsäure bei 60° C während 5 h,

(c) roten Phosphor und Jodwasserstoffsäure, oder

(d) Ketalisierung mit 1,2-Ethandithiol und anschließende Entschwefelung mit Raneynickel umgewandelt werden.

Die Amide der 4-(Polyfluoralkylamino)-phenylalkansäuren werden durch Erhitzen der entsprechenden 4-(Polyfluoralkylamino)-phenylalkylketone mit wässerigem alkoholischen Ammoniumpolysulfid und anschließende Hydrolyse unter Bildung der Säuren mit der gleichen Zahl von Kohlenstoffatomen wie das Keton hergestellt.

Diese Säuren werden auch durch Umsetzung von 4-(N-tert.Butyloxycarbonyl-N-polyfluoralkylamino)-phenylmagnesiumhalogeniden mit 2-(3-Halopropyl)-2-oxazolinen und anschließende milde saure Entfernung der 2-Oxazolinyl- und tert.Butoxycarbonyl-Schutzgruppen hergestellt. In ähnlicher Weise kann das obige Grignard-Reagens mit 3-Bromtriethylorthopropionat in Gegenwart von Dilithiumtetrachlorcuprat umgesetzt werden, wobei nach Entfernung der Schutzgruppen von den Amino- und Carboxylgruppen die gewünschten Säuren erhalten werden.

Bestimmte Derivate $(-\overset{R}{\underset{|}{N}}-)$ des Aminobenzoylstickstoffatoms sind nützlich für die Gewinnung größerer Löslichkeit, erhöhter gleichmäßiger und zuverlässiger Intestinalabsorption und für einen gewissen Grad an Modifikation der pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen. Einige dieser Derivate können in die entsprechenden N-H-Formen durch die Acidität des Magens oder durch die Alkalinität des Dünndarms umgewandelt werden. Andere werden durch Stoffwechselprozesse umgewandelt. Die Methyl- und Carboxymethylderivate u.dgl. werden durch Alkylierung, reduktive Alkylierung und Acylaminoreduktionsmethoden, wie sie oben angegeben sind, hergestellt. Derivate, wie die Acetyl- und Succinylverbindungen, können unter Verwendung von Acetylchlorid, Acetanhydrid, Bernsteinsäureanhydrid usw. in Gegenwart von Pyridin, Triethylamin od.dgl. bei Temperaturen hergestellt werden, die mäßig genug sind, um eine Acylierung des Amidrestes zu vermeiden. Die 1-(Natriumsulfo)-alkylderivate werden durch Umsetzung der 4-(subst. Amino)phenylverbindung mit Natriumbisulfit und einem aliphatischen Aldehyd, einem Polyhydroxyaldehyd, wie Glycerinaldehyd oder Glucose, oder Zimtaldehyd in einem gemischt organisch wässerigen Medium erhalten. Im Falle des Zimtaldehyds entsteht das Disulfonatsalz durch Addition des Bisulfits an die Kohlenstoff-Stickstoff-[C=N] Doppelbindung des Anilzwischenproduktes sowie an die C-C-Doppelbindung des Zimtaldehyds selbst.

Die neuen Verbindungen gemäß der Erfindung sind nicht nur starke hypolipidämische Mittel, sondern sie verhindern oder verringern auch die Bildung oder die Vergrößerung arterieller Ablagerungen in Säugetieren, wenn sie in Mengen verabreicht werden, die im Bereich von etwa 1 mg bis etwa 250 mg je kg Körpergewicht und

Tag liegen. Eine bevorzugte Dosierungsweise für die Erzielung optimaler Ergebnisse beträgt etwa 5 mg bis etwa 100 mg je kg Körpergewicht je Tag und es werden solche Dosierungseinheiten angewendet, daß insgesamt etwa 0,35 g bis etwa 7,0 g der Aktivverbindung für einen Patienten von etwa 70 kg Körpergewicht in einem Zeitraum von 24 h verabreicht werden. Diese Dosierungsweise kann zur Erzielung optimaler therapeutischer Resultate abgestimmt werden. Beispielsweise können mehrere Teildosen täglich verabreicht werden oder die Dosis kann proportional verringert werden, wenn dies durch die kritische Lage der therapeutischen Situation angezeigt ist. Ein entscheidender praktischer Vorteil der vorliegenden Erfindung besteht darin, daß die Aktivverbindung in einer üblichen Weise auf dem oralen Wege verabreicht werden kann. Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen üben einen viel stärkeren hypocholesterämischen und antiatherosklerotischen Effekt aus als die vorerwähnten Zusätze und synthetischen Medikamente. Es ist nicht bekannt, wie diese neuen Verbindungen im Blutserum wirken und es gibt auch keine Theorie darüber, warum diese Verbindungen so vorteilhaft wirken. Es ist nicht beabsichtigt, die vorliegende Erfindung auf irgendeinen speziellen Wirkungsmechanismus bezüglich der Erniedrigung von Serumlipiden oder zur Besserung von Atherosklerose zu beschränken oder lediglich auf Verbindungen einzuschränken, die nur nach einem Mechanismus arbeiten.

Die gemäß der Erfindung erhältlichen Aktivverbindungen können oral verabreicht werden, beispielsweise mit einem inerten Verdünnungsmittel oder mit einem assimilierbaren genießbaren Träger, oder sie können in Hart- oder Weichgelatinekapseln eingeschlossen, zu Tabletten verpreßt oder unmittelbar den Nahrungsstoffen der Diät einverleibt werden. Für orale therapeutische Verabreichung können die Aktivverbindungen mit Exzipientien einverleibt und in Form von Schluck- bzw. Kautabletten, Lutschtabletten, Pillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirupen, Oblaten, Plätzchen und dgl. verwendet werden. Solche Zusammensetzungen und Präparate sollen wenigstens 0,1 % Aktivverbindung enthalten. Der Prozentsatz der Zusammensetzungen und Präparate kann variieren und kann zweckmäßigerweise zwischen etwa 2 und etwa 60 Gew.-% der Einheit betragen. Die Menge an Aktivbestandteil in solchen

therapeutisch verwendbaren Zusammensetzungen ist eine solche, daß eine geeignete Dosierung erzielt wird. Bevorzugte Zusammensetzungen oder Präparate gemäß der Erfindung werden so hergestel daß eine orale Dosierungseinheitsform zwischen etwa 50 und 250 m Aktivverbindung enthält.

Die Tabletten, Pillen, Kapseln u.dgl. können auch folgendes enthalten: Ein Bindemittel, wie Gummitraganth, Akazia, Maisstärke oder Gelatine; Exzipientien, wie Dicalciumphosphat, ein Sprengmittel, wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Alginsäure u.dgl. ein Schmiermittel, wie Magnesiumstearat; und einen Süßstoff, wie Saccharose, Lactose oder Saccharin, oder einen Geschmacksstoff, wie Pfefferminz, Wintergrünöl oder Kirscharoma. Falls die Dosierungseinheit in Form einer Kapsel vorliegt, kann sie zusätzlich zu den Materialien des obigen Typs einen flüssigen Träger enthalten. Verschiedene andere Materialien können als Überzüge vorliegen oder um die physikalische Form der Dosierungseinheit in anderer Weise zu modifizieren. Beispielsweise können Tabletten, Pillen oder Kapseln mit Schellack, Zucker oder beiden überzogen sein. Ein Sirup oder Elexier kann die Aktivverbindung, Saccharos als Süßstoff, Methyl- und Propylparabene als Schutzstoffe, einen Farbstoff und einen Geschmacksstoff, wie Kirsch- oder Orangenaroma, enthalten. Irgendein bei der Herstellung von Dosierungseinheitsformen verwendetes Material soll pharmazeutisch rein und in den angewendeten Mengen im wesentlichen nicht-toxisch sein. Außerdem können die Aktivbestandteile Präparaten und Ansätzen mit verzögerter Freisetzung einverleibt werden.

Die Aktivbestandteile der durch die vorliegende Erfindung zur Verfügung gestellten therapeutischen Zusammensetzungen werden unter den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I und den therapeutisch verwendbaren Säureadditions- und kationischen Salzen davon sowie deren Mischungen ausgewählt.

Die vorliegende Erfindung sieht auch ein Verfahren zur Induktion der Rückbildung atherosklerotischer Läsionsentwicklung bei Säugetieren, wobei dem Säugetier eine wirksame läsionsregressive Menge einer Verbindung der Formel I, wie sie oben definiert ist, oder eines pharmazeutisch verwendbaren Säure-

additions- oder kationischen Salzes davon bzw. deren Mischungen verabreicht wird.

Erfindungsgemäß ist auch ein Verfahren zur Hemmung der Entwicklung atherosklerotischer Schäden bei Säugetieren vorgesehen, wobei dem Säugetier eine wirksame, die Schadenentwicklung hemmende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I, wie oben definiert, oder ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditions- oder kationisches Salz davon oder deren Mischungen= verabreicht wird.

Die Erfindung wird im Zusammenhang mit den folgenden speziellen Beispielen noch näher beschrieben.

Ausführungsbeispiele:

B e i s p i e l 1: Herstellung von p-[(Cyclohexylmethyl)-amino]benzoesäure.

Eine Lösung von 6 g Cyclohexylmethylbromid und 11,19 g Ethyl-p-aminobenzoat in 30 ml Hexamethylphosphoramid wird in einem Ölbad 20 h erhitzt. Man gießt die Lösung in eiskaltes Wasser und extrahiert mehrmals mit Diethylether. Die vereinigten Etherextrakte werden mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, wobei Ethyl-p-cyclohexylmethylaminobenzoat als Öl erhalten wird.

Das Öl wird in 250 ml Ethanol:Wasser (9 : 10), enthaltend 9 g Kaliumhydroxid, gelöst und die entstehende Lösung wird bei der Rückflußtemperatur 3 h gerührt. Nach Abkühlen wird die Mischung mit konz. Salzsäure angesäuert, mit Wasser verdünnt und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wäscht man mit Wasser, trocknet mit wasserfreiem Magnesiumsulfat und dampft zur Trockne unter vermindertem Druck ein, wobei man p-[(Cyclohexylmethyl)amino]benzoesäure erhält.

B e i s p i e l e 2 - 108:

Durch Behandlung der in der nachstehenden Tabelle I angegebenen Halogenidausgangsmaterialien mit Ethyl-p-aminobenzoat und anschließende Verseifung gemäß Beispiel 1 erhält man die in der Tabelle I angegebenen entsprechenden p-substituierten Aminobenzoesäuren.

Tabelle I:

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
2	1-iodomethyl-2-methyl cyclopentane Chem. Abst. 67,9041y	p-[(2-methylcyclopenthyl) methylamino]benzoic acid.
3	α-bromomethyl cyclopentane Chem. Abst. 66, 18472c	p-[(cyclopentyl)methylamino] benzoic acid
4	1-bromomethyl-4-methylcyclohexane Chem. Abst. 70,2934b	p-[(4methylcyclohexyl)methylamino]-benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
5	1-chloromethyl-2-methyl-cyclohexane Chem. Abst. 68,88671h	p-[(2-methylcyclo-hexyl)methylamino]ben-zoic acid
6	1-(1,2-dimethylcyclo-hexyl)-2-chloropropane Chem. Abst. 73,14272j	p-[1-(1,2-dimethyl-cyclohexyl)-2-propyl amino]benzoic acid
7	1-(1,3-dimethylcyclo-hexyl)-2-chloropropane Chem. Abst. 73,14272j	p-[1,3-dimethyl-cyclohexyl)-2-propyl-amino]benzoic acid
8	1-(1,4-dimethylcyclo-hexyl)-2-chloropropane Chem. Abst. 73,14171j	p-[1-(1,4-dimethyl-cyclohexyl)-2-propyl-amino[benzoic acid
9	α-bromomethyl cyclo-heptane Chem. Abst. 51,1049e	p-(cycloheptylmethyl-amino)benzoic acid
10	α-bromomethylcyclo-octane chem. Abst. 68,104595t	p-(cyclooctylmethyl-amino)benzoic acid
11	α-chloroethylcyclo-pentane Chem. Abst. 72,110862b	p-(1-cyclopentylethyl-amino)benzoic acid
12	1-bromo-2-cyclo-pentylbutane	p-(2-cyclopentylbutyl-amino)benzoic acid
13	1-bromo-2-cyclo-pentylhexane Ref. A	p-(2-cyclopentylhexyl-amino)benzoic acid
14	2-chloroethylcyclo-hexane Chem. Abst. 68,86671h	p-(2-cyclohexylethyl-amino)benzoic acid
15	1-(2-bromoethyl)-1-ethylcyclohexane Chem. Abst. 70,57233c	p-[2-1-(ethylcyclo-hexyl)ethylamino] benzoic acid
16	1-bromo-2-(3-methyl-cyclohexyl)butane	p-[2-(3-methylcyclo-hexyl)butylamino] benzoic acid
17	1-bromo-2-cyclohexyl-pentane Ref. A	p-[(2-cyclohexyl)pen-tylamino]benzoic acid
18	1-bromo-2-cyclohexyl-butane Ref. A	p-[(2-cyclohexyl)-butylamino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
19	1-bromo-2-cyclohexyl-propane Ref. A	p-[(2-cyclohexyl)propylamino]benzoic acid
20	1-(2-chloroethyl)-2,3-dimethylcyclohexane Chem. Abst. 69,56053n	p-[2-(2,3-dimethylcyclohexyl)ethylamino]-benzoic acid
21	1-(2-chloroethyl)-3,5-dimethylcyclohexane Chem. Abst. 69,56053n	p-[2-(3,5-dimethylcyclohexyl)ethylamino]-benzoic acid
22	2-(2-chloroethyl)-1,4-dimethylcyclohexane Chem. Abst. 69,56053n	p-[2-(2,5-dimethylcyclohexyl)ethylamino]-benzoic acid
23	1-(2-chloroethyl)-2-ethylcyclohexane Chem. Abst. 69,56053n	p-[2-(2-ethylcyclohexyl)ethylamino]-benzoic acid
24	1-(2-chloropropyl)-3-methylcyclohexane Chem. Abst. 67,53405a	p-[1-(3-methylcyclohexyl)-2-propylamino]-benzoic acid
25	1-(2-bromoethyl)-1-methylcyclohexane Chem. Abst. 72,132133s	p-[2-(1-methylcyclohexyl)ethylamino]-benzoic acid
26	1-(2-chloroethyl)-2-methylcyclohexane Chem. Abst. 69,56053n	p-[2-(2-methylcyclohexyl)ethylamino]-benzoic acid
27	1-(2-chloroethyl)-3-methylcyclohexane Chem. Abst. 69,56053n	p-[2-(3-methylcyclohexyl)ethylamino]-benzoic acid
28	1-(2-chloroethyl)-4-methylcyclohexane Chem. Abst. 69,56053n	p-[2-(4-methylcyclohexyl)ethylamino]-benzoic acid
29	2-bromomethylcycloheptane Ref.A	p-(cycloheptylmethylamino)benzoic acid
30	3-bromopropylcyclobutane Ref. A	p-(3-cyclobutyl)propylamino)benzoic acid
31	3-bromopropylcyclopentane Chem. Abst. 75,15138f	p-(3-cyclopentyl)propylaminobenzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
32	3-bromopropylcyclohexane Ref. A	p-(3-cyclohexyl)propylamino)benzoic acid
33	1-(3-chloropropyl)-3-ethylcyclohexane Chem. Abst. 68,12589w	p-[3-(3-ethylcyclohexyl)propylamino]-benzoic acid
34	1-(3-bromopropyl)-3-methylcyclohexane Chem. Abst. 75,151387f	p-[3-(3-methylcyclohexyl)propylamino]-benzoic acid
35	1-(3-bromopropyl)-4-methylcyclohexane Chem. Abst. 75,151387f	p-[3-(4-methylcyclohexyl)propylamino]-benzoic acid
36	1-bromo-3-cyclohexylpentane Ref. A	p-[(3-cyclohexyl)pentylamino]benzoic acid
37	(2-bromomethyl)butylcyclohexane Ref. A	p-[(3-cyclohexyl-2-ethyl)propylamino] benzoic acid
38	1-bromo-2-methyl-3-(3-ethylcyclohexyl)-propane Chem. Abst. 68,12529w	p-[3-(3-ethylcyclohexyl)-2-methylpropylamino] benzoic acid
39	4-bromobutylcyclopentane Chem. Abst. 69,18646z	p-(4-cyclopentylbutylamino)benzoic acid
40	4-chlorobutylcyclohexane Ref. A	p-(4-cyclohexylbutylamino)benzoic acid
41	5-bromo-2-cyclohexylpentane Ref. A	p-(4-cyclohexylpentylamino)benzoic acid
42	1-bromo-4-cyclohexylhexane Ref. A Chem. Abst. 70,P87143r	p-(4-cyclohexylhexylamino)benzoic acid
43	1-bromo-4-cyclohexyl-2-ethylbutane Ref. A	p-(4-cyclohexyl-2-ethylbutylamino)benzoic acid
44	1-bromo-4-(3-methylcyclohexyl)butane Ref. A	p-[4-(3-methylcyclohexyl)butylamino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
45	1-chloro-4-(4-methylcyclohexyl)butane	p-[4-(4-methylcyclohexyl)butylamino]benzoic acid
46	1-chloro-4-(4-ethylcyclohexyl)butane Ref. A	p-[4-(4-ethylcyclohexyl)-butylamino]benzoic acid
47	1-(4-chlorobutyl)-2,3-dimethylcyclohexane Chem. Abst. 70,P87143r; Ref. A	p-[4-(2,3-dimethylcyclohexyl)butylamino]-benzoic acid
48	1-(4-chlorobutyl)-2,5-dimethylcyclohexane Ref. A	p-[4-(2,5-dimethylcyclohexyl)butylamino]-benzoic acid
49	1-(4-chlorobutyl)-4-methoxycyclohexane Ref. A	p-[4-(4-methoxylcyclohexyl)butylamino]-benzoic acid
50	1-(4-bromobutyl)-2-methoxycyclohexane Ref. A	p-[4-(2-methoxylcyclohexyl)butylamino]-benzoic acid
51	4-bromobutyl)-cycloheptane Ref. A	p-(4-cycloheptylbutylamino)benzoic acid
52	1-(4-chlorobutyl)-4-cyclohexylcyclohexane Ref. A	p-[4-(4-cyclohexyl)-cyclohexylbutylamino]-benzoic acid
53	2-(4-chlorobutyl)-decahydronapthylene Ref. A	p-[4-(2-decahydronaphthyl)butylamino]-benzoic acid
54	4-bromobutylcycloheptane Chem. Abst. 70,P87143r	p-(4-cycloheptylbutylamino) benzoic acid
55	4-chloropentylcyclopropane Chem. Abst. 69,105732t, 74,31488x	p-[5-(cyclopropyl)-2-pentylamino]benzoic acid
56	1-bromo-5-cyclobutylpentane Chem. Abst. 70,P87143r; Ref. A	p-[5-(cyclobutyl)pentylamino]benzoic acid
57	1-chloro-5-cyclopentylpentane Chem. Abst. 70,P87143r; Ref. A	p-[5-(cyclopentyl)pentylamino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
58	5-bromopentylcyclohexane Chem. Abst. 55,21016e	p-[5-(cyclohexyl)pentyl-amino]benzoic acid
59	5-chloropentylcyclo-heptane Chem. Abst. 70,P87143r; Ref. A	p-[5-(cyclopentyl)pentyl-amino]benzoic acid
60	6-chlorohexylcyclo-pentane Ref. A	p-[6-(cyclopentyl)hexyl-amino]benzoic acid
61	6-chlorohexylcyclo-heptane heptane . Chem. Abst. 70,P87143r	p-[6-(cycloheptyl)hexyl-amino]benzoic acid
62	1-chloro-7-cyclopentyl-heptane Chem. Abst. 75,P141605n	p-[7-(cyclopentyl)heptyl-amino]benzoic acid
63	8-chlorooctylcyclo-pentane Ref. A; Chem. Abst. 70,87143r	p-[8-(cyclopentyl)octyl-aminobenzoic acid
64	8-bromooctylcyclohexane	p-[8-(cyclohexyl)octyl-aminobenzoic acid
65	1-bromo-8-(3,3,5-tri-methyl-cyclohexyl)octane Chem. Abst. 75,P20026q	p-[8-(3,3,5-trimethyl-cyclohexyl)octylamino]-benzoic acid
66	9-bromononylcyclopentane Ref. A; Chem. Abst. 70,P87143r	p-[9-(cyclopentyl)nonyl-amino]benzoic acid
67	13-bromotridecylcyclo-pentane	p-[13-(cyclopentyl)tri-decylamino]benzoic acid
68	1-(2-chlorocyclopropyl)-pentane Chem. Abst. 75,49270a	p-[2-pentyl)cyclopropyl-amino]benzoic acid
69	1-bromocyclopropyl-pentane Chem. Abst. 75,76195n	p-[1-pentyl)cyclopropyl-amino]benzoic acid
70	1-(2-bromocyclopropyl) butane Chem. Abst. 74,123924b	p-[2-butylcyclopropyl)-amino]benzoic acid
71	bromocyclopentane Ref. A	p-cyclopentylamino-benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
72	1-chloro-1-propylcyclo-pentane Chem. Abst. 52, 8978a	p-(1-propylcyclopentyl-amino)benzoic acid
73	4-bromo-1,1-dimethyl cyclohexane Chem. Abst. 71,11242c	p-(4,4-dimethylcyclo-hexylamino)benzoic acid
74	1-chloro-4-propylcyclo-hexane Chem. Abst. 68,86671h; 75,128994t	p-(4-propylcyclohexyl-amino)benzoic acid
75	2-chloro-1-methylethyl-cyclohexane Chem. Abst. 70,P87143r; 75,128994t	p-[2(1-methylethyl)-cyclohexylamino]benzoic acid
76	4-(t-butyl)-1-chloro-1-methylcyclohexane Chem. Abst. 68, 113898w	p-[4-(t-butyl)-1-methyl-cyclohexylamino]-benzoic acid
77	bromocycloheptane Chem. Abst. 51,9505e; 67.9986s	p-cycloheptylamino-benzoic acid
78	bromocyclooctane Chem. Abst. 51,1049e;	p-cycloheptylamino-benzoic acid
79	bromocyclononane Chem. Abst. 54,4153f; 69,2306v	p-cyclononylamino-benzoic acid
80	bromocyclodecane Chem. Abst. 67,58849h; 69,2306c	p-cyclodecylamino-benzoic acid
81	bromocycloundecane Chem. Abst. 69,2306c	p-cycloundecylamino-benzoic acid
82	bromocyclododecane Chem. Abst. 54,4153f; 69,2306c	p-cyclododecylamino-benzoic acid
83	bromocyclotridecane Chem. Abst. 69,2306c	p-cyclotridecylamino-benzoic acid
84	bromocyclotetradecane Chem. Abst. 54,4153f; 54,16141i	p-cyclotetradecylamino-benzoic acid
85	bromocyclopentadecane Chem. Abst. 72,P100160g 69,2306c	p-cyclopentadecylamino-benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
86	bromocyclohexadecane Chem. Abst. 69,2306c	p-cyclohexadecylamino-benzoic acid
87	3-bromobicyclopentyl[3] Chem. Abst. 31, 7405; 35, 2864	p-(3-cyclopentyl)cyclo-pentylamino)benzoic acid
88	(3-bromocyclopentyl) cyclohexane Chem. Abst. 31,7405[4]	p-(3-cyclohexylcyclo-pentylamino)benzoic acid
89	3-bromo-3'-ethylbi-cyclopentyl Chem. Abst. 36, 48089	p-[3-(3-ethylcyclo-pentyl)cyclopentyl-amino] benzoic acid
90	2-bromo-1-cyclopentyl-cyclopentane Chem. Abst. 51, 5712f	p-[2-(cyclopentyl)cyclo-pentylamino]benzoic acid
91	1-chlorobicyclohexyl[1] Chem. Abst. 30, 3807[1]	p-[1-(cyclohexyl)cyclo hexylamino]benzoic acid
92	1-chlorobicyclopentyl Chem. Abst. 45, 6163b	p-[1-(cyclopentyl)cyclo-pentylamino]benzoic acid
93	2-iodomethyldecahydro-napthalene Chem. Abst. 41, 116b	p-[(2-decahydronaph-thyl)methylamino]benzoic acid
94	2-(2-iodoethyl)deca-hydronaphthalene Chem. Abst. 41, 116d	p-[2-(2-decahydronaph-thyl)ethylamino]benzoic acid
95	1-(4-bromobutyl)deca-hydronaphthalene Chem. Abst. 45, p175d	p-[4-(1-decahydronaph-thyl)butylamino]benzoic acid
96	1-bromo-1,1-dicyclo-pentylethane, Chem. Abst. 31, 5759[2]	p-[(1,1-dicyclopentyl) ethylamino]benzoic acid
97	1-bromo-4- -methyldeca-hydronaphthalene Chem. Abst. 53, 3265f	p-[1-(4 -methyldeca-hydronaphthyl)amino] benzoic acid
98	2-(bromomethyl)-1,3,3-trimethylcyclohexane[8] Chem. Abst. 28, 2343	p-[(1,3,3-trimethyl-cyclohexyl)methylamino]-benzoic acid
99	6-(3-bromobutyl)-1,5,5-trimethylcyclohexene Chem. Abst. 66, 2658g	p-[4-(2,6,6-trimethyl-2-cyclohexenyl)-2-butyl amino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
100	4-(3-chlorolpropyl)-cyclohexene Ref. A	p-[3-(3-cyclohexenyl)-propylamino]benzoic acid
101	3-(4-chlorobutyl)-cyclopentene Ref. A	p-[4-(3-cyclopentenyl)-butylamino]benzoic acid
104	3-(11-chloroundecyl)-cyclopentene Chem. Abst. 37, 3060f	p-[11-(3-cyclopentenyl)-undecylamino]benzoic acid
105	1-(13 chlorotridecyl-cyclopentene Chem. Abst. 37, 5031b	p-[13-(1-cyclopentyl) tridecylamino]benzoic acid
106	3-(13-chlorotridecyl)-cyclopentene Chem. Abst. 51, 7652a	p-[1-(cyclohexyl)cyclo-hexylamino]benzoic acid
107	2-(4-chlorobutyl)deca-hydronapthalene Chem. Abst. 70, P87143r	p-[4-(2-decahydro-naphthyl)butylamino] benzoic acid
108	4-bromo-1-(cyclohexyl)-cyclohexane Chem. Abst. 69, 103618m	p-[4-cyclohexyl)cyclo-hexylbutylamino]benzoic acid

Ref. A=R.D. Westland, et al., J. Med Chem., 11,1190 (1968)

B e i s p i e l 109: Herstellung von p-[2-(Cyclopentyl)-ethylamino]-benzoesäure.

Zu einer Lösung von 5 g 2-Cyclopentylethanol und 9,15 ml Triethylamin in 75 ml trockenem Methylenchlorid (gekühlt in einem Eisbad) gibt man in einer Argonatmosphäre eine Lösung von 8,39 g Methansulfonsäureanhydrid in 50 ml Methylenchlorid tropfenweise innerhalb eines Zeitraumes von 15 min hinzu. Nach Rühren bei - 10°C während 50 min wird die Lösung aufeinanderfolgend mit 30 ml Anteilen eiskaltem Wasser, 5 %iger Salzsäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf man unter vermindertem Druck zur Trockne bringt und 8,4 g (99 %) 2-Cyclopentylethylmethansulfonat erhält.

Eine Lösung von 5 g 2-Cyclopentylethylmethansulfonat und 8,59 g Ethyl-p-aminobenzoat in 30 ml Hexamethylphosphoramid rührt man bei 110° C unter einer Argonatmosphäre während 18 h. Die gekühlte Lösung wird mit 30 ml Wasser verdünnt und der entstehende lohfarbige Feststoff wird durch Filtration abgetrennt. Nach Umkristallisation aus Ethanol-Wasser erhält man Ethyl-p-[2-(cyclopentyl)-ethyl]aminobenzoat als gedeckt-weiße Kristalle.

Eine Lösung von 2 g Ethyl-p-[2-(cyclopentyl)-ethylamino]-benzoat in 50 ml Ethanol:Wasser (9 : 1), enthaltend 2 g Kaliumhydroxid, rührt man bei Rückflußtemperatur unter einer Argonatmosphäre 3 h lang. Die gekühlte Lösung wird mit konz. Salzsäure angesäuert, mit 45 ml Wasser verdünnt und filtriert, wobei man 1,52 g weiße Kristalle erhält. Durch Umkristallisation aus Ethanol/Hexan erhält man das Produkt in Form weißer Kristalle.

B e i s p i e l e 110 - 188:

Durch Behandlung der Alkohole der Tabelle II unten mit Methansulfonsäureanhydrid erhält man das entsprechende Mesylat, das mit Ethyl-p-aminobenzoat behandelt wird; das entstehende substituierte Aminobenzoat wird nach der Verfahrensweise des Beispiels 109 verseift und angesäuert, wobei man die in der Tabelle II angegebenen p-substituierten Aminobenzoesäuren erhält.

Tabelle II:

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
110	2-isopropyl-5-methyl-enecyclopentanol Chem Abst. 66, 38074c	p-(2-isopropyl-5-methylene cyclopentyl-amino)benzoic acid
111	2-cyclohexen-1-ol Aldrich Chem. Co.	p-(cyclohex-2-enyl-amino)benzoic acid
112	4-isopropyl-2-cyclo-hexen-1-ol Chem. Abst. 69, 99290d	p-(4-isopropylcyclo-hex-2-enylamino) benzoic acid
113	2-isopropyl-3-cyclo-hexen-1-ol Chem. Abst. 75, 55380m	p-(2-isopropylcyclo-hex-3-enylamino) benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
114	2-methyl-2-cycloocten-1-olopentane Chem. Abst. 69, 27127h	p-(2-(cyclopentyl)-cyclopentylamino) benzoic acid
115	2-cyclononen-1-ol Chem. Abst. 72, 30882t	p-(cyclonon-2-enyl-amino)benzoic acid
116	3-cyclononen-1-ol Chem. Abst. 75, 13957j	p-(cyclonon-3-enyl-amino)benzoic acid
117	2-methylenecyclo-decanol Chem. Abst. 74, 75857w	p-(2-methylenecyclo-decylamino)benzoic acid
118	E-3-cyclodecen-1-ol Chem. Abst. 73, 87173n	p-(E-cyclodec-3-enyl-amino)benzoic acid
119	Z-3-cyclodecen-1-ol Chem. Abst. 73, 87173n	p-(z-cyclodec-3-enyl-amino)benzoic acid
120	5-cyclodecen-1-ol Chem. Abst. 71, 60514w	p-(cyclodec-5-enyl-amino)benzoic acid
121	4-ethyl-2-cyclododecen-1-ol Chem. Abst. 70, 114922c	p-(4-ethylcyclododec-2-enylamino)benzoic acid
122	2-cyclotridecen-1-ol Chem. Abst. 70, 114922c	p-(cyclotridec-2-enyl-amino)benzoic acid
123	8-cycloheptadecen-1-ol Chem. Abst. 66, 2658g	p-(cycloheptadec-8-enyl-amino)benzoic acid
124	9-cycloheptadecen-1-ol Chem. Abst. 68, 49157z	p-(cycloheptadec-9-enyl-amino)benzoic acid
125	2-cyclobutene-1-methanol Chem. Abst. 67, 32343p	p-[(cyclobut-2-enyl)-methylamino]benzoic acid
126	1-cyclobutene-1-methanol Chem. Abst. 70, 10736d	p-[(cyclobut-1-enyl)-ethylamino]benzoic acid
127	2-cyclopentene-1-methanol Chem. Abst. 71, 12650r	p-[(cyclopent-3-enyl)-methylamino]benzoic acid
128	3-cyclopentene-1-methanol Chem. Abst. 73, 65783j	p-(4-isopropylcyclohex-2-enylamino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
129	1-cyclopentene-1-propanol Chem. Abst. 73, 66113c	p-[1-(cyclopent-1-enyl)-propylamino]benzoic acid
130	1-cyclohexene-1-methanol Chem. Abst. 70, 10773p	p-[(cyclohex-1-enyl)-methylamino]benzoic acid
131	2-cyclohexene-1-ethanol 39882t Chem. Abst. 69, 26424r	p-[1-cyclohex-2-enyl)-ethylamino]benzoic acid
132	1-3-cyclohexenyl)-1-propanol Chem. Abst. 67, 72634r	p-[1-cyclohex-3-enyl)-propylamino]benzoic acid
133	cis-5-ethyl-3-cyclo-hexene-1-methanol Chem. Abst. 69, 27575c	p-(cis-5-ethylenecyclo-hex-3-enyl)methylamino-benzoic acid
134	trans-5-ethyl-3-cyclo-hexene-1-methanol Chem. Abst. 69, 27575c	p-(trans-5-ethylenecyclo-hex-3-enyl)methylamino-benzoic acid
135	1-cycloheptene-1-methanol Chem. Abst. 73, 14266k	p-(cyclohept-1-enyl)-ethylamino)benzoic acid
136	1-cycloheptene-1-ethanol Chem. Abst. 70, 37270j	p-[1-(cyclohept-1-enyl)-ethylamino]benzoic acid
137	2-cyclooctene-1-methanol Chem. Abst. 69, 36263b	p-(cyclooct-2-enylmethyl-amino)benzoic acid
138	4-cyclooctene-1-methanol Chem. Abst. 66, 37492a	p-(cyclooct-4-enylmethyl-amino)benzoic acid
139	1-cyclooctenylethanol Chem. Abst. 70. 37270j	p-(cyclooct-1-enylethyl-amino)benzoic acid
140	2-(3-cyclopentenyl)-butanol Chem. Abst. 72, 133044a	p-[2-ethyl-2-cyclopent-3-enylethylamino]benzoic acid
141	2,3-dimethyl-2-(2-cyclopentenyl)propanol Chem. Abst. 70, 11818u	p-[2-(2,3-dimethylcyclo-pent-2-enyl)propylamino]-benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
142	4,6-dimethyl-3-cyclohexen-1-ethanol Chem. Abst. 74, 111623c	p-[2-(4,6-dimethylcyclohex-3-enyl)ethylamino]-benzoic acid
143	α-methyl-1-cyclohexene-1-ethanol Chem. Abst. 74, 42909v	p-[1-methyl-2-(cyclohex-1-enyl)ethylamino] benzoic acid
144	4-methyl-3-cyclohexene-1-ethanol Chem. Abst. 75, 19601s	p-[2-(4-methylcyclohex-3-enyl)ethylamino] benzoic acid
145	1-cyclooctene-1-ethanol Chem. Abst. 70, 37270j	p-(2-cyclooct-1-enylethylamino) benzoic acid
146	1-cyclononene-1-ethanol	p-(2-cyclonon-1-enyl-ethylamino)benzoic acid
147	α,4-dimethyl-3-cyclohexene-1-propanol Chem. Abst. 68, 78427t	p-[1-methyl-3-(4-methylcyclohex-3-enyl)propylamino]benzoic acid
148	1-cyclohexene-1-propanol Chem. Abst. 70, 87111d	p-(3-cyclohex-1-enyl-propylamino)benzoic acid
149	3-cyclohexene-1-propanol Chem. Abst. 69, 43158z	p-(3-cyclohex-3-enyl-propylamino)benzoic acid
150	3-cyclohexene-1-butanol Chem. Abst. 69, 49158z	p-(4-cyclohex-3-enyl-butylamino)benzoic acid
151	α,α-dimethyl-2-cyclopentene-1-undecanol Chem. Abst. 72, 110860z	p-[(1,1-dimethyl-11-cyclopent-2-enyl)undecylamino]benzoic acid
152	4-isopropylidene-2,2-dimethylcyclobutanol Chem. Abst. 73, 24996n	p-(2,2-dimethyl-4-isopropylidenecylobutylamino)benzoic acid
153	2-cyclopenten-1-ol Chem. Abst. 68, 39177s	p-(cyclopent-2-enylamino)benzoic acid
154	3-cyclopenten-1-ol Chem. Abst. 66, 11504r	p-(cyclopent-3-enylamino)benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
155	3-cyclohexen-1-ol Chem. Abst. 69, 26837c	p-(cyclohex-3-enylamino)-benzoic acid
156	2,2-dimethyl-6-methylenecyclohexanol	p-(2.2-dimethyl-6-enylcyclohexylamino)benzoic acid
157	2-methylenecycloheptanol Chem. Abst. 69,27127h	p-(2-methylenecycloheptylamino)benzoic acid
158	2-methyl-2-cyclohepten-1-ol Chem. Abst. 69,27127h	p-(2-methylcyclohept-2-enylamino)benzoic acid
159	2-methyl-6-methylenecycloheptanol Chem. Abst. 67,11600e	p-(2-methyl-6-methylenylcycloheptylamino)-benzoic acid
160	3,7-dimethyl-3-cyclohepten-1-ol Chem. Abst. 67, 11600e	p-(3,7-dimethylcyclohept-3-enylamino)benzoic acid
161	4-cycloocten-1-ol Chem. Abst. 70,28287t	p-(cyclooct-4-enylamino) benzoic acid
162	3-cycloocten-1-ol Chem. Abst. 66,104593z	p-(cyclooct-3-enylamino)-benzoic acid
163	2-cycloocten-1-ol Chem. Abst. 68,39177s	p-(cyclooct-2-enylamino)-benzoic acid
164	4-methylenecyclooctanol Chem. Abst. 70,28445t	p-(4-methylenecyclooctylamino)benzoic acid
165	α-methyl-5-methylenecyclooctanemethanol Chem. Abst. 68,104595t	p-[1-(5-methylenecyclooctylethylamino]benzoic acid
166	5-methylenecyclooctanemethanol Chem. Abst. 66,37492a	p-[5-methylenecyclooctylmethylamino]benzoic acid
167	1,3-dimethyl-2-methylenecyclopentane-methanol Chem. Abst. 73,24996n	p-[(1,3-dimethyl-2-methylenecyclopentyl)methylaminobenzoic acid
168	E-4-cyclopropyl-3-buten-2-ol Chem. Abst. 70,3413t	p-[E-2-(4-cyclopropyl)but-3-enylamino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
169	Z-4-cyclopropyl-3-buten-2-ol Chem. Abst. 70,3413t	p-[Z-2-(4-cyclopropyl)but-3-enylamino]benzoic acid
170	α-methylenecyclohexaneethanol Chem. Abst. 66,45950p	p-[(1-methylene-2-cyclohexyl)ethylamino]-benzoic acid
171	β-methylenecyclohexaneethanol Chem. Abst. 75,139951c	p-[(2-methylene-2-cyclohexyl)ethylamino]-benzoic acid
172	E-2-(3,3-dimethylcyclohexylidenyl)ethanol Chem. Abst. 75,110431x	p-[E-2-(3,3-dimethylcyclohexylidenyl)ethyl]amino-benzoic acid
173	Z-2-(3,3-dimethylcyclohexylidenyl)ethanol Chem. Abst. 75,110431x	p-[Z-2-(3,3-dimethylcyclohexylidenyl)ethylamino]-benzoic acid
174	E-4-cyclopentyl-2-buten-1-ol Chem. Abst. 75,48349w	p-(4-cyclopentylbut-2-enylylamino)benzoic acid
175	E-4-cyclohexyl-2-buten-1-ol Chem. Abst. 75,48349w	p-(E-4-cyclohexylbut-2-enylamino)benzoic acid.
176	2-vinylcyclopentaneethanol Chem. Abst. 66,104477q	p-[2-(2-vinylcyclopentyl)ethylamino]-benzoic acid
177	3-isopropyl-1-methylcyclopentanemethanol Chem. Abst. 66,38061w	p-[(3-isopropyl-2-methylcyclopentyl)methylamino]-benzoic acid
178	1-allyl-2-methylcyclohexanol Chem. Abst. 71,29919h	p-(1-allyl-2-methylcyclohexylamino)benzoic acid
179	2-isopropenylcyclohexanol Chem. Abst. 72,12663t	p-(2-isopropenylcyclohexylamino)benzoic acid
180	1-isopropenylcyclohexanol Chem. Abst. 75,139951c	p-(1-isopropenylcyclohexylamino)benzoic acid
181	2-allylcyclohexanol Chem. Abst. 70,96517t	p-(2-allylcyclohexylamino)benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
182	3-allylcyclohexanol Chem. Abst. 69,86453j	p-(3-allylcyclohexyl-amino)benzoic acid
183	1-allylcyclohexanol Chem. Abst. 66,374866	p-(1-allylcyclohexyl-amino)benzoic acid
184	1-allylcycloheptanol	p-(1-allycycloheptyl-amino)benzoic acid
185	1-allylcyclooctanol	p-(1-allycyclooctyl-amino)benzoic acid
186	1-(3-butenyl)-2-methyl-cycloheptanol Chem. Abst. 69,106892g	p-[1-(3-butenyl)-2-methylcycloheptylamino]-benzoic acid
187	1-allylcyclododecanol Chem. Abst. 68,95381r	p-(1-allylcyclododecyl-amino)benzoic acid
188	2-butyl-2-cyclopenten-1-ol Chem. Abst. 71,38404p	p-(2-butylcyclopent-2-en-ylamino)benzoic acid

B e i s p i e l 189: Herstellung der Methylester.

Man behandelt eine Methylenchloridlösung der 4-(subst. Amino)benzoesäuren der Beispiele 1 bis 188 mit einer Lösung von Diazomethan in Ethanol, bis eine gelbe Farbe bestehen bleibt (Überschuß), worauf man einengt und erforderlichenfalls reinigt; dabei erhält man das entsprechende Methyl-4-(subst. Amino)-benzoat.

B e i s p i e l 190: Herstellung der Hexylester.

Man behandelt eine Methylenchloridlösung der 4-(subst. Amino)benzoesäuren der Beispiele 1 bis 188 mit überschüssigem Diazohexan in Diethylether, worauf man einenft und reinigt. Dabei erhält man das entsprechende Hexyl-4-(subst. Amino)benzoat.

B e i s p i e l 191: Herstellung von p-Cyclohexylaminobenz-hydroxamsäure.

Zu einer Suspension von 44 g p-Cyclohexylaminobenzoesäure in 350 ml Glyme und 70 ml Pyridin gibt man bei 0° C 67 ml (100 g)

Trifluoressigsäureanhydrid in solcher Geschwindigkeit zu, daß die Temperatur bei 20 - 30° C gehalten wird. Die entstehende Lösung rührt man 2 h bei 10 bis 15° C, worauf man mit 400 ml Ether verdünnt, in einem Eisbad kühlt und mit 100 g Eis versetzt Man rührt die Mischung kräftig bei Zimmertemperatur 1 h lang. Die wässerige Schicht wird mit Ether extrahiert und die vereinig ten Etherextrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei p-[N-Trifluoracetyl]-N-(cyclohexylamino)benzoesäure als Öl erhalten wird, das sich beim Stehen verfestigt.

57 g des N-Trifluoracetylderivats werden in 300 ml Thionylchlorid gelöst und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Kühlen wird die Mischung mit Toluol verdünnt und im Vakuum eingeengt. Den Rückstand verdünnt man erneut mit Toluol und filtriert. Das Toluol wird im Vakuum eingeengt, wobei N-Trifluoracetyl-p-cyclohexylaminobenzoylchlorid als Öl erhalten wird.

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 16 g Hydroxylaminhydrochlorid in 75 ml Pyridin und 35 ml Dichlormethan tropfenweise 11,6 g des wie vorstehend angegeben hergestellten Benzoylchloridderivats in 20 ml Dichlormethan hinzu. Nach 1 h wird die Mischung mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Der vereinigte organische Extrakt wird mit 5 %iger Salzsäure gewaschen, bis die wässerige Waschflüssigkeit sauer bleibt. Der Etherextrakt wird dann mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei man N-Trifluoracetyl-p-cyclohexylaminobenzhydroxamsäure als Öl erhäl

0,9 g dieses Öls werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 2 ml 1 n Natronlauge versetzt. Nach 12 h wird die Lösung gekühlt und filtriert, wobei ein weißer Feststoff erhalten wird, den man mit Ether wäscht.

Der weiße Feststoff wird aus heißem Ethanol umkristallisiert, wobei man p-(Cyclohexylamino)benzhydroxamsäure erhält.

B e i s p i e l 192: Herstellung der Ester.

Man behandelt die Säuren der Beispiele 1 bis 188 mit Trifluoressigsäureanhydrid, wobei man die N-$COCF_3$-Derivate erhält; anschließend behandelt man mit Thionylchlorid unter Bildung des N-$COCF_3$-Säurechlorids, worauf man mit einem der folgenden Alkohole behandelt, anschließend die N-$COCF_3$-Gruppe mit Natriumhydroxid nach der Verfahrensweise des Beispiels 191 entfernt und dabei die entsprechenden Ester der Ausgangssäure gewinnt.

Alkohole: methanol, ethanol, 2-methoxyethanol, butanol, pentanol, hexanol, cyclopentanol, cyclohexanol, 1,2-propanediol, 1,3-propanediol, ethylene glycol, glycerol, glycidol, glycolic acid, citric acid, tartaric acid, malic acid, methyl glycolate, 2-hydroxypropionic acid, 3-hydroxybutyric acid, 4-hydroxybutyric acid, glyceric acid, 3-diethylamino-1-propanol, 1-diethylamino-2-propanol, 1-diethylamino-2-propanol, 3-diethylamino-1-propanol, 2-diisopropylaminoethanol, 3-dimethylamino-1,2-propanediol, N piperidineethanol, N,N-diethylethanolamine, benzyl alcohol, p-fluorobenzyl alcohol, p-bromobenzyl alcohol, p-chlorobenzyl alcohol, p-methoxybenzyl alcohol, m-(trifluoromethyl)benzyl alcohol, p-carboxybenzyl alcohol, phenol, p-fluorophenol, p-bromophenol, p-methoxyphenol, p-carboxyphenol, m-(trifluoromethyl)phenol, 4-cyanophenol, 3-hydroxypyridine, 2-chloro-3-hydroxypyridine, und 5-carboxy-3-hydroxypyridine.

B e i s p i e l 193: Herstellung der Amide.

Man behandelt die Säuren der Beispiele 1 bis 188 mit Trifluoressigsäureanhydrid, um die N-$COCF_3$-Derivate zu erhalten, behandelt dann mit Thionylchlorid, um zu dem N-$COCF_3$-Säurechlorid zu gelangen, worauf man mit einem der nachstehenden aufgezählten Amine nach der Verfahrensweise des Beispiels 191 behandelt und dabei die entsprechenden Amide der Ausgangssäuren erhält.

Amine: β-alanine, allylamine, N-allylaniline, allylcyclohexylamine, aminoacetonitrile, α-aminoacetophenone, 2-amino-1-butanol, 3-aminobutyric acid, 4-aminobutyric acid, 1-amino-1-cyclopentanemethanol, 2-amino-5-diethylaminopentane, N-(2-aminoethyl)morphonine, N-(2-aminoethyl)piperazine, N-(2-aminoethyl)piperidine, 2-amino-2-ethyl-1,3-propanediol, 2-(2-aminoethyl)pyridine, N-(2-aminoethyl)pyrrolidine, DL-4-amino-3-hydroxybutyric acid, 5-aminolevulinic acid, p-aminomethylcyclobutane, 4-(aminomethyl)cyclohexanecarbonitrile, 1-aminomethyl-1-cyclohexanol, aminomethylcyclopropane, 4-(aminomethyl)piperidine, 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol, 2-amino-2-methyl-1-propanol, 2(aminomethyl)-2-propanol, 2-aminomethylpyridine, 3-aminomethylpyridine, 4-aminomethylpyridine, 2-amino-1-phenylethanol, 2-amino-3-phenyl-1-propanol, 3-amino-3-phenylpropionic acid, 3-amino-1,2 propanediol, 1-amino-2-propanol, L-2-amino-1-propanol, 3-amino-1-propanol, N-(3-aminopropyl)diethanolamine, N-(3-aminopropyl)morpholine, 1-(3-aminopropyl)-2-pipecoline, N-(3-aminopropyl)-2-pyrrolidinone, 5-aminovaleric acid, bis-(2-ethoxyethyl)amine, bis-(2-methylallyl)amine, p-bromophenethylamine-3-bromopropylamine, n-butylamine, sec-butylamine, tert-butylamine, 2-chlorobenzylamine, 3-chlorobenzylamine, 4-chlorobenzylamine, 2-chloroethylamine, 3-chloropropylamine, cyclobutylamine, cycloheptylamine, 1,3-cyclohexanebis(methylamine), cyclohexanemethylamine, cyclohexylamine, cyclopentylamine, cyclopropylamine, 3-(di-n-butylamineo)propylamine, 1,5-dimethylhexylamine, α,4-dimethyl-3-hydroxyphenethylamine,

1,2-dimethylpropylamine, 1,2-diphenylethylamine, ethylamine, ethyl 3-aminobutyrate, ethyl 4-aminobutyrate, 2-(ethylamino)ethanol, 1-ethylpropylamine, 1-ethynylcyclohexylamine, m-fluorobenzylamine, p-fluorobenzylamine, 2-fluoroethylamine, furfurylamine, n-heptylamine, propylamine, m-iodobenzylamine, isoamylamine, isopropylamine, m-methoxybenzylamine, p-methoxybenzylamine, 2-methoxyethylamine, o-methoxyphenethylamine, p-methoxyphene-thylamine, N-methyl-β-alaninenitrile, 2-methylallylamine, methylamine, methylaminoacetonitrile, 2-(methylamino)ethanol, 2-methylbenzylamine, 3-methylbenzylamine, 4-methylbenzylamine, 1-methylbutylamine, 4-methylcyclohexylamine, 1-norepinephrine, 4-phenylbutylamine, 1-phenylcyclopropanemethylamine, 2-phenylcyclopropylamine, N-phenylethylenediamine, α-phenylglycinol, 2-phenylglycinonitrile, phenylpropanolamine, 3-phenyl-1-propylamine, mono-propargylamine, propylamine, taurine, tetrahydrofurfurylamine, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphtyylamine, 2-(p-tolyl)ethylamine, veratrylamine, m-xylylenediamine, m-aminobenzoic acid, p-aminobenzoic acid, o-aminobenzyl alcohol, m-aminobenzyl alcohol, paminobenzyl alcohol, 4-benzylpiperidine, 2,6-dimethylpiperidine, 2-ethylpiperidine, 3-hydroxypiperidine, 4-hydroxypiperidine, 2-methylpiperidine, 3-methylpiperidine, 4-methylpiperidine, 4-phenylpiperidine, piperidine, morpholine, hexamethyleneimine, heptamethylenimine, pyrrolidine, N-methylpiperazine, dl-alanine, hydrazine, N-acetylhydrazine, dl-valine, Δ^3-piperidine, dl-leucine, 2-aminoisobutyric acid, glycine, ethyl glycinate.

B e i s p i e l 194: Herstellung von N-{p-[(Cyclohexylmethyl)-amino]benzoyl}-benzamid.

Man wäscht 1,0 g Natriumhydrid (50 %ige Dispersion in Mineralöl) unter Stickstoff dreimal mit Hexan. Zu dem trockenen Natriumhydrid gibt man 5 ml frisch destilliertes Tetrahydrofuran. Zu dieser Suspension setzt man eine Lösung von 2,4 g Benzamid in 5 ml Tetrahydrofuran zu. Nach vollständiger Reaktion (30 min)

wird eine Lösung von 0,9 g p-[N-Trifluoracetyl-N-(cyclohexylmethyl)amino]benzoylchlorid in 3 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach 1-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und zweimal mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte wäscht man mit Wasser und Sole, trocknet mit Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Den Rückstand kristallisiert man aus heißem Ether-Acetonitril (1 : 1) um und erhält das Amid.

B e i s p i e l 195: Herstellung von N-(p-[subst. Amino]benzoy benzamiden.

Man behandelt die N-$COCF_3$-Säurehalogenide (hergestellt aus der entsprechenden Säure der Beispiele 1 bis 188 nach der Verfahrensweise des Beispiels 191) mit Benzamid und Natriumhydrid nach der Verfahrensweise des Beispiels 194, entfernt die N-$COCF_3$-Gruppe nach der Verfahrensweise des Beispiels 191 und erhält so die entsprechenden N-(p-[subst. Amino]benzoyl)benzamid

B e i s p i e l 196: Herstellung von 4-(8-Cyclohexyloctylaminc benzoylchlorid-hydrochlorid.

Eine kalte Lösung von 25 g 4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoe säure in 500 ml Dimethoxyethan-methylenchlorid (4 : 1) wird hergestellt und trockener Chlorwasserstoff wird durch die Lösung geleitet, bis sich keine Fällung mehr bildet. Die Lösung wird mit 25 ml Thionylchlorid behandelt und unter Rückfluß erhitzt, bis sich die gesamte Fällung aufgelöst hat. Die Lösungsmittel werden entfernt, und man erhält eine orange, semikristalline Mas

B e i s p i e l 197: 4-[N-Carbobenzyloxy-N-(8-cyclohexyloctyl) amino]benzoylchlorid.

Zu 15 g 4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoesäure in 200 ml warmem Chloroform gibt man 15 g Natriumcarbonat in 150 ml Wasser Zu der kräftig gerührten Lösung werden 10 g Carbobenzyloxychlori zugesetzt. Nach 2 h Rühren bei 40° C werden die Schichten getrennt, dreimal mit 1 n Salzsäure gewaschen, getrocknet und

zu einem Öl eingedampft. Das Öl wird in 300 ml Toluol gelöst, mit 15 ml Thionylchlorid behandelt und die Lösung wird 5 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampft die Lösungsmittel ab und löst den Rückstand dreimal in Toluol auf, wobei jeweils eingedampft wird und ein viskoses oranges Öl erhalten wird.

B e i s p i e l 198: Herstellung von 1-{4-[N-(t-Butyloxycarbonyl)-N-(8-cyclohexyloctyl)-amino]benzoyl}-imidazol.

Eine Lösung von 10 g 4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoesäure in 100 ml Dioxan wird mit 4,0 g t-Butylazidoformat und 10 ml Pyridin behandelt. Nach 18 h Rühren bei Zimmertemperatur wird die geschützte Aminosäure aus der Lösung durch Zugabe von 150 ml Wasser ausgefällt. Man kühlt das Produkt und trocknet sorgfältig. Das Rohprodukt wird in 200 ml eines Gemisches aus Methylenchlorid/Dimethoxyethan/Pyridin (1 : 4 : 1) aufgelöst, worauf man 5,4 g 1,1'-Carbonyldiimidazol hinzugibt. Die Lösung rührt man über Nacht bei Zimmertemperatur und dampft die Lösungsmittel ein, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung als dickes, oranges Öl erhalten wird.

B e i s p i e l 199: Herstellung von 1-(Methoxycarbonyl)propyl-4-(8-cyclohexyloctylamino)benzoat.

Zu einer Lösung von 10,0 g 4-(8-Cyclohexyloctylamino)-benzoylchlorid-hydrochlorid in 200 ml Methylenchlorid gibt man tropfenweise eine Lösung von 3 g Methyl-2-hydroxybutyrat und 5 g Triethylamin in 100 ml Ether hinzu. Nach 17 h Rühren bei Zimmertemperatur wird die Fällung abfiltriert und mit mehreren Anteilen Ether gewaschen. Die Etherlösung wäscht man mit Wasser, trocknet und kondensiert zur kristallinen, in der Überschrift angegebenen Verbindung.

B e i s p i e l 200: Herstellung von 1-Carboxyethyl-4-(8-cyclohexyloctylamino)benzoat.

Ein Kolben, der 10,0 g 4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoesäure, 3,3 g Milchsäure, 500 mg Toluolsulfonsäure und 500 ml

Toluol enthält, wird mit einem Soxhlet-Extraktor ausgestattet, der mit aktiviertem A Linde-Molekularsieb beschickt ist. Die Lösung wird 24 h unter Rückfluß erhitzt, während welcher Zeit der Soxhlet-Extraktor zwei weitere Male mit frischem Siebmaterial beschickt wird. Die heiße Lösung wird filtriert und abkühlen gelassen, worauf sich das Produkt in Form von gedecktweißen Kristallen abscheidet.

B e i s p i e l 201: Herstellung von O-[4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoyl]-apfelsäure.

Zu einer warmen Lösung von N-Carbobenzyloxy-4-(8-cyclohexyloctylamino)benzoylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether gibt man 2 g Apfelsäure hinzu. Es bildet sich sofort eine Fällung, aber die Mischung wird 1 h unter Rückfluß erhitzt und noch heiß filtriert. Der Feststoff wird mehrere Male mit heißem Ether gewaschen, worauf der Ether eingedampft wird und ein weißer Feststoff zurückbleibt. Das Produkt wird in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und über 600 mg 10 %igem Palladium/Kohle-Katalysator unter einem Druck von 3,4 bar (3,5 at) hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme aufhört. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand aus Essigsäure umkristallisiert, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung als lohfarbige kristalline Masse erhalten wird.

B e i s p i e l 202: Herstellung von 2-(Ethoxycarbonyl)vinyl-4-(8-cyclohexyloctylamino)benzoat.

Zu einer Mischung, die 4,3 g 1-{4-[N-(t-Butyloxycarbonyl)-N-(8-cyclohexyloctyl)amino]benzoyl}-imidazol, 50 ml Chloroform und 50 ml 5 n Natronlauge enthält, gibt man 3 g Ethyl-2-formylacetat hinzu. Man rührt die Lösung kräftig 24 h lang. Die Schichten werden getrennt und die Chloroformlösung wird einmal mit 50 ml 1 n Natronlauge gewaschen. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand wird 30 min auf 40° C in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure erhitzt. Das Lösungsmittel wird erneut eingedampft und das Öl wird aus Aceton umkristallisiert, wobei hellgelbe Kristalle des Produktes erhalten werden.

B e i s p i e l 203: Herstellung von 3-O-[4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoyl]-glycerinsäure.

Zu einer Lösung von 3,6 g Glycerinaldehyd und 2,44 g 4-Dimethylaminopyridin gibt man in einem Eis-Wasser-Bad 11 mMol N-Trifluoracetyl-4-(8-cyclohexyloctylamino)-benzoylchlorid hinzu. Nach 4 h wird das Produkt zwischen 50 ml Chloroform und 50 ml Wasser verteilt und zu der kräftig gerührten Lösung gibt man 2 g Brom und 1 g Natriumhydroxid hinzu. Nachdem eine in Abständen durchgeführte Dünnschichtchromatographie anzeigt, daß die Oxydation vollständig ist, wird die Mischung 2 h bei 20° C gerührt und die Schichten werden getrennt. Man dampft die organische Schicht ein und kristallisiert den Rückstand aus Essigsäure um, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung als creme-gefärbter öliger Rückstand erhalten wird.

B e i s p i e l 204: Herstellung von 4-Chlorphenyl-4-(8-cyclohexyloctylamino)benzoat.

Zu einer Lösung von 6,4 g 4-Chlorphenol und 7,6 g Triethylamin in 500 ml Methylenchlorid gibt man 10,4 g 4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 250 ml Methylenchlorid hinzu. Nach 4 h Kochen unter Rückfluß wird die Lösung abgekühlt, mit Wasser und verdünnter Phosphorsäure gewaschen und getrocknet. Man läßt die Lösung durch eine Aluminiumoxidsäule laufen, dampft das Lösungsmittel ein und kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether um.

B e i s p i e l 205: Herstellung von 2-Tetrahydropyranyl-4-(8-cyclohexyloctylamino)benzoat.

Eine Mischung aus 7 g 4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoesäure, 2 g 2,3-Dihydropyran und 100 mg wasserfreier p-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol rührt man 20 h bei Zimmertemperatur. Man wäscht die Lösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, trocknet und engt ein. Den Rückstand kristallisiert man aus Methylcyclohexan um, wobei man weiße Kristalle erhält.

B e i s p i e l 206: Herstellung von 3-Pyridyl-4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoat.

Eine Menge von 6 g 4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoesäure und 2,7 g 1,1'-Carbonyldiimidazol werden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran 2 h gerührt. Dann wird 1,58 g 3-Hydroxypyridin und eine Spur Natriumhydridkatalysator zugesetzt und die Reaktionsmischung wird 3 h unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt die Lösung ab, filtriert und dampft ein. Das Produkt wird aus Isopropanol umkristallisiert.

B e i s p i e l 207: 2,3-Dihydroxypropyl-4-(8-cyclohexyloctylamino)benzoat.

Eine Lösung von 7,34 g 4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoesäure, 4,80 g 25 %iger wässeriger Natronlauge und 12,6 g 3-Jod-1,2-propandiol in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird 24 h bei Umgebungstemperatur gerührt, mit 100 ml Ether verdünnt und 5 Tage bei Umgebungstemperatur gerührt. Man behandelt die Mischung mit Wasser und extrahiert mit Ether. Die trockenen Extrakte werden eingedampft, wobei das in der Überschrift angegebene Produkt erhalten wird.

B e i s p i e l 208: 2,3-Dihydroxypropyl-4-(8-cyclohexyloctylamino)benzoat.

Eine Lösung von 11,8 g 4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoesäure, 1,00 g Glycerin und 5,35 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Toluol wird 48 h unter Rückfluß erhitzt. Man behandelt die Lösung mit weiteren 5,35 ml Bortrifluoridetherat und setzt das Erhitzen unter Rückfluß 120 h fort. Beim Verdünnen mit Wasser und Methylenchlorid und anschließender Filtration erhält man das Produkt als weißen Feststoff.

B e i s p i e l 209: 2,3-Epoxypropyl-4-(8-cyclohexyloctylamino)benzoat.

Eine Mischung aus 89,0 g Epichlorhydrin, 92,0 g Natrium-4-(8-cyclohexyloctylamino)benzoat und 350 ml Hexamethylphosphoramid wird 5 h bei 105° C gerührt, abkühlen gelassen und in 1,0 l Wasser gegossen. Der weiße Feststoff wird durch Filtration abgetrennt, aus Acetonitril und dann aus Hexan-Methylen-

chlorid umkristallisiert, wobei das Produkt erhalten wird.

B e i s p i e l 210: Herstellung von N-[4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoyl]piperidid.

Zu einer gekühlten Lösung von 35 ml Piperidin, 2,5 ml Triethylamin und 0,6 g Dimethylaminopyridin in 100 ml Diethylether gibt man in einer 1/2 h eine Lösung von 8,3 g 4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 50 ml Ether hinzu. Die Lösung wird auf Zimmertemperatur erwärmt und auf dieser Temperatur 2 h belassen. Man erhitzt die Lösung weitere 2 h unter Rückfluß, zu welcher Zeit die Reaktion vollständig war. Die Lösung wird gekühlt, zweimal mit 100 ml Anteilen Wasser extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und die Feststoffe aus Ether umkristallisiert, wobei das Produkt erhalten wird.

B e i s p i e l 211: Herstellung von Ethyl-4-(8-cyclohexyloctylamino)hippurat.

Eine Lösung von 18,0 g 4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 100 ml Dioxan wird zu frisch hergestelltem Ethylglycinat in 300 ml Dichlormethan gegeben, das 1 g Dimethylaminopyridin und 10 ml Triethylamin enthält. Nach 16 h bei Zimmertemperatur wird die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluß erhitzt, gekühlt und filtriert. Die Mutterlauge wird mit Wasser und 10 %iger Salzsäure extrahiert. Die Lösung trocknet man über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum zu einer bernsteinfarbigen Flüssigkeit ein. Eine 6 g-Probe wird auf 30 g Kieselsäure-III vorabsorbiert und auf 250 ml Aluminiumoxid gebracht und mit Ether extrahiert, wobei 4,2 g Feststoff erhalten werden. Durch Dünnschichtchromatographie (Hexan:Ethylacetat, 3:1) wird festgestellt, daß 3 Komponenten vorliegen und somit wird dieses Material (3 g) über Kieselsäure chromatographiert, wobei ein Feststoff erhalten wird, der aus Acetonitril umkristallisiert wird und das Produkt ergibt.

B e i s p i e l 212: Herstellung von N-[4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoyl]glycin.

Eine Mischung von 26,4 g Ethyl-N-[4-(8-cyclohexyloctylamino)benzoyl]glycinat, 110 ml 1 n Natronlauge und 100 ml

Ethanol wird bei Zimmertemperatur 2 h gerührt und dann teilweise eingedampft. Die wässerige Lösung wäscht man mit Diethylether, säuert mit 6 n Salzsäure an und filtriert. Der weiße Feststoff wird im Vakuum getrocknet und aus Aceton umkristallisiert, wobei man das Produkt erhält.

B e i s p i e l 213: Herstellung von p-(8-Cyclohexyloctylamino)-N-(phenylsulfonyl)benzamid.

Eine Lösung von 31,4 g Benzolsulfonamid in 250 ml trockene Dimethylacetamid wird tropfenweise unter Rühren und Kühlen zu einer Suspension von 5,5 g Natriumhydrid in 100 ml trockenem Dimethylacetamid innerhalb von 30 min bei Zimmertemperatur zugegeben. Man setzt das Rühren weitere 30 min fort. In der Zwischenzeit wird eine Mischung aus 36,2 g p-(8-Cyclohexyloctyl)-aminobenzoesäure in 1200 ml Methylenchlorid, 300 ml Dimethoxyethan und 40 ml Thionylchlorid 1 h und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird zu einem Öl eingedampft.

Zu dem entstehenden öligen Rückstand von p-(8-Cyclohexyloctyl)aminobenzoylchlorid gibt man auf einmal das vorher hergestellte Gemisch aus Natriumbenzensulfonamid in Dimethylacetamid. Die Mischung wird 30 min ohne Kühlung gerührt und dann durch ein Kissen von Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wird in 2 l Wasser gegossen und mit 250 ml gesättigter Natriumchlorilösung versetzt, um die Fällung zu koagulieren. Man filtriert die Mischung und wäscht das Produkt mit Wasser, worauf man an der Luft teilweise trocknet. Das Produkt wird in Methylenchlori gelöst, worauf die Mischung durch Diatomeenerde filtriert und mit Sole versetzt wird, um die Emulsion zu brechen. Die Schicht werden getrennt und die organische Phase wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und durch ein Kissen von 300 g wasserhältigem Magnesiumsilikat filtriert. Das Produkt eluiert man mit weiteren 3 l Methylenchlorid. Die erste Menge von annähernd 1 l des Filtrates wird beiseite gestellt und der Rest wird zur

Trockne eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man dreimal aus Toluol um, wobei man das Produkt erhält.

B e i s p i e l 214: Herstellung von 3-[4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoyl]carboxythiazolidin.

Ein Zehntel Mol 4-(8-Cyclohexyloctylamino)-benzoylchloridhydrochlorid in Methylenchlorid wird zu einer Lösung von 0,1 Mol Ethylthiazolidin-4-carboxylat in Chloroform gegeben, das 2 Äquivalente Triethylamin enthält. Nach 5 h bei 20° C wird die Lösung filtriert und zu einem weißen Feststoff eingedampft, der aus Acetonitril umkristallisiert wird. Mittels der alkalischen Hydrolysemethode des Beispiels 1 wird der Ethylester in die entsprechende Carbonsäure umgewandelt. Diese Säure wird auch unter Anwendung der Verfahrensweise dieses Beispiels mit der Abänderung hergestellt, daß die Acylierung der Thiazolidin-4-carbonsäure in wässeriger Aceto-Natriumbicarbonatlösung ausgeführt wird.

B e i s p i e l 215: Herstellung von N-[4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoyl]piperid.

Zu einer warmen Lösung von 4-[N-Carbobenzoyloxy-N-8-(cyclohexyl)octylamino]benzoylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether gibt man 1,2 g Piperidin. Es bildet sich sofort eine Fällung, jedoch wird die Mischung 1 h unter Rückfluß erhitzt und noch heiß filtriert. Der Feststoff wird mehrmals mit heißem Ether gewaschen, dann wird der Ether eingedampft und man erhält einen weißen Feststoff. Das Produkt löst man in 100 ml Tetrahydrofuran und hydriert über 600 mg 10 %igem Palladium-auf-Kohle-Katalysator bei einem Druck von 3,4 bar , bis die Wasserstoffaufnahme aufhört. Der Katalysator wird abfiltriert. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand wird aus Essigsäure umkristallisiert, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung als kristalline Masse erhalten wird.

B e i s p i e l 216: Herstellung von 4-[N-(8-Cyclohexyloctyl)-amino]-N-2,3-dihydroxypropylbenzamid.

Zu einer Mischung, die 4,3 g 1-{4-[N-(t-Butyloxycarbonyl)-N-(8-cyclohexyloctyl)amino]benzoyl}-imidazol, 50 ml Chloroform und 50 ml 5 n Natronlauge enthält, gibt man 1,1 g 3-Amino-

1,2-propandiol. Die Lösung wird 24 h lang kräftig gerührt, worau die Schichten getrennt und die Chloroformlösung einmal mit 50 ml 1 n Natronlauge gewaschen wird. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand 30 min in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure auf 40° C erhitzt. Das Lösungsmittel wird erneut eingedampft und das Öl wird aus Aceton umkristallisiert, wobei hell gelbe Kristalle des Produktes erhalten werden.

B e i s p i e l 217: Herstellung von N-[4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoyl]-2-aminoethansulfonsäure.

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 2,50 g Taurin und 5,6 ml Triethylamin in 22,5 ml Wasser 5,55 g N-{p-[2,2,2-Trifluor-N-(8-cyclohexyloctyl)acetamido]-benzoyloxy}-succinimid als Lösung in 45 ml Ethanol hinzu. Nach 24 Stunden wird die Mischung mit 20 ml 2,0 m Natronlauge und 25 ml Wasser behandelt. Nach 10 min dauerndem Rühren wird die Mischung mit verdünnter Salzsäure angesäuert und das Rohprodukt wird durch Filtration abgetrennt. Durch Umkristallisation erhält man die in der Überschrift angegebene Verbindung als weißen Feststoff.

B e i s p i e l 218: Herstellung von 4-[(8-Cyclohexyloctyl)amino]-N-3-brompropylbenzamid.

Zu einer Aufschlämmung von 21,80 g 2-Brompropylaminhydrobromid in 200 ml Glyme gibt man bei 3° C eine Lösung von 23,96 g 4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 65 ml Glyme gleichzeitig mit 26 ml Triethylamin, die mit 39 ml Glyme verdünnt sind, hinzu. Die Lösung wird auf Rückfluß erwärmt und mit 0,2 g 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Man erhitzt die Lösung 4 h und kühlt über Nacht. Der Feststoff wird durch Filtration abgetrennt und das Filtrat wird mit 200 ml Wasser verdünnt. Die Fällung wird abgetrennt und aus Cyclohexan umkristallisiert. Den Feststoff kristallisiert man aus Acetonitril um und erhält die in der Überschrift angegebene Verbindun

B e i s p i e l 219: Herstellung von 2-[4-(8-Cyclohexyloctylamino)phenyl]-5,6-dihydro[4H]-1,3-oxazin.

Zu 0,4 g Natriumhydrid in 100 ml Glyme gibt man 2,14 g N-(3-Brompropyl)-4-(8-cyclohexyloctylamino)benzamid und 12 ml Triethylamin hinzu. Die trübe Lösung wird 20 h unter Rückfluß erhitzt. Man verdünnt die Lösung mit 100 ml Wasser und kühlt über Nacht. Der Feststoff wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 2 g Feststoff erhalten werden, der einen negativen Silbernitrattest und Halogenflammentest ergibt. Dieser Feststoff wird aus Cyclohexan umkristallisiert und liefert das in der Überschrift angegebene Produkt.

B e i s p i e l 220: Herstellung von 2-[4-(8-Cyclohexyloctylamino)phenyl]oxazolin.

Zu einer Aufschlämmung von 15 g 2-Bromethylaminhydrobromid in 150 ml Glyme gibt man gleichzeitig Lösungen von 31 g 4-(8-Cyclohexyloctylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 60 ml Glyme und 50 ml Triethylamin (tropfenweise) hinzu. Nach der Zugabe von 0,5 g 4-Dimethylaminopyridin wird die "Lösung" bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt, 1 h unter Rückfluß erhitzt und filtriert. Man trocknet den Feststoff und verteilt in zwischen Methylenchlorid und Wasser. Die Schichten werden abgetrennt und die Methylenchloridlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, auf ein Volumen von etwa 100 ml eingeengt und mit einem gleichen Volumen Hexan verdünnt. Das Produkt wird durch Filtration abgetrennt und aus Cyclohexan und dann aus Acetonitril und Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert, wobei man das Produkt erhält.

B e i s p i e l 221: Herstellung von p-(Allylamino)benzoesäure; (Methode A)

Zu einer Lösung von 18,2 g Ethyl-p-aminobenzoat in 100 ml Dimethylformamid gibt man eine Lösung von 4,7 ml Allylbromid in 60 ml Dimethylformamid hinzu. Die Lösung wird 5 h auf 60° C erhitzt und dann gekühlt und zwischen Diethylether und Wasser verteilt. Die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einge-

engt, wobei 16,5 g eines halbfesten Stoffes erhalten werden. Ein Teil davon (6 g) wird auf 30 g Kieselsäuregel absorbiert und über 475 g Kieselsäuregel chromatographiert, wobei der Benzoatester erhalten wird.

Ein Gemisch aus dem Ester, 22,0 g Kaliumhydroxid und 200 ml Ethanol-Wasser (8 : 1) wird 6 h unter Rückfluß erhitzt. Man versetzt die warme Mischung mit etwa 80 ml konz. Salzsäure und nach Kühlen und Verdünnen mit Wasser erhält man einen weißen Feststoff, der durch Filtration abgetrennt und aus Ethanol umkristallisiert wird, wobei das Produkt als weißer Feststoff erhalten wird.

B e i s p i e l 222: Herstellung von p-(1-Pentadeca-4,14-dienylamino)benzoesäure; (Methode B)

Zu einer Lösung von 15,0 g 4,14-Pentadecadien-1-ol und 14 ml Triethylamin in 320 ml trockenem Methylenchlorid gibt man bei -8° C 5,73 ml Methansulfonylchlorid tropfenweise hinzu. Man rührt die Reaktionsmischung 30 min bei -10° C und verdünnt dann mit Methylenchlorid, extrahiert mit 250 ml Eiswasser, anschließend mit 200 ml kalter 10 %iger Salzsäure, 200 ml kalter gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 200 ml kalter Sole. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, wobei das rohe Mesylat erhalten wird.

Eine Lösung von 18,1 g des obigen Mesylats und 19,8 g Ethyl-p-aminobenzoat in Hexamethylphosphoramid wird 20 h auf 120° C erhitzt. Nach Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit 30 ml Ethanol:Wasser (1 : 1) verdünnt und abgekühlt. Es wird weiteres Methanol zugesetzt und das feste Material wird gesammel Dieser Feststoff wird zweimal aus Ethanol umkristallisiert, wobe der Benzoatester erhalten wird.

Eine Mischung aus dem Ester, 22,0 g Kaliumhydroxid und 200 ml Ethanol-Wasser (8 : 1) wird unter Rückfluß 6 h erhitzt. Zu der warmen Mischung werden etwa 80 ml konz. Salzsäure zugegeben und nach Kühlen und Verdünnen mit Wasser erhält man einen weißen Feststoff, der durch Filtration abgetrennt und aus

Ethanol umkristallisiert wird, wobei man das Produkt als weißen Feststoff erhält.

B e i s p i e l e 223 - 537:

Man behandelt das angegebene Halogenid- oder Carbinol-Ausgangsmaterial der nachstehenden Tabelle III nach der angegebenen Methode und erhält das in der Tabelle angegebene Produkt.

Das Referat B in den Tabellen III und IV bedeutet die Literaturstelle J.Med.Chem. 11, 1190 (1968).

Tabelle III

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
223	E-4-tetradecenol	B	p-(E-1-tetradec-4-enylamino)benzoic acid
224	Z-9-octadecen-1-ol	B	p-(Z-1-octadec-9-enylamino)benzoic acid
225	E-4-pentadecen-1-ol	B	p-(E-1-pentadec-4-enylamino)benzoic acid
226	3-chloro-2,4,4-trimethyl-1-pentene Chem. Abst. 72, 111081h	A	p-[3-(2,4,4-trimethyl)-pent-1-enylamino]-benzoic acid
227	3-bromo-3-isopropyl-4-methyl-1-pentene Chem. Abst. 54, 4355a	A	p-[3-(3-isopropyl-4-methyl)-pent-1-enylamino]benzoic acid
228	4-bromo-2-heptene Chem. Abst. 70, 67482x	A	p-(4-hept-2-enylamino)-benzoic acid
229	4-bromo-2,4-dimethyl-2-hexene	A	p-[4-(2,4-dimethylhex-2-enyl)amino]benzoic acid
230	5-chloro-3,5-dimethyl-3-heptene Chem. Abst. 54, 1256e	A	p-[5-(3,5-dimethylhept-3-enyl)amino]-benzoic acid
231	Z-1-hydroxy-2-hexadecene Ref. B	B	p-(Z-1-hexadec-2-enylamino)benzoic acid
232	E-1-hydroxy-2-hexadecene Ref. B	B	p-(E-1-hexadec-2-enylamino)benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
233	1-bromo-4-methyl-3-heptene Chem. Abst. 71, 102020g	A	p-[1-(4-methylhept-3-enyl)amino]benzoic acid
234	1-bromo-4-methyl-3-nonene Chem. Abst. 71, 101399h	A	p-[1-(4-methylnon-3-enyl)amino]benzoic aci
235	E-7-bromo-3-heptene Chem. Abst. 74, 99419f	A	p-(1-hept-4-enylamino) benzoic acid
236	1-bromo-5,9-dimethyl-4-decene Chem. Abst. 51, 8699g	A	p-[1-(5,9-dimethyl-dec-4-enyl)amino]-benzoic acid
237	1-methanesulfonyl-oxy-4-tetradecene Ref. B.	B	p-(1-tetradec-4-enyl-amino)benzoic acid
238	1-methanesulfonyl-oxy-4-hexadecene Ref. B.	B	p-(1-hexadec-4-enyl-amino)benzoic acid
239	6-bromo-1-hexene Chem. Abst. 66, 2142j	A	p-(1-hex-5-enyl-amino)benzoic acid
240	6-bromo-2-methyl-1-hexene Chem. Abst 75, 109624f	A	p-[1-(5-methylhex-5-enyl)amino]benzoic acid
241	6-chloro-1-heptene-Chem. Abst. 72, 31877g	A	p-(2-hept-6-enylamino)-benzoic acid
242	6-bromo-2-methyl-2-heptene Chem. Abst. 54, 13166f	A	p-[2-(2,6-dimethyl-hept-5-enyl)amino]-benzoic acid
243	7-chloro-2-octene Chem. Abst. 75, 129245m	A	p-(2-oct-6-enylamino)-benzoic acid
244	E-1-chloro-4-nonene Chem. Abst. 67, 32294g	A	p-(E-1-non-5-enyl-amino)benzoic acid
245	7-bromo-1-heptene	A	p-(1-hept-6-enyl-amino)benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
246	7-chloro-1-octene Chem. Abst. 75, 29245m	A	p-(2-oct-7-enylamino)-benzoic acid
247	6-bromo-6-methyl-1-heptene Chem. Abst. 66, 94482w	A	p-[1-(2-methylhept-6-enyl)amino]benzoic acid
248	6-chloro-6-methyl-1-heptene Chem. Abst. 75, 129245	A	p-[1-(6-methylhept-6-enyl)amino]benzoic acid
249	E-8-bromo-2-octene Chem. Abst. 74, 99419f	A	p-(1-oct-6-enylamino)-benzoic acid
250	8-bromo-2,6-dimethyl-2-octene Chem. Abst. 72, 90573c	A	p-[1-(3,7-dimethyl-oct-6-enyl)amino]-benzoic acid
251	11-bromo-5-undecen- Chem. Abst. 67, 73101b	A	p-(1-undec-6-enyl-amino)benzoic acid
252	8-bromo-1-octene Chem. Abst. 70 10990g	A	p-(1-oct-7-enylamino)-benzoic acid
253	R-8-iodo-7-methyl-1-octene Chem. Abst. 74, 12573e	A	p-[R-(2-methyloct-7-enyl)amino]benzoic acid
254	1-chloro-7-tetra-decene Chem. Abst. 54, 22461h	A	p-(1-tetradec-7-enyl-amino)benzoic acid
255	9-chloro-1-nonene Chem. Abst. 70, 11490k	A	p-(1-non-8-enylamino)-benzoic acid
256	1-bromo-8-hepta-decene Chem. Abst. 52, 249d	A	p-(1-heptadec-8-enyl-amino)benzoic acid
257	E-1-bromo-9-octa-decene Chem. Abst. 70, 46779j	A	p-(E-1-octadec-9-enyl-amino)benzoic acid
258	Z-1-bromo-9-octa-decene Chem. Abst. 70, 46779j	A	p-(Z-1-octadec-9-enyl-amino)benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
259	11-chloro-1-undecene Chem. Abst. 66, P19046d	A	p-(1-undec-10-enylamino)benzoic acid
260	12-iodo-3,7,11-trimethyl-1-dodecene	A	p-[1-(2,6,10-trimethyldodec-11-enyl)amino]benzoic acid
261	13-bromo-1-tridecene Chem. Abst. 67, 43348v	A	p-(1-tridec-12-enylamino)benzoic acid
262	22-bromo-9-docosene Chem. Abst. 73, 44976j	A	p-[1-(2-methylhept-6-enyl)amino]benzoic acid
263	16-methanesulfonyloxy-1-decene Ref. B	B	p-(1-hexadec-15-enylamino)benzoic acid
264	propargyl alcohol	B	p-(1-prop-2-ynylamino)benzoic acid
265	3-chloro-1-butyne	A	p-(2-but-3-ynylamino-benzoic acid
266	3-chloro-3-methylnonyne Chem. Abst. 55, 22090i	A	p-[3-(3-methylnon-1-ynyl)amino]benzoic aci
267	3-bromo-1-pentadecyne Chem. Abst. 53, 21638c	A	p-(3-pentadec-1-ynylamino)benzoic acid
268	1-octyn-3-ol Chem. Abst. 66, 85410n	B	p-(3-oct-1-ynylamino)-benzoic acid
269	3,7,11,15-tetramethyl-1-hexadecyn-3-ol	B	p-[3-(3,7,11,15-tetramethylhexadec-1-ynyl)-amino]benzoic acid
270	2-butyn-1-ol	B	p-(3-hex-4-ynylamino)-benzoic acid
271	4-hexyn-3-ol	B	p-(3-hex-4-ynylamino)-benzoic acid
272	2-methyl-3-pentyn-2-ol Chem. Abst. 69, 10496e	B	p-[2-(2-methylpent-3-ynyl)amino]benzoic aci
273	2-octyn-1-ol	B	p-(1-oct-3-ynylamino)-benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
274	4-decyn-3-ol Chem. Abst. 69, P4630s	B	p-(3-dec-4-ynylamino)-benzoic acid
275	1-bromo-2-dodecyne Chem. Abst. 28, 40345	A	p-[1-dodec-2-ynylamino)-benzoic acid
276	1-methanesulfonly-oxy-2-pentadecyne J. Med. Chem. 19, 946 (177)	B	p-(1-pentadec-2-ynyl-amino)benzoic acid
277	3-butyne-1-ol Chem. Abst. 66, P2319a	B	p-(1-but-3-ynylamino)-benzoic acid
278	1-undecyn-4-ol Chem. Abst. 70, 3219j	B	p-(4-undec-1-ynylamino)-benzoic acid
279	2-methyl-4-pentyn-2-ol Chem. Abst. 68, 12200g	B	p-[2-(2-methylpent-4-ynyl)amino]benzoic acid
280	4-pentyn-2-ol Chem. Abst. 64, 13537e	B	p-(2-pent-4-ynylamino)-benzoic acid
281	3-pentyn-1-ol	B	p-(1-pent-3-ynylamino)-benzoic acid
282	4-hexyn-2-ol	B	p-(2-hex-4-ynylamino)-benzoic acid
283	2-methyl-3-pentyn-1-ol Chem. Abst. 66, 11524k	B	p-[1-(2-methyl-3-pent-3-ynyl)amino]benzoic acid
284	2-(1-propynyl)-1-heptanol Chem. Abst. 66, 115242k	B	p-[1,2-(1-propynyl-heptyl)amino]benzoic acid
285	2-methyl-4-nonyn-2-ol Chem. Abst. 68, 104593r	B	p-[2-(2-methylnon-4-ynyl)amino]benzoic acid
286	2-methyl-3-nonyn-1-ol Chem. Abst. 66, 115242k	B	p-[1-(2-methylnon-3-ynyl)amino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
287	3-nonyn-1-ol Chem. Abst. 75, 5165r	B	p-(1-non-3-ynylamino)-benzoic acid
288	2-methyl-3-decyn-1-ol Chem. Abst. 66,11524k	B	p-[1-(2-methyldec-3-ynyl)amino]benzoic acid
289	5-chloro-1-pentyne	A	p-(1-pent-4-ynylamino)-benzoic acid
290	4-hexyn-1-ol Chem. Abst. 74, 9800w	B	p-(1-hex-4-ynylamino)-benzoic acid
291	1-chloro-4-nonyne	A	p-(1-non-4-ynylamino)-benzoic acid
292	1-chloro-4-tridecyne Chem. Abst. 32, 7426^3	A	p-(1-pentadec-2-ynylamino)benzoic acid
293	1-chloro-4-hexadecyne	A	p-(1-hexadec-4-ynylamino)benzoic acid
294	5-hexyn-1-ol Chem. Abst. 74, 9800w	B	p-(1-hex-5-ynylamino)-benzoic acid
295	6-octyn-2-ol Chem. Abst. 71, 60300y	B	p-[2-methylocty-6-ynyl)amino]benzoic acid
296	1-iodo-5-decyne Chem. Abst. 51, 12817f	A	p-(1-dec-5-ynylamino)-benzoic acid
297	5-tetradecyn-1-ol Chem. Abst. 71, 120523k	B	p-(1-tetradec-5-ynylamino)benzoic acid
298	5-octadecyn-1-ol Chem. Abst. 72, 42686v	B	p-(1-octadec-5-ynylamino)benzoic acid
299	6-octadecyn-1-ol Chem. Abst. 72, 42686v	B	p-(1-octadec-6-ynylamino)benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
300	10-chloro-3-decyne Chem. Abst. 67, 108147a	A	p-(1-dec-7-ynylamino)-benzoic acid
301	1-chloro-7-tetradecyne Chem. Abst. 54, 22461e	A	p-(1-tetradec-7-ynylamino)benzoic acid
302	7-hexadecyn-1-ol Chem. Abst. 71, 19554w	B	p-(1-hexadec-7-ynylamino)benzoic acid
303	7-octadecyn-1-ol Chem. Abst. 67, 81784w	B	p-(1-octadec-7-ynylamino)benzoic acid
304	8-octadecyn-1-ol Chem. Abst. 72, 42686v	B	p-(1-octadec-8-ynylamino)benzoic acid
305	9-decyn-1-ol Chem. Abst. 67, 81784s	B	p-(1-decyn-9-ynylamino)-benzoic acid
306	10-octadecyn-1-ol Chem. Abst. 67, 81784s	B	p-(1-octadec-10-ynylamino)benzoic acid
307	1-tricosyn-1-ol Chem. Abst. 67, 81787s	B	p-(1-non-4-ynylamino)-benzoic acid
308	11-dodecyn-1-ol Chem. Abst. 68, 39015n	B	p-(1-dodec-11-ynylamino)benzoic acid
309	11-tetradecyn-1-ol Chem. Abst. 75, 16792u	B	p-(1-tetradec-11-ynylamino)benzoic acid
310	11-tridecyn-1-ol Chem. Abst. 75, 167927u	B	p-(1-tridec-11-ynylamino)benzoic acid
311	16-bromo-5-hexadecyne Chem. Abst. 68, 2536g	A	p-(1-hexadec-11-ynylamino)benzoic acid
312	12-tridecyn-1-ol Chem. Abst. 68, 39015n	B	p-(1-tridec-12-ynylamino)benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
313	12-octadecyn-1-ol Chem. Abst. 72, 42686v	B	p-(1-octadec-12-ynyl-amino)benzoic acid
314	13-tetradecyn-1-ol Chem. Abst. 68, 390115n	B	p-(1-tetradec-13-ynyl-amino)benzoic acid
315	14-pentadecyn-1-ol Chem. Abst. 68, 39015n	B	p-(1-pentadec-14-ynyl-amino)benzoic acid
316	5,7-octadien-4-ol Chem. Abst. 72, 42686v	B	p-(4-octa-5,7-dienyl-amino)benzoic acid
317	4-ethyl-3,5-hexa-decadien-2-ol Chem. Abst. 70, 20116r	B	p-[2-(4-ethylhexa-3,5-dienyl)amino] benzoic acid
318	2-methyl-4,6-hepta-dien-3-ol Chem. Abst. 71, 112534z	B	p-[3-(2-methylhepta-4,6-dienyl)amino benzoic acid
319	E-2,4,6,trimethyl-3,5-heptadien-2-ol	B	p-[E-2-(2,4,6-tri-methylhepta-3,5-di-enyl)amino] benzoic acid
320	4,6-octadien-3-ol Chem. Abst. 69, 58770s	B	p-(1-hexa-2,4-dienyl-amino)benzoic acid
321	2,4-hexadien-1-ol Chem. Abst. 67, 81787s	B	p-(1-hexa-2,4-dienyl-amino)benzoic acid
322	6-isopropyl-7,7-dimethyl-3,5-octa-dien-2-ol Chem. Abst. 75, 36362g	B	p-[2-(6-isopropyl-7,7 dimethylocta-3,5-dienyl)amino]benzoic acid
323	3,5,7-trimethyl-4,6-nonadien-3-ol Chem. Abst. 74, 42252s	B	p-[3-(3,5,7-trimethyl nona-4,6-dienyl)amino benzoic acid
324	2,6-dimethyl-3,5-octadien-2-ol Chem. Abst. 68, 114750d	B	p-[2-(2,6-dimethyl-octa-3,5-dienyl)amino benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
325	E,E-6-ethyl-4,6-decadien-3-ol Chem. Abst. 73, 130585n	B	p-[E,E-3-(6-ethyl-deca-4,6-dienyl)amino]-benzoic acid
326	5-ethyl-3,5-nona-dien-2-ol	B	p-[2-(5-ethylnona-3,5-dienyl)amino]benzoic acid
327	E,E-2,4-octadien-1-ol Chem. Abst. 67, 104696n	B	p-(E,E-1-octa-2,4-di-enylamino)benzoic acid
328	E,Z-2,4-nonadien-1-ol Chem. Abst. 67, 99692w	B	p-(E,Z-1-nona-2,4-di-enylamino)benzoic acid
329	E,E-2,4-decadien-1-ol Chem. Abst. 67, 104946N	B	p-(E,E-1-deca-2,4-di-enylamino)benzoic acid
330	E,Z-2,4-decadien-1-ol Chem. Abst. 67, 99692v	B	p-(E,Z-1-deca-2,4-di-enylamino)benzoic acid
331	E-2,5-hexadien-1-ol Chem. Abst. 73, P55709a	B	p-(E-1-hexa-2,5-dienyl-amino)benzoic acid
332	Z-2,5-hexadienyl-1-ol Chem. Abst. 73, P55709a	B	p-(Z-1-hexa-2,5-dienyl-amino)benzoic acid
333	E(+)-4-ethyl-2,5-di-methyl-2,5,hexadien-1-ol Chem. Abst. 71, 70152m	B	p-[E(+)-1-(2,5-di-methylhexa-2,5-dienyl)-amino]benzoic acid
334	E-2,5,5-trimethyl-3,6-heptadien-10-ol Chem. Abst. 74 52962n	B	p-[E-2-(2,5,5-tri-methylhepta-3,6-di-enyl)amino]benzoic acid
335	Z-2,5,5-trimethyl-3,6-heptadien-1-ol Chem. Abst. 74, 52962n	B	p-[Z-2-(2,5,5-tri-methylhepta-3,6-di-enyl)amino]benzoic acid
336	Z,E-3,7-dimethyl-2,5-octadien-1-ol Chem. Abst. 71, 61565a	B	p-[Z-E-1-(3,7-dimethyl-octa-2,5-dienyl)amino]-benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
337	E-2,6-dimethyl-2,6-heptadien-1-ol Chem. Abst. 72, 32036u	B	p-[E-1-(2,6-dimethyl-hepta-2,6-dienyl)-amino]benzoic acid
338	E,E-2,6-octadien-1-ol	B	p-(E,E-1-octa-2,6-dienylamino)benzoic acid
339	E,E-2,6-dimethyl-2,6-octadien-1-ol Chem. Abst. 71,22204N	B	p-[E,E-1-(2,6-dimethyl-octa-2,6-dienyl)amino]-benzoic acid
340	Z,E-2,6-dimethyl-octadien-1-ol Chem. Abst. 71, 22204n	B	p-(Z,E-1-(2,6-dimethyl-octa-2,6-dienylamino)-benzoic acid
341	E,Z-2,6-nonadien-1-ol Chem. Abst. 72, 24504e	B	p-(E,Z-1-nona-2,6-dienylamino)benzoic acid
342	E,Z-3-ethyl-7-methyl-2,6-nonadien-1-ol Chem. Abst. 75, 63019g	B	p-[E,Z-1-(3-ethyl-7-methylnona-2,6-dienyl)-amino]benzoic acid
343	3,7,11,11-tetramethyl-2,6-dodecadien-1-ol Chem. Abst. 75, P117969n	B	p-[1-(3,7,11,11-tetra-methyldodeca-2,5-dienyl)amino]benzoic acid
344	E,E-3,7,1-trimethyl-2,6-dodecadien-1-ol Chem. Abst. 69, 978z	B	p-[E,E-1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,6-dienyl)amino]benzoic acid
345	E,Z-3,7,11-trimethyl-2,6-dodecadien-1-ol Chem. Abst. 69, 978g	B	p-(E,Z-1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,6-dienyl)amino]benzoic acid
346	2,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 74, P41892p	B	p-(1-octa-2,7-dienylamino)benzoic acid
347	E-3,7-dimethyl-2,7-octadien-1-ol Chem.Abst. 68, 114750d	B	p-[E-1-(3,7,dimethyl-octa-2,7-dienyl)amino]-benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
348	Z-3,7-dimethyl-2,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 68, 114750d	B	p-[Z-1-(3,7-dimethyl-octa-2,7-dienyl)amino]-benzoic acid
349	3,4,8-trimethyl-2,7-nonadien-1-ol Chem. Abst. 68, 9184c	B	p-[-(3,4,8-trimethyl-nona-2,7-dienyl)amino]-benzoic acid
350	3,4,8-trimethyl-2,8-(-nonadien-1-ol Chem. Abst. 68,29184c	B	p-[1-(3,4,8-trimethyl-nona-2,8-dienyl)amino]-benzoic acid
351	2,9-decadien-1-ol Chem. Abst. 68, 68373h	B	p-(1-deca-2,9-dienyl-amino)benzoic acid
352	E-3,7,11-trimethyl-2,10-dodecadien-1-ol Chem.Abst. 69, 978z	B	p-[E-1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,10-dienyl)amino]benzoic acid
353	Z-3,7,11-trimethyl-2,10-dodecadien-1-ol	B	p-[Z-1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,10-dienyl)amino]benzoic acid
354	E,E-4-methyl-3,5-heptadien-1-ol Chem. Abst. 6,104730s	B	p-[E,E-1-(4-methyl-hepta-3,5-dienyl)-amino]benzoic acid
355	E,Z-4-methyl-3,5-heptadien-1-ol Chem. Abst. 66 104730s	B	p-[E,Z-1-(4-methyl-hepta-3,5-dienyl)-amino]benzoic acid
356	Z,E-4-methyl-3,5-heptadien-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[Z,E-1-(4-methyl-hepta-3,5-dienyl)-amino]benzoic acid
357	Z,Z-4-methyl-3,5-heptadien-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[Z,Z-1-(4-methyl-hepta-3,5-dienyl)-amino]benzoic acid
358	E-4,6-dimethyl-3,5-heptadien-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[E-1-(4,6-dimethyl-hepta-3,5-dienyl)-amino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
359	Z-4,6-dimethyl-3,5-heptadien-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[Z-1-(4,6-dimethyl-hepta-3,5-dienylamino]-benzoic acid
360	E,Z-2,6-dimethyl-4,6-octadien-2-ol Chem. Abst. 68, 114750d	B	p-[E,Z-2-(2,6-dimethyl-octa-4,6-dienyl)amino]-benzoic acid
361	1-hydroxy-3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatriene	B	p-[1-(3,7,11-trimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-amino]benzoic acid
362	5-methyl-3,5-octadien-1-ol Chem. Abst. 69, 18519k	B	p-[1-(5-methylocta-3,5-dienyl)amino]benzoic acid
363	E-4-methyl-3,6-heptadien-1-ol Chem. Abst. 66, 10473s	B	p-[E-1-(4-methylhepta-3,6,dienyl)amino]-benzoic acid
364	Z-4-methyl-3,6-heptadien-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[Z-1-(4-methylhepta-3,6-dienyl)amino]-benzoic acid
365	E(+)-2,6-dimethyl-4,7-octadien-2-ol Chem. Abst. 75, 49345d	B	p-[E(+)-2-(2,6-di-methylocta-4,7-dienyl)-amino]benzoic acid
366	Z(+)-2,6-dimethyl-4,7-octadien-2-ol Chem. Abst. 75, 49345d	B	p-[Z(+)-2-(2,6-di-methylocta-4,7-dienyl)-amino]benzoic acid
367	E-3,7-dimethyl-3,6-octadien-1-ol Chem. Abst. 67, 64554z	B	p-[E-1-(3,7-dimethyl-octa-3,6-dienyl)amino]-benzoic acid
368	Z-3,7-dimethyl-3,6-octadien-1-ol	B	p-[Z-1-(3,7-dimethyl-octa-3,6-dienyl)-amino]benzoic acid
369	E-3-methyl-3,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 69, 65681x	B	p-[E-1-(3-methyl-octa-3,7-dienyl)amino]-benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
370	Z-3-methyl-3,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 69 26681x	B	p-[Z-1-(3-methyl-octa-3,7-dienyl)amino]-benzoic acid
371	E-2-methyl-4,8-nona-dien-1-ol Chem. Abst. 73, 87253P	B	p-[Z-1-(4,6-dimethyl-hepta-3,5-dienyl)-amino]benzoic acid
372	E-3,7-dimethyl-3,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 69, 26681x	B	p-[E-1-(3,7-dimethyl-octa-3,7-dienyl)amino]-benzoic acid
373	E-8-methyl-7-methylene-3-nonen-1-ol Chem. Abst. 70, 29098u	B	p-[E-1-(8-methyl-7-methylenenon-3-enyl)-amino]benzoic acid
374	2,4,9-trimethyl-4,8-decadien-1-ol Chem. Abst. 74, 99342s	B	p-[2-(2,4,9-trimethyl-deca-4,8-dienyl)amino]-benzoic acid
375	E-2-methyl-4,9-decadien-1-ol Chem. Abst. 73, 87254g	B	p-[E-2-(2-methyldeca-4,9-dienyl)amino]-benzoic acid
376	2,6-dimethyl-5,7-octadien-2-ol Chem. Abst. 72, 37616t	B	p-[2-(2,6-dimethylocta-5,7-dienyl)amino]-benzoic acid
377	E-3,7-dimethyl-4,6-octadien-1-ol Chem. Abst. 72, 121291r	B	p-[E-1-(3,7-dimethyl-octa-4,6-dienyl)-amino]benzoic acid
378	Z-3,7-dimethyl-4,6-octadien-1-ol Chem. Abst. 72, 121291r	B	p-[Z-1-(3,7-dimethyl-octa-4,6-dienyl)-amino-benzoic acid
379	E-4,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 66, 28610k	B	p-(E-1-octa-4,7-dienyl-amino)benzoic acid
380	5,8-nonadien-2-ol Chem. Abst. 68, 28610k	B	p-(2-nona-5,8-dienyl-amino)benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
381	E-7-methyl-4,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 66, 28610k	B	p-[E-1-(7-methyl-octa-4,7-dienyl)-amiono]benzoic acid
382	E-8-methyl-5,8-nonadien-2-ol Chem. Abst. 66, 28610k	B	p-[E-2-(8-methyl-nonal-5,8-dienyl)-amino]benzoic acid
383	E-6,10-dimethyl-5,9-undecadien-2-ol Chem. Abst. 73, 131152f	B	p-[E-2-(6,10-dimethyl-undeca-5,9-dienyl)-amino]benzoic acid
384	5,9,13-trimethyl-8,13-tetradecadien-2-ol Chem. Abst. 70, 28303v	B	p-[6-(5,9,13-trimethyl tetradeca-8,12-dienyl) amino]benzoic acid
385	E-3,7,11-trimethyl-6,10-dodecadien-3-ol Chem. Abst. 69, 8333f	B	p-[E-3-(3,7,11-trimethyldodeca-6,10-dienyl)amino]benzoic aci
386	Z-3,7,11-trimethyl-6,10-dodecadien-3-ol Chem. Abst. 69, 8333f		p-[Z-3-(3,7,11-trimethyldodeca-6,10-dienyl)amino]benzoic aci
387	5,9-dimethyl-4,8-decadien-1-ol Chem. Abst. 74, 112233n	B	p-[1-(5,9-dimethyl-deca-4,8-dienyl)amino] benzoic acid
388	15-methanesulfonyl-oxy-1,11-pentadeca-diene Ref. B	B	p-(1-pentadeca-4,14-dienylamino)benzoic acid
389	5,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 68, 68503a	B	p-(1-octa-5,7-dienyl-amino)benzoic acid
390	E-3,7-dimethyl-5,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 72, P90672j	B	p-[E-1-(3,7-dimeth-octa-5,7-dienyl)-amino]benzoic acid
391	6,10-dimethyl-5,9-undecadien-1-ol Chem. Abst. 71, 50248y	B	p-[1-(6,10-dimethyl-undeca-5,9-dienyl)-amino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
392	2,6,10-trimethyl-5,9-undecadien-1-ol Chem. Abst. 71, 50243t	B	p-[1-(2,6,10-dimethyl-undeca-5,9-dienyl)-amino]benzoic acid
393	10-propyl-5,9-tridecadien-1-ol Chem. Abst. 68, 39028u	B	p-[1-(10-propyl-trideca-5,9-dienyl)-amino]benzoic acid
394	5,13-tetradecadien-2-ol Chem. Abst. 66, 35672k	B	p-[1-tetradeca-5,13-dienylamino]benzoic acid
395	E-3,7,11-trimethyl-6,10-dodecadien-1-ol Chem. Abst. 69, 978z	B	p-[1-(3,7,11-trimethyl-dodeca-6,10-dienyl)-amino]benzoic acid
396	E-6,10,14-trimethyl-9,13-pentadecadien-2-ol Chem. Abst. 74, 53992j	B	p-[E-2-(6,10,14-trimethylylpentadeca-9,13-dienyl)amino]-benzoic acid
397	Z-6,10,14-trimethyl-9,13-pentadecadien-2-ol Chem. Abst. 74, 53992j	B	p-[Z-2-(6,10,14-trimethylylpentadeca-9,13-dienyl)amino]-benzoic acid
398	Z,Z-9,12-octadecadien-2-ol Chem. Abst. 68, 92804v	B	p-[1-octadeca-9,12-dienylamino]benzoic acid
399	E,Z-10,12-hexadecadien-1-ol Chem. Abst. 66, 106133y	B	p-(E,Z-1-hexadeca-10,12-dienylamino)-benzoic acid
400	Z,E-10,12-hexadecadien-1-ol Chem. Abst. 66, P79564f	B	p-(Z,E-1-hexadeca-10,12-dienylamino)-benzoic acid
401	2-methyl-2,3-butadien-1-ol Chem. Abst. 71, 30229n	B	p-[1-(2-methylbuta-2,3-dienyl)amino]-benzoic acid
402	2-ethyl-2,3-butadien-1-ol Chem. Abst. 67, 53567e	B	p-[1-(2-ethylbuta-2,3-dienyl)amino]-benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
403	2,3,5-trimethyl-3,4-hexadien-2-ol Chem. Abst. 72, 131953x	B	p-[2-(2,3,5-trimethyl-hexa-3,4-dienyl)-amino]benzoic acid
404	3-isopropyl-2,4-dimethyl-4,5-hexadien-3-ol	B	p-[3-(2,4-dimethyl-hexa-4,5-dienyl)amino] benzoic acid
405	2,5-dimethyl-3,4-hexadien-2-ol Chem. Abst. 68, 39152e	B	p-[2-(2,5-dimethylhexa 3,4-dienyl)amino]-benzoic acid
406	3,5-dimethyl-3,4-heptadien-2-ol Chem. Abst. 72, 131953x	B	p-[2-(3,5-dimethyl-hepta-3,4-dienyl)-amino]benzoic acid
407	2-methyl-3,4-heptadien-2-ol Chem. Abst. 71, 38219g	B	p-[2-(2-methylhepta-3,4-dienyl)amino]-benzoic acid
408	2,3,5-trimethyl-3,4-heptadien-2-ol Chem. Abst. 72, 131953x	B	p-[2-(2,3,5-trimethyl-hepta-3,4-dienyl)-amino]benzoic acid
409	3-t-butyl-2-methyl-3,4-octadien-2-ol Chem. Abst. 66, 75593s	B	p-[2-(3-t-butyl-2-methylocta-3,4-dienyl) amino]benzoic acid
410	2-ethyl-2,3-heptadien-1-ol Chem. Abst. 75, 63063s	B	p-[1-(2-ethylhepta-2,3-dienyl)amino]-benzoic acid
411	2-methyl-3,4-octadien-2-ol Chem. Abst. 75, 140175g	B	p-[1-(2-methylocta-3,4-dienyl)amino]-benzoic acid
412	3-methyl-3,4-octadien-2-ol Chem. Abst. 66, 75593s	B	p-[2-(3-methylocta-3,4-dienyl)amino]-benzoic acid
413	5,6-decadien-4-ol Chem. Abst. 75, 76898t	B	p-(4-deca-5,6-dienyl-amino)benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
414	2,3-dimethyl-3,4-octadien-2-ol Chem. Abst. 66, 75593s	B	p-[2,3-dimethylocta-3,4-dienyl)amino]-benzoic acid
415	4-ethyl-4,5-nonadien-3-ol Chem. Abst. 75, 63063s	B	p-[3-(4-ethylnona-4,5-dienyl)amino]-benzoic acid
416	2-methyl-3-propyl-3,4-octadien-2-ol Chem. Abst. 66, 65592v	B	p-[2-(2-methyl-3-propylocta-3,4-dienyl)-amino]benzoic acid
417	2-methyl-3,4-nonadien-2-ol Chem. Abst. 75, 140173g	B	p-[2-(2-methylnona-3,4-dienyl)amino]-benzoic acid
418	2,8-dimethyl-3,4-nonadien-2-ol Chem. Abst. 71, 38219g	B	p-[2-(2,8-dimethylnona-3,4-dienyl)amino]-benzoic acid
419	2-methyl-3,4-decadien-2-ol Chem. Abst. 75, 140173g	B	p-[2-(2-methyldeca-3,4-dienyl)amino]-benzoic acid
420	2,9-dimethyl-3,4-decadien-2-ol	B	p-[2-(2,9-dimethyl-deca-3,4-dienyl)amino]-benzoic acid
421	2-methyl-3,4-dodecadien-2-ol Chem. Abst. 71, 38219g	B	p-[2-(2-methyldodeca-3,4-dienyl)amino]-benzoic acid
422	2-methyl-3,4-tridecadien-1-ol Chem. Abst. 71, 38219g	B	p-[2-(2-methyltri-deca-3,4-dienyl)amino]-benzoic acid
423	4,5-hexadien-2-ol Chem. Abst. 75, 5152j	B	p-(2-hexa-4,5-dienyl-amino)benzoic acid
424	2-methyl-5,6-heptadien-3-ol Chem. Abst. 75, 5152j	B	p-[2-(2-methylhepta-5,6-dienyl)amino]-benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
425	3,3-dimethyl-4,5-hexadien-2-ol Chem. Abst. 69, 86256x	B	p-[2-(3,3-dimethyl-hexa-4,5-dienyl)-amino]benzoic acid
426	2,5-dimethyl-5,6-heptadien-3-ol Chem. Abst. 68, 86855w	B	p-[2-(2,5-dimethyl-hepta-5,6-dienyl)-amino]benzoic acid
427	2,2,5-trimethyl-3,4-hexadien-1-ol Chem. Abst. 71, 2)767g	B	p-[1-(2,2,5-trimethyl-hexa-3,4-dienyl)amino]benzoic acid
428	(+)2,2-dimethyl-3,4-hexadien-1-ol Chem. Abst. 68, 58831s	B	p-[1-(2,2-dimethyl-hexa-3,4-dienyl)-amino]benzoic acid
429	3,4-hexadien-1-ol Chem. Abst. 66, 54943r	B	p-(1-hexa-3,4-dienyl-amino)benzoic acid
430	2,2,3,5-tetramethyl-3,4-hexadien-1-ol Chem. Abst. 71, 29767g	B	p-[1-(2,2,3,5-tetra-methylhexa-3,4-dienyl)amino]benzoic acid
431	3,3,6-trimethyl-4,5-octadien-2-ol Chem. Abst. 69, 86256x	B	p-[2-(3,3,6-trimethyl-octa-4,5-dienyl)-amino]benzoic acid
432	2,5-dimethyl-5,6-heptadien-2-ol Chem. Abst. 69, 86256x	B	p-[2-(2,5-dimethyl-hepta-5,6-dienyl)-amino]benzoic acid
433	4-methyl-4-penten 2-yn-1-ol	B	p-[1-(4-methylpent-4-en-2-ynyl)amino]benzoi acid
434	2-methyl-2-penten 2-yn-1-ol	B	p-[1-(2-methylpent-2-en-4-ynyl)amino]benzoi acid
435	5-hexen-3-yn-2-ol	B	p-(2-hex-5-en-3-ynyl-amino)benzoic acid
436	7-octen-5-yn-4-ol Chem. Abst. 67, 113544g	B	p-(4-oct-7-en-5-ynyl-amino)benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
437	5-methyl-5-hexen-3-yn-2-ol	B	p-[2-(5-methylhex-5-en-3-ynyl)amino]benzoic acid
438	2,5-dimethyl-1-nonen-3-yn-5-ol Chem. Abst. 69, 2433s	B	p-[5-(2,5-dimethylnon-1-en-3-ynyl)amino]-benzoic acid
439	E-3-decen-1-yn-5-ol Chem. Abst. 75, 35042r	B	p-(5-dec-3-en-1-ynyl-amino)benzoic acid
440	E-3-dodecen-1-yn-5-ol Chem. Abst. 75, 35042r	B	p-(5-dodec-3-en-1-ynyl-amino)benzoic acid
441	2-methyl-5-hexen-3-yn-2-ol Chem. Abst. 66, 75760v	B	p-[2-(2-methylhex-5-en-3-ynyl)amino]-benzoic acid
442	3-methyl-6-hepten-4-yn-3-ol Chem. Abst. 67, 113544g	B	p-[3-(3-methylhept-6-en-4-ynyl)amino]-benzoic acid
443	5-methyl-1-nonen-3-yn-5-ol Chem. Abst. 67, 43345s	B	p-[5-(5-methylnon-1-en-3-ynyl)amino]-benzoic acid
444	3-ethyl-6-hepten-4-yn-3-ol Chem. Abst. 71, 112202g	B	p-[3-(3-ethylhept-6-en-4-ynyl)amino] benzoic acid
445	5-ethyl-1-nonen-3-yn-5-ol Chem. Abst. 72, 31124j	B	p-[5-(5-ethylnon-1-en-3-ynyl)amino]-benzoic acid
446	2,5-dimethyl-5-hexen-3-yn-2-ol Chem. Abst. 71, 112202g	B	p-[2-(2,5-dimethyl-hex-5-en-3-ynyl)amino]-benzoic acid
447	3,6-dimethyl-6-hepten-4-yn-3-ol Chem. Abst. 69, 96881m	B	p-[2-(2,5-dimethyl-hex-5-en-3-ynyl)amino]-benzoic acid
448	3-ethyl-6-methyl-6-hepten-4-yn-3-ol Chem. Abst. 71, 1122026	B	p-[3-(3-ethyl-6-methyl-hept-6-en-4-ynyl)-amino]benzoic acid
449	5-ethyl-2-methyl-3-yn-5-ol Chem. Abst. 69, 2433s	B	p-[5-(5-ethyl-2-methyl-n-1-en-3-ynyl)amino]-benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
450	2-hexen-4-yn-1-ol Chem. Abst. 69, 77868a	B	p-(1-hex-2-en-4-ynyl-amino)benzoic acid
451	4-methyl-4-hexen-2-yn-1-ol Chem. Abst. 66, 115247r	B	p-[1-(4-methylhex-4-en-2-ynyl)amino]benzoi acid
452	5-hexen-2-yn-1-ol Chem. Abst. 71, 80580t	B	p-(1-hex-5-en-2-ynyl-amino)benzoic acid
453	5-methyl-5-hexen-2-yn-1-ol Chem. Abst. 70, 28152v	B	p-[1-(5-methylhex-5-en 2-ynyl)amino]benzoic
454	5-hexen-3-yn-1-ol Chem. Abst. 73, 109833g	B	p-(1-hex-5-en-3-ynyl-amino)benzoic acid
455	E-4-methyl-5-yn-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[E-1-1-(4-methylhept 3-en-5-ynyl)amino]-
456	Z-4-methyl-5-yn-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[Z-1-(4-methylhept-3-en-5-ynyl)amino]-benzoic acid
457	3-hexen-5-yn1-2-ol Chem. Abst. 75, 5152j	B	p-(2-hex-3-en-5-ynyl-amino)benzoic acid
458	6-methyl-6-hepten-4-yn-2-ol	B	p-[2-(6-methylhept-6-en-4-ynyl)amino]-benzoic acid
459	7-methyl-7-octen-5-yn-3-ol	B	p-[3-(7-methyloct-7-en-5-ynyl)amino]-benzoic acid
460	2,5-dimethyl-5-hex-en-3-yn-2-ol	B	p-[2-(2-dimethylhex-5-en-3-ynyl)amino]-benzoic acid
461	3-methyl-6-octen-4-yn-3-ol Chem. Abst. 74, 41795j	B	p-[3-(3-methyloct-6-en-4-ynyl)amino]-benzoic acid
462	5-methyl-9-decen-6-yn-5-ol Chem. Abst. 73, 12527 1c	B	p-[5-(5-methyldec-9-en-6-ynyl)amino]-benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
463	2,5,5,6-tetramethyl-6-hepten-3-yn-2-ol Chem. Abst. 70, 10801w	B	p-[2-(2,5,5,6-tetramethylhept-6-en-3-ynyl)amino]benzoic acid
464	3-ethyl-7-octen-4-yn-3-ol Chem. Abst. 73, 3762t	B	p-[3-(3-ethyloct-7-en-4-ynyl)amino]-benzoic acid
465	3-methyl-7-octen-4-yn-3-ol Chem. Abst. 73, 3762t	B	p-[3-(3-methyloct-7-en-4-ynyl)amino]-benzoic acid
466	2,6-dimethyl-6-hepten-3-yn-2-ol Chem. Abst. 73, 55677p	B	p-[2-(2,6-dimethylhept-6-en-3-ynyl)-amino]benzoic acid
467	3,6-diethyl-6-octen-4-yn-3-ol Chem. Abst. 68, 104850x	B	p-[3-(3,6-diethyloct-6-en-4-ynyl)-amino]benzoic acid
468	6-ethyl-6-octen-4-yn-2-ol Chem. Abst. 73, 19632z	B	p-[2-(6-ethyloct-6-en-4-ynyl)amino]-benzoic acid
469	6-methyl-t-hepten-2-yn-1-ol Chem. Abst. 72, 3587u	B	p-[1-(6-methylhept-6-en-2-ynyl)amino]-benzoic acid
470	E-4-methyl-3-hepten-6-yn-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[E-1-(4-methylhept-3-en-4-ynyl)-amino]benzoic acid
471	Z-4-methyl-3-hepten-6-yn-1-ol Chem. Abst. 66, 104'30s	B	p-[Z-1-(4-methylhept-3-en-6-ynyl)-amino]benzoic acid
472	E-2-octen-6-yn-1-ol Chem. Abst. 75, 63019g	B	p-(E-1-oct-2-en-6-ynylamino)benzoic acid
473	Z-7-methyl-6-nonen-2-yn-1-ol Chem. Abst. 70, 78718j	B	p-[Z-1-(7-methylnon-6-en-2-ynyl)-amino]benzoic acid
474	8-methyl-7-methylene-3-nonyn-1-ol Chem. Abst. 66, 29098u	B	p-[1-(8-methyl-1-methylenenon-3-ynyl)-amino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
475	E-2-decen-4-yn-1-ol Chem. Abst. 67, 99692v	B	p-(1-dec-2-en-4-ynyl-amino)benzoic acid
476	4-methyl-4-decen-8-yn-1-ol Chem. Abst. 75, 110510x	B	p-[1-(4-methyldec-4-en-8-ynyl)amino]-benzoic acid
477	E-2-undecen-4-yn-1-ol. Chem. Abst. 66, 28594h	B	p-(1-undec-2-en-4-ynyl amino)benzoic acid
478	6-methyl-5-undecen-2-yn-1-ol Chem. Abst. 71, P101399h	B	p-[1-(6-methylundec-5-en-2-ynyl)amino]-benzoic acid
479	E-5-tetradecen-3-yn-1-ol Chem. Abst. 73, 87370z	B	p-(E-1-tetradec-5-en 3-ynylamino)benzoic acid
480	Z-5-tetradecen-3-yn-1-ol Chem. Abst. 73, 87370z	B	p-(Z-1-tetradec-5-en-3-ynylamino)benzoic acid
481	10-propyl-9-tridec-en-5-yn-1-ol Chem. Abst. 72, 12017K	B	p-[1-(10-propyltridec-9-en-5-ynyl)amino]-benzoic acid
482	17-octadecen-14-yn-1-ol Chem. Abst. 68, 39015n	B	p-(1-octadec-17-en-14-ynylamino)benzoic acid
483	2,4-dimethyl-1,4-hexadien-3-ol Chem. Abst. 74 87269u	B	p-[3-(2,4-dimethylhexa 1,4-dienyl)amino]-benzoic acid
484	1,5-hexadien-3-ol Chem. Abst. 73, 44822f	B	p-(3-hexa-1,5-dienyl-amino)benzoic acid
485	3,5-dimethyl-1,5-hexadien-3-ol Chem. Abst. 67, 53415d	B	p-[3-(3,5-dimethylhexa 1,5-dienyl)amino]-benzoic acid
486	2,6-dimethyl-1,6-heptadien-3-ol Chem. Abst. 73, 87490p	B	p-[3-(2,6-dimethyl-hepta-1,6-dienyl)-amino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
487	E-2,6-dimethyl-1,6-octadien-3-ol Chem. Abst. 71, 61565a	B	p-[E-3-(2,6-dimethyl-octa-1,6-dienyl)amino]-benzoic acid
488	Z-2,6-dimethyl-1,6-octadien-3-ol Chem. Abst. 71, 6165a	B	p-[Z-3-(2,6-dimethyl-octa-1,6-dienyl)amino]-benzoic acid
489	3-ethyl-7-methyl-1,6-octadien-3-ol Chem. Abst. 66, P76192x	B	p-[3-(3-ethyl-7-methyl-octa-1,6-dienyl)amino]-benzoic acid
490	3-t-butyl-7-methyl 1,6-octadien-3-ol Chem. Abst. 66, P76192x	B	p-[3-(3-t-butyl-7-methyloctа-1,6-dienyl)-amino]benzoic acid
491	7,9-dimethyl-1,6-decadien-3-ol Chem. Abst. 71, P60078c	B	p-[3-(7,9-dimethyl-deca-1,6-dienyl)amino]-benzoic acid
492	3,7-dimethyl-1,6-decadien-3-ol Chem. Abst. 67, 2688n	B	p-[3-(3,7-dimethyl-deca-1,6-dienyl)amino]-benzoic acid
493	2-methyl-1,5-heptadien-4-ol Chem. Abst. 67, 53415d	B	p-[4-(2-methylhepta-1,5-dienyl)amino]-benzoic acid
494	4,6-dimethyl-1,5-heptadien-4-ol Chem. Abst. 67, 53415d	B	p-[4-(4,6-dimethyl-hepta-1,5-dienyl)-amino]benzoic acid
495	E,E-3,4,5-trimethyl-2,5-heptadien-4-ol Chem. Abst. 72,	B	p-[E,E-4-(3,4,5-trimethylhepta-2,5-dienyl)amino]benzoic acid
496	E,Z-3,4,5-trimethyl-2,5-heptadien-4-ol Chem. Abst. 72, 2823f	B	p-[E,Z-4-(3,4,5-trimethylhepta-2,5-dienyl)amino]benzoic acid
497	Z,Z-3,4,5-trimethyl-2,5-heptadien-4-ol Chem. Abst. 72, 2823f	B	p-[Z,Z-4-(3,4,5-trimethylhepta-2,5-dienyl)amino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
498	2-methyl-2,9-decadien-5-ol Chem. Abst. 73, 87254g	B	p-[5-(2-methyldeca-2,9-dienyl)amino]-benzoic acid
499	8-methyl-1,7-nonadien-5-ol Chem. Abst. 73, 87253p	B	p-[5-(8-methylnona-1-dienyl)amino]benzoic acid
500	3,4,7,7-tetramethyl-1,5-octadien-4-ol Chem. Abst. 67, 63514z	B	p-[5-(3,4,7,7-tetramethylocta-1,5-dienyl-amino]benzoic acid
501	3,4-dimethylene-2-hexanol Chem. Abst. 69,106850s	B	p-[2-(3,4-dimethylene-hexyl)amino]benzoic acid
502	3-methyl-2-methylene-3-butene-1-ol Chem. Abst. 74, 42503z	B	p-[1-(3-methyl-2-methylenebut-3-enyl-amino]benzoic acid
503	2-methylene-3-buten-1-ol Chem. Abst. 73, P67478n	B	p-[1-(2-methylenebut-3-enyl)amino]benzoic acid
504	3,3-dimethyl-2-methylene-4-penten-1-ol Chem. Abst. 74, 52962n	B	p-[1-(3,3-dimethyl-2-methylenepent-4-enyl)-amino]benzoic acid
505	2-methylene-3-methyl-4-hexen-1-ol Chem. Abst. 68, 59021q	B	p[1-(2-methylene-3-methylhex-4-enyl)-amino]benzoic acid
506	2,4-dimethyl-3-methylene-5-hexen-2-ol Chem. Abst. 72, 66299x	B	p-[2-(2,4-dimethyl-3-methylenehex-5-enyl)-amino]benzoic acid
507	2,4,4-trimethyl-3-methylene-5-hexen-2-ol Chem. Abst. 74, 52)62n	B	p-[2-(2,4,4-trimethyl-3-methylenehex-5-enyl)amino]benzoic acid
508	E-2-methyl-3-methylene-5-hepten-2-ol Chem. Abst. 72, 132999d	B	p-[E-2-(2-methyl-3-methylenehept-5-enyl)-amino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
509	Z-2-methyl-3-methylene-5-hepten-2-ol Chem. Abst. 72, 132999d	B	p-[Z-2-(2-methyl-3-methylenehept-5-enyl)amino]benzoic acid
510	2,6-dimethyl-1,3-methylene-5-hepten-2-ol Chem. Abst. 72, 132999d	B	p-[2-(2,6-dimethyl-3-methylenehept-5-enyl)amino]benzoic acid
511	3,7-dimethyl-2-methylene-6-octen-1-ol Chem. Abst. 68, 114750d	B	p-[1-(3,7-dimethyl-2-methyleneoct-6-enyl)-amino]benzoic acid
512	3,7-dimethyl-2-methylene-7-octen-1-ol Chem. Abst. 70, P3'191J	B	p-[1-(3,7-dimethyl-2-methyleneoct-7-enyl)-amino]benzoic acid
513	3-isopropylidene-2,5-dimethyl-4-hexen-2-ol Chem. Abst. 74, 53105x	B	p-[2-(3-isopropylidene-2,5-dimethylhex-4-enyl)amino]benzoic acid
514	2-methyl-6-methylene-7-octen-4-ol Chem. Abst. 69, 10548y	B	p-[4-(2-methyl-6-methyleneoct-7-enyl)-amino]benzoic acid
515	2-isopropylidene-5-methyl-4-hexene-1-ol Chem. Abst. 72, 132999d	B	p-[1-(2-isopropylidene-5-methylhex-4-enyl)-amino]benzoic acid
516	7-methyl-3-methylene-6-octen-1-ol 131140a	B	p-[1-(7-methyl-3-methyleneoct-6-enyl)-amino]benzoic acid
517	2-methyl-6-methylene-7-octen-2-ol Chem. Abst. 71, P61600h	B	p-[2-(2-methyl-6-methyleneoct-7-enyl)-amino]benzoic acid
518	E-2-ethylidene-6-methyl-5-hepten-1-ol Chem. Abst. 68, 114750d	B	p-[E-1-(2-ethylidene-6-methylhept-5-enyl)-amino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
519	Z-2-ethylidene-6-methyl-5-hepten-1-ol Chem. Abst. 68, 11475od	B	p-[Z-1-(2-ethylidene methylhept-5-enyl)-amino]benzoic acid
520	2,5-dimethyl-3-vinyl-4-hexen-2-ol Chem. Abst. 69, 45983p	B	p-[2-(2,5-dimethyl-3 vinylhex-4-enyl)amin benzoic acid
521	2-isopropenyl-5-methyl-4-hexen-1-ol Chem. Abst. 68, 111190k	B	p[1-(2-isopropenyl-5 methylhex-4-enyl)-amino]benzoic acid
522	2-vinyl-5-hepten-1-ol Chem. Abst. 75, P151673w	B	p-[1-(2-vinylhept-5-enyl)amino]benzoic acid
523	2-vinyl-6-hepten-1-ol Chem. Abst. 75, P151673w	B	p-[1-(2-vinylhept-6-enyl)amino]benzoic acid
524	2-(2-methylpropen-yl)-5-hexen-1-ol Chem. Abst. 68, 114750d	B	p-[1-(2-methyl-propenylhex-5-enyl)amino]benzoic acid
525	7-methyl-3-vinyl-6-octen-1-ol Chem. Abst. 66, P115838j	B	p-[1-(7-methyl-3-vinyloct-6-enyl)amin benzoic acid
526	2-allyl-4-methyl-4-penten-1-ol Chem. Abst. 72, 21731r	B	p-[1-(2-allyl-4-meth pent-4-enyl)amino]-benzoic acid
527	3-methyl-5-undecen-1-yn-3-ol Chem. Abst. 71, P101399h	B	p-[3-(3-methylundec-en-1-ynyl)amino]benz acid
528	3,4,8-trimethyl-8-nonen-1-yn-3-ol Chem. Abst. 68, 29184r	B	p-[3-(3,4,8-trimethy non-8-en-1-ynyl)amin benzoic acid
529	1-dodecen-4-yn-3-ol Chem. Abst. 66, 75603v	B	p-(3-dodec-1-en-4-yn amino)benzoic acid
530	11-dodecen-1-yn-3-ol Chem. Abst. 73, 120015N	B	p-(3-dodec-11-en-1-ynylamino)benzoic ac

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
531	1-undecen-5-yn-ol Chem. Abst. 69, 2432r	B	p-(4-undec-1-en-5-ynyl-amino)benzoic acid
532	3,7-dimethyl-6-nonen-1-yn-3-ol Chem. Abst. 71, P91265v	B	p-[3-(3,7-dimethylnon-6-en-1-ynyl)amino]-benzoic acid
533	7,7-dimethyl-1-nonen-8-yn-5-ol Chem. Abst. 74, 22939t	B	p-[5-(7,7-dimethylnon-1-en-8-ynyl)amino]-benzoic acid
534	2,3-dimethyl-1-nonen-4-yn-3-ol Chem. Abst. 68, 39161g	B	p-[3-(2,5-dimethylnon-1-en-4-ynyl)amino]-benzoic acid
535	3,7-dimethyl-7-octen-1-yn-3-ol Chem. Abst. 73, p7095a	B	p-[3-(3,7-dimethyloct-7-en-1-ynyl)amino]-benzoic acid
536	4,6-dimethyl-5-hepten-1-yn-4-ol Chem. Abst. 66, 95156e	B	p-[3-(4,6-dimethylhept-5-en-1-ynyl)amino]-benzoic acid
537	1-penten-4-yn-3-ol Chem. Abst. 74, P140935m	B	p-(3-pent-1-en-4-ynyl amino)benzoic acid

B e i s p i e l 538: Herstellung von 4-(Pentadec-4-enyl-amino)benzhydroxamsäure.

Zu einer Suspension von 44 g 4-(Pentadec-4-enylamino)-benzoesäure in 350 ml Glyme und 70 ml Pyridin gibt man bei 0° C 67 ml (100 g) Trifluoressigsäureanhydrid in solcher Geschwindigkeit zu, daß die Temperatur bei 20 - 30° C gehalten wird. Die entstehende Lösung rührt man 2 h bei 10 - 15° C, worauf mit 400 ml Ether verdünnt, in einem Eisbad gekühlt und mit 100 g Eis versetzt wird. Die Mischung rührt man kräftig bei Zimmertemperatur 1 h lang. Die wässerige Schicht wird mit Ether extrahiert und die vereinigten etherischen Extrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei (57 g) 4-[N-trifluoracetyl-N-(pentadec-4-enyl)amino]benzoesäure als ein Öl erhalten wird, das sich beim Stehenlassen verfestigt.

Das N-Trifluoracetylderivat (57 g) wird in 300 ml Thionylchlorid gelöst und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Kühlen wird die Mischung mit Toluol verdünnt und im Vakuum eingeengt. Den Rückstand verdünnt man erneut mit heißem Toluol und filtriert. Das Toluol wird im Vakuum eingeengt, wobei 61 g 4-[N-Trifluoracetyl-N-(pentadec-4-enyl)amino]benzoylchlorid erhalten werden.

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 16 g Hydroxylaminhydrochlorid in 75 ml Pyridin und 35 ml Dichlormethan tropfenweise das wie vorstehend angegeben hergestellte Benzoylchloridderivat (11,5 g) in 20 ml Dichlormethan zu. Nach 1 h wird die Mischung mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Der vereinigte organische Extrakt wird mit 5 %iger Salzsäure gewaschen, bis die wässerige Waschflüssigkeit sauer bleibt. Der Etherextrakt wird dann mit Wasser und Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei man 4-[N-Trifluoracetyl]-N-(pentadec-4-enyl)amino]benzhydroxamsäure als Öl erhält.

Ein Anteil von 0,9 g dieses Öls wird in 20 ml Ethanol gelöst und mit 1 n Natronlauge versetzt, worauf die Mischung bei Umgebungstemperatur gerührt wird. Man kühlt die Mischung ab und filtriert, wobei man einen weißen Feststoff erhält, der mit Ethanol gewaschen wird. Der weiße Feststoff wird aus heißem Ethanol umkristallisiert und liefert 4-(Pentadec-4-enylamino)-benzhydroxamsäure.

B e i s p i e l 539: Herstellung der Ester.

Man behandelt die Säuren der Beispiele 221 - 537 und 547 - 585 mit Trifluoressigsäureanhydrid, um das N-$COCF_3$-Derivat zu erhalten, schließt eine Behandlung mit Thionylchlorid an, um das N-$COCF_3$-Säurechlorid herzustellen, behandelt dann mit einem der folgenden Alkohole, entfernt anschließend die N-$COCF_3$-Gruppe mit Natriumhydroxid nach der Verfahrensweise des Beispiels 538 und erhält die Ester der als Ausgangsmaterial eingesetzten Säure.

Alkohole: methanol, ethanol, 2-methoxyethanol, butanol, pentanol, cyclopentanol, cyclohexanol, 1,2,-pro-

panediol, 1,3-propanediol, ethylene glycol, glycerol, glycidol, methyl glycolage, ethyl glycolate, glycolic acid, 2-hydroxypropionic acid, 3-hydroxybutyric acid, 4-hydroxybutyric acid, glyceric acid, 3-diethylamino-1-propanol, 1-diethylamino-2-propanol, 3-diemethylamino-1-propanol, 2-diisopropylaminoethanol, 3-(4-methyl-1-piperazino)-1,2-propanediol,3-methoxy-1,2-propanediol, N-piperidineethanol, N,N-diethylethanolamine, benzyl alcohol, p-fluorobenzyl alcohol, p-bromobenzyl alcohol, p-chlorobenzyl alcohol, p-methoxybenzyl alcohol, m-chlorobenzyl alcohol, p-carboxybenzyl alcohol, phenol, p-fluorophenol, p-bromophenol, p-chlorophenol, p-methoxyphenol,p-carboxyphenol, 4-cyanophenol,3-hydroxypyridine, 2-chloro-3-hydroxypyridine, 5-carboxy-3-hydroxypyridine.

B e i s p i e l 540: Herstellung der Amide.

Durch Behandlung der Säuren der Beispiele 221 - 539 und 547 - 585 mit Trifluoressigsäureanhydrid erhält man das N-$COCF_3$-Derivat, worauf mit Thionylchlorid zur Gewinnung des N-$COCF_3$-Säurechlorids behandelt wird; es schließt eine Behandlung mit einem der nachstehend angegebenen Amine an, worauf die N-$COCF_3$-Gruppe mit Natriumhydroxid nach der Verfahrensweise des Beispiels 538 entfernt wird, und man erhält die entsprechenden Amide der Ausgangssäure.

Amine: β-alanine, allylamine, allycyclohexylamine, aminoacetonitrile, α-aminoacetophenone, 2-amino-1-butanol, 3-aminobutyric acid, 4-aminobutyric acid, 1-amino-1-cyclopentanemethanol, 2-amino-5-diethylaminopentane, N-(2-aminoethyl)morpholine, N-(2-aminoethyl)piperazine, N-(2-aminoethyl)piperidine, 2-amino-2-ethyl-1,3-propanediol, 2-(2-aminoethyl)pyridine, N-(2-aminoethyl)pyrrolidine, DL-4-amino-3-hydroxybutyric acid, 5-aminolevulinic acid, aminomethanesulfonnic acid, p-aminomethylbenzenesulfonamide, 2-amino-3-methyl-1-butanol, aminomethylcyclobutane, 4-(aminomethyl)cyclohexanecarbonitrile, 1-aminomethyl-1-cyclohexanol, aminomethylcyclopropane, 4-(aminomethyl)piperdine, 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol, 2-amino-2-methyl-1-prop-

anol, 2-(aminomethyl)-2-propanol, 2-aminomethylpyridine, 3-aminomethylpyridine, 4-aminomethylpyridine, 2-amino-1-phenylethanol, 2-amino-3-phenyl-1-propanol, 3-amino-3-phenylpropionic acid, 3-amino-1,2-propanediol, 1-amino-2-propanol, N-(3-aminopropyl)diethanolamine, N-(3-aminopropyl)morpholine, 1-(3-aminopropyl) -2-pipecoline, N-(3-amino propyl)-2-pyrrolidinone, 5-aminovaleric acid, bis-(2-ethanolethyl)amine, bis-(2-methylallyl)amine, p-bromophenethylamine, 3-bromoppropylamine hydrobromide, n-butylamine, sec-butylamine, tert-butylamine, 2-cholrobenzylamine, 3-chlorobenzylamine, 5-chlorobenzylamine, 2-chloroethylamine, 3-chloropropylamine, cyclobutylamine, cycloheptylamine, 1,3-cyclohexanebis(methylamine), cyclohexanemethylamine, cyclohexylamine, cyclopentylamine, cyclopropylamine, 3-(di-n-butylamino)propylamine, 1,5-dimethylhexylamine, α,4-dimethyl-3-hydroxyphenethylamine, 1,1-dimethylpropargylamine, 1,2-dimethylpropylamine, 1,2-diphenylethylamine, ethylamine, ethyl-3-aminobutyrate, ethyl-4-aminobutyrate, 2-(ethylamino)ethanol, 1-ethylpropylamine, 1-ethynlcyclohexylamine, m-fluorobenzylamine, p-fluorobenzylamine, 2-fluoroethylamine, furfurylamine, n-heptylamine, isoamylamine, isopropylamine, m-methobenzylamine, p-methoxybenzylamine, 2-methoxyethylamine, o-methoxyphenethylamine, p-methoxyphenethylamine, N-methyl-β-alaninenitrile, 2-methylallylamine, methylamine, methylaminoacetonitrile, 2-(methylamino)ethanol, 2-methylbanylamine, 3-methylbanzylamine, 4-methylbenzylamine, 1-methylbutylamine, 4-methylcyclohexylamine, 1-norepinephrine, 4-phenylbutylamine, 1-phenylcyclopropanemethylamine, trans-2-pheynlcyclopropylamine, D(-)-α-phenylglycinol, 2-phenylglycinonitrile, phenylpropanolamine, 3-phenyl-1-propylamine, monopropargylamine, propylamine, taurine, tetrahydrofurfurylamine, 1,2,3,4-tetrahydro 1-naphthylamine, 2-(p-tolyl)ethylamine, m-aminobenzoic acid p-aminobenzoic acid, o-aminobenzyl alcohol, p-aminobenzyl alcohol, 3,5-dimethylpiperidine,2-ethylpiperidine, 3-hydroxypiperidine,4-hydroxypiperidine, 2-iminopiperidine, isonipecotamide, isonipecotic acid, methyl-4-oxo-3-piper-

idinecarboxylate, 2-methylpiperidine, 3-methylpiperidine, 4-methylpiperidine, nipecotamide, 4-phenylpiperidine, 4-phenyl-1,2,3,5-tetrahydropyridine, pipecolinic acid, piperidine, 2-piperidineethanol, 2-piperidinemethanol, 3-piperidinemethanol, 4-piperidinopiperidine, 4-piperidine, 1,2,3,6-tertahydropyridine, 2,2,6,6-tetramethylpiperidine, 2,2,6,6-tetra methyl-4-piperidinol, 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidone, 4,4-trimethylenedipiperidine, 2-methylpiperidine, 3-methylpiperidine, 4-methylpiperidine, 4-phenylpiperidine, piperidine, morpholine, hexamethyleneimine, heptamethyleneimine, pentamethyleneimine, pyrrolidine, N-methylpiperazine, dl-alinine, hydrazine, N-acetylhydrazine, dl-valine, Δ^3-piperidine, dl-leucine, 2-aminoisobutyric acid.

Beispiel 541: Herstellung von N-[4-(9-Octadecenylamino)benzoyl]benzamid.

1,0 g einer 50 %igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl wird dreimal mit Hexan unter Stickstoff gewaschen. Das trockene Natriumhydrid wird mit 5 ml frisch destilliertem Tetrahydrofuran versetzt. Zu dieser Suspension gibt man eine Lösung von 2,4 g Benzamid in 5 ml Tetrahydrofuran. Nach vollständiger Umsetzung (30 min) wird eine Lösung von 0,9 g 4-[N-Trifluoracetyl-N-(9-octadecenyl)amino]benzoylchlorid (Beispiel 538) in 3 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach Rühren bei Zimmertemperatur während 1 h wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und zweimal mit Ether extrahiert. Die ätherischen Extrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Ether-Acetonitril (1 : 1) umkristallisiert, wobei N-{4-[N-Trifluoracetyl-N-(9-octadecenyl)amino]benzoyl}-benzamid erhalten wird.

Die N-Trifluoracetylverbindung wird wieder mit Ethanol und 1 n Natronlauge behandelt und die Mischung wird 6 h bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Abkühlen und Filtration erhält man einen weißen Feststoff, der aus Ethanol umkristallisiert wird und N-[4-(9-Octadecenylamino)benzoyl]-benzamid ergibt.

B e i s p i e l 542: Herstellung von N-[4-(subst. Amino)-benzoyl]benzamid.

Durch Behandlung der N-$COCF_3$-Säurehalogenide (hergestellt nach der Verfahrensweise des Beispiels 538 aus den entsprechenden Säuren der Beispiele 221 - 537 und 547 - 586) mit Benzamid und Natriumhydrid und anschließende Entfernung der N-$COCF_3$-Gruppe nach der Verfahrensweise des Beispiels 541 erhält man die entsprechenden Benzamide.

B e i s p i e l 543: Herstellung von p-(4-Pentadecenylamino)-N-(phenylsulfonyl)-benzamid.

Eine Lösung von 31,4 g Benzolsulfonamid in 250 ml trockenem Dimethylacetamid wird tropfenweise unter Rühren und Kühlen zu einer Suspension von 5,5 g Natriumhydrid in 100 ml trockenem Dimethylacetamid innerhalb von 30 min bei Zimmertemperatur zugegeben. Man setzt das Rühren weitere 30 min fort. In der Zwischenzeit wird eine Mischung aus 36,2 g 4-(4-Pentadecenylamino)-benzoesäure in 1200 ml Methylenchlorid, 300 ml Dimethoxyethan und 400 ml Thionylchlorid 1 h und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird zu einem Öl eingedampft, das zweimal mit zugesetztem Dioxan eingedampft wird, um überschüssiges Thionylchlorid zu entfernen. Zu dem entstehenden öligen Rückstand von 4-(4-Pentadecenylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid gibt man in Portionen das vorher hergestellte Gemisch von Natriumbenzolsulfonamid in Dimethylacetamid hinzu. Man rührt die Mischung 30 min ohne zu Kühlen und filtriert sie dann durch ein Kissen von Diatomeenerde. Das Filtrat wird in 2 l Wasser gegossen und es werden 250 ml gesättigte Natriumchloridlösung zugesetzt, um die Fällung zu koagulieren. Die Mischung wird filtriert und das Produkt wird mit Wasser gewaschen, worauf an der Luft teilgetrocknet wird. Das Produkt wird in Methylenchlorid gelöst, die Mischung durch Diatomeenerde filtriert und es wird Sole zugesetzt, um die Emulsion zu brechen. Die Schichten werden getrennt, die organische Phase wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und durch ein Kissen von 300 g wasserfreiem

Magnesiumsilikat filtriert. Das Produkt eluiert man mit weiteren 3 l Methylenchlorid. Der erste Anteil des Filtrats (annähernd 1 l) wird beiseite gestellt und der Rest wird zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird dreimal aus Toluol umkristallisiert und das Produkt wird im Abderhalden bei 65° C getrocknet und liefert die in der Überschrift angegebene Verbindung in Form farbloser Kristalle.

B e i s p i e l 544: Herstellung von p-(subst.Amino)-N-(sulfonyl)benzamiden.

Man behandelt das Säurechlorid-hydrochlorid (hergestellt aus den entsprechenden Carbonsäuren der Beispiele 221 - 537 und 547 - 586 nach der Verfahrensweise des Beispiels 587) mit den folgenden Sulfonamiden nach der Verfahrensweise des Beispiels 543 und erhält das entsprechende p-(subst. Amino)-N-(sulfonyl)benzamid. Die Sulfonamidausgangsmaterialien sind Benzolsulfonamid, Methansulfonamid, p-Methylphenylsulfonamid, p-Nitrophenylsulfonamid, p-Chlorphenylsulfonamid.

B e i s p i e l 545: Herstellung der Methylester.

Durch Behandlung der p-(subst. Amino)benzoesäuren der Beispiele 221 - 537 und 547 - 536 mit überschüssigem Diazomethan erhält man den entsprechenden Methylester.

B e i s p i e l 546: Herstellung der Hexylester.

Durch Behandlung der p-(subst. Amino)benzoesäuren der Beispiele 221 - 537 und 547 - 585 mit überschüssigem Diazohexan erhält man die entsprechenden Hexylester.

B e i s p i e l 547: Herstellung von p-[1-(2,3-Methan)octylamino]benzoesäure.

Unter Rühren werden zu einem Gemisch aus 5 g des Zink-Kupfer-Paares , hergestellt nach der Shank-Shechter Methode [R.S. Shank and H. Shechter, J.Org.Chem., 24, 1825 (1959)], 0,02 g Jod und 100 ml wasserfreiem Ether, 8,7 g (0,05 Mol) Methylenjodid zugesetzt. Man erhitzt die Mischung in Abwesenheit von Luftfeuchtigkeit, bis eine spontane Reaktion einsetzt, was sich durch kontinuierlichen Rückfluß des Ethers

nach Entfernen der Wärmequelle zeigt. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wird die Mischung 30 min unter Rückfluß erhitzt die Wärmequelle wird entfernt und zu diesem Gemisch gibt man eine Lösung von 5,4 g (0,04 Mol) cis-2-Octenol [L.P. Paquette und R.F. Eizember, J.Am.Chem.Soc., 91, 7110 (1969)] in 10 ml wasserfreiem Ether in genügender Geschwindigkeit hinzu, um konstanten Rückfluß aufrecht zu erhalten. Sobald die Zugabe beendet ist, wird die Mischung 3 h unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt den Kolben und filtriert die Mischung, worauf das Filtrat mit kalter verdünnter Salzsäure und gesättigter Natriumbicarbonalösung gewaschen, getrocknet und eingedampft wird; man erhält so Z-1-Hydroxymethyl-2-n-pentylcyclopropan.

Durch Herstellung des Tosylats nach der Methode des Beispiels 222, anschließende Kondensation mit Ethyl-p-aminobenzoat nach der Methode des Beispiels 222 und nachfolgende Verseifung nach der Methode des Beispiels 222 erhält man p-[1-(2,3-Methano)octylamino]benzoesäure.

B e i s p i e l 548:

Man behandelt das in der Tabelle angegebene Olefin mit Zink und Dijodmethan nach der Methode des Beispiels 547, um die entsprechende Cyclopropylverbindung zu bilden, schließt eine Behandlung des Halogenids mit Ethyl-p-aminobenzoat nach der Methode des Beispiels 221 an, verseift den entstehenden Ester nach der Methode des Beispiels 221 und erhält so die p-(Methanoalkyl)aminobenzoesäure der Tabelle IV (Methode C).

Durch Behandlung der olefinischen Alkohole der Tabelle II mit Zink und Dijodmethan nach der Methode des Beispiels 547 erhält man die entsprechenden Cyclopropylalkanole, die nach Behandlung mit Methansulfonsäureanhydrid (Methode des Beispiels 222) den entsprechenden Methansulfonatester liefern, aus dem nach Behandlung mit Ethyl-p-aminobenzoat nach der Verfahrensweise des Beispiels 222 und anschließende Verseifung die p-(Methanoalkyl)aminobenzoesäuren der Tabelle IV (Methode D) erhalten werden.

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt.
549	3-bromo-3-isopropyl-4-methyl-1-pentene Chem. Abst. 54, 4355a	C	p-[3-(3-isopropyl-4-methyl-1,2-methanopentyl)-amino]benzoic acid
550	4-bromo-2-heptene Chem. Abst. 70, 6748x	C	p-[4-(2,3-methanoheptyl)-amino]benzoic acid
551	4-bromo-2,4-dimethyl-2-hexane Chem. Abst. 70, 3169t	C	p-[4-(2,4-dimethyl-2,3-methanohexyl)amino]-benzoic acid
552	5-chloro-3,5-dimethyl-3-heptene Chem. Abst. 54, 1256e	C	p-[5-(3,5-dimethy-3,4-methanoheptyl)amino]-benzoic acid
553	Z-1-hydroxy-2-hexadecane Ref. B	D	p-[Z-1-(2,3-methanohexadecyl)amino]benzoic acid
554	E-1-hydroxy-2-hexadecane Ref. B	D	p-[E-1-(2,3-methanohexadecyl)amino]benzoic acid
555	1-bromo-4-methyl-3-heptene Chem. Abst. 71, 102020q	C	p-[1-(4-methy-3,4-methanoheptyl)amino]-benzoic acid
556	1-bromo-4-methyl-3-heptene Chem. Abst. 71, 102020q	C	p-[1-(4-methy-3,4-methanoheptyl)amino]-benzoic acid
557	E-7-bromo-3-heptene Chem. Abst. 74, 99419f	C	p-[E-1-(4,5-methano-heptyl)amino]benzoic acid
558	1-bromo-5,9-dimethyl-4-decane Chem. Abst. 51, 8699g	C	p-[1-(5,9-dimethyl-4,5-methanodecyl)-amino]benzoic acid
559	1-methanesulfonyloxy-4-tetradecene Ref. B.	C	p-[1-(4,5-methano-tetradecyl)amino]-benzoic acid
560	1-methanesulfonyloxy-4-hexadecene Ref. B.	C	p-[1-(4,5-methano-hexadecyl)amino]-benzoic acid
561	6-bromo-1-hexene Chem. Abst. 66, 2142j	C	p-[1-(5,6-methanohexyl)-amino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
562	6-bromo-2-methyl-1-hexene Chem. Abst. 75, 109624f	C	p-[1-(5,6-methano-5-methylhexyl)amino]benzoic acid
563	6-chloro-1-heptene Chem. Abst. 72, 31877g	C	p-[2-(6,7-methanoheptyl)-amino]benzoic acid
564	6-bromo-2-methyl-2-heptene Chem. Abst. 54, 13166f	C	p-[2-(5,6-methano-6-methylheptyl)amino]benzoic acid
565	7-chloro-2-octene Chem. Abst. 75, 129245m	C	p-[2-(6,7-methanooctyl)-amino]benzoic acid
566	E-1-chloro-4-nonene Chem. Abst. 67, 32294y	C	p-[E-1-(4,5-methanononyl)-amino]benzoic acid
567	7-bromo-1-heptene	C	p-[1-(6,7-methanoheptyl)-amino]benzoic acid
568	7-chloro-1-octene Chem. Abst. 75, 129245m	C	p-[2-(7,8-methanooctyl)-amino]benzoic acid
569	6-bromo-6-methyl-1-heptene Chem. Abst. 66, 94482w	C	p-[1-(2-methyl-6,7-methanoheptyl)amino]-benzoic acid
570	6-chloro-2-methyl 1-heptene Chem. Abst. 75, 129245	C	p-[1-(6-methyl-6,7-methanoheptyl)amino]-benzoic acid
571	E-8-bromo-2-octene Chem. Abst. 74, 99419f	C	p-[1-(6,7-methanooctyl)-amino]benzoic acid
572	8-bromo-2,6-dimethyl-2-octene Chem. Abst. 72, 90573c	C	p-[1-(3,7-dimethyl-6,7-methanooctyl)amino]-benzoic acid
573	11-bromo-5-undecene Chem. Abst. 67, 73101b	C	p-[1-(6,7-methanoundecyl)amino]benzoic acid
574	8-bromo-1-octene Chem. Abst. 70, 10990g	C	p-[1-(7,8-methanooctyl)-amino]benzoic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
575	R-8-iodo-7-methyl-1-octene Chem. Abst. 74, 12573e	C	p-[1-(2-methyl-7,8-methanooctyl)amino]-benzoic acid
576	1-chloro-7-tetradecene Chem. Abst. 54, 22461h	C	p-[1-(7,8-methanotetradecyl)amino]benzoic acid
577	9-chloro-1-nonene Chem. Abst. 70, 114490k	C	p-[1-(8,9-methanonoyl)-amino]benzoic acid
578	1-bromo-8-heptadecene Chem. Abst. 52, 249d	C	p-E-1-(9,10-methanooctadecyl)amino]benzoic
579	E-1-bromo-9-octadecene Chem. Abst. 70, 46779j	C	p-[E-1-(9,10-methanooctadecyl)amino]benzoic acid
580	Z-1-bromo-9-octadecene Chem. Abst. 70, 46779j	C	p-[Z-1-(9,10-methanooctadecyl)amino]benzoic acid
581	11-chloro-1-undecene Chem. Abst. 66, P19046d	C	p-1-(2,6,10-trimethyl-11,12-methanododecyl)-amino]benzoic acid
582	12-iodo-3,7,11-trimethyl-1-dodecene	C	p-1-(2,6,10-trimethyl-11,12-methanododecyl)-amino]benzoic acid
583	13-bromo-1-tridecene Chem. Abst. 67, 43348v	C	p-1-(12,13-methanotridecyl)amino]benzoic acid
584	22-bromo-9-docosene Chem. Abst. 73, 44976j	C	p-1-(13,14-methanodocosyl)amino]benzoic acid
585	16-methanesulfonyloxy-1-hexadecene Ref. B	C	p-1-(15,16-methanohexadecyl)amino]benzoic acid
586	3-chloro-2,4,4-trimethyl-1-pentene Chem. Abst. 72, 1110811	C	p-3-(2,4,4-trimethyl-1,2-methanopentyl)amino]-benzoic acid

B e i s p i e l 587: Herstellung von 4-(4-Tetradecenylamino)benzoylchlorid.

Eine kalte Lösung von 25 g 4-(4-Tetradecenylamino)-

benzoesäure in 500 ml Dimethoxyethan-methylenchlorid (4 : 1) wird hergestellt und trockene Salzsäure wird durch diese Lösung hindurchgeleitet, bis sich keine Fällung mehr bildet.

Die Lösung wird mit 25 ml Thionylchlorid behandelt und unter Rückfluß gekocht, bis die gesamte Fällung aufgelöst ist. Die Lösungsmittel werden eingedampft, und man erhält eine orange semikristalline Masse.

B e i s p i e l 588: Herstellung von N-Trifluoracetyl-4-(4-tetradecenylamino)-benzoylchlorid.

Unter Rühren wird eine eiskalte Suspension von 9 g (24,9 mMol) 4-(4-Tetradecenylamino)benzoesäure in 100 ml Dimethoxyethan und 16 ml Pyridin mit 18 ml Trifluoressigsäureanhydrid behandelt. Man rührt die Mischung 30 min bei 0° C und läßt dann auf Zimmertemperatur erwärmen. Die Lösung wird mit 300 ml Ether verdünnt und mit 100 g Eis versetzt. Man rührt kräftig 15 min lang, trennt die Phasen und wäscht die Etherlösung mit Sole, worauf getrocknet und eingedampft wird; es wird ein weißer amorpher Feststoff erhalten.

Zu 9,2 g des obigen Produktes in 30 ml Methylenchlorid und 0,5 ml Dimethylformamid gibt man 5,7 ml Thionylchlorid. Nach 20 h unter Rückfluß werden die Lösungsmittel entfernt, und es wird das Produkt als hell-gelbes bewegliches Öl erhalten.

B e i s p i e l 589: Herstellung von O-[4-(4-Tetradecenylamino)benzoyl]apfelsäure.

Eine warme Lösung von N-Carbobenzyloxy-4-(4-tetradecenylamino)benzoylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether

wird mit 2 g Apfelsäure behandelt. Es bildet sich sogleich eine Fällung, doch wird die Mischung 1 h unter Rückfluß erhitzt und noch heiß filtriert. Der Feststoff wird mehrmals mit heißem Ether gewaschen, worauf der Ether eingedampft wird und ein weißer Feststoff entsteht. Das Produkt löst man in 100 ml Tetrahydrofuran und hydriert über 600 mg 10 %igem Palladium-auf-Kohle-Katalysator unter einem Druck von 1,3 bar (1,4 at), ist die Wasserstoffaufnahme aufhört. Der Katalysator wird filtriert, die Lösung wird eingedampft und der Rückstand wird aus Essigsäure umkristallisiert, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung als lohfarbene kristalline Masse erhalten wird.

B e i s p i e l 590: Herstellung von Diethyl-O-[4-(4-tetradecenylamino)benzoyl]-malat.

In ähnlicher Weise wie in Beispiel 589 angegeben wird eine Lösung von 6,0 g N-Carbobenzyloxy-4-(4-tetradecenylamino)benzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 100 ml warmem Ether mit 2,3 g Diethylmalat behandelt. Nach 1 h unter Rückfluß wird die Fällung abfiltriert und mit warmem Ether gewaschen. Nach Eindampfen zur Trockne wird der Rückstand in 50 ml 30 %iger HBr in Essigsäure gelöst und 2 h auf 50° C erwärmt. Die Lösungsmittel werden eingedampft und das Produkt wird zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die Schichten werden getrennt und die Methylenchloridschicht wird eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus Aceton um, wobei man das Produkt in Form von farblosen Kristallen erhält.

B e i s p i e l 591: Herstellung von Diethyl-O-[4-(4-tetradecenylamino)benzoyl]tartrat.

N-Trifluoracetyl-4-(4-tetradecenylamino)benzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin werden in 100 ml warmem Ether mit 2,5 g Diethyltartrat behandelt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird filtriert und der Rückstand wird mit heißem Ether

gewaschen, worauf das Lösungsmittel aus dem vereinigten Filtrat und den Waschflüssigkeiten abgedampft wird, was zu einem festen Rückstand führt. Nach Auflösen in wässerig-methanolischem Kaliumcarbonat wird das Produkt durch Ansäuern gefällt, abfiltriert und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Aceton erhält man das Diethyltartrat als weißen kristallinen Feststoff.

B e i s p i e l 592: Herstellung von 1-[4-(N-t-Butyloxycarbonyl-4-tetradecenylamino)benzoyl]imid

Eine Lösung von 10 g 4-(4-Tetradecenylamino)benzoesäure in 100 ml Dioxan wird mit 4,0 g t.Butylazidoformat und 10 ml Pyridi behandelt. Nach Rühren bei Zimmertemperatur während 18 h wird die geschützte Amidosäure aus der Lösung durch Zugabe von 150 ml Wasser gefällt. Das Produkt wird abgetrennt und sorgfältig getrocknet. Das Rohprodukt wird in 200 ml eines Gemisches gelöst, das aus Methylenchlorid/Dimethoxyethan/Pyridin (1:4:1) besteht, und zu dieser Lösung gibt man 5,4 g 1,1'-Carbonyldiimidazol. Die Lösung wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt und die Lösungsmittel werden eingedampft, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung als dickes oranges Öl erhalten wird.

B e i s p i e l 593: 2,3-Dihydroxypropyl-4-(4-pentadecenyl)-benzoat.

Eine Lösung von 7,35 g 4-(4-Pentadecenyl)benzoesäure in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird mit 4,80 g 25 %iger wässeriger Natronlauge und anschließend mit 11,0 g 3-Chlor-1,2-propandiol behandelt, worauf 6 h auf 140° C erhitzt wird. Man verdünnt die Mischung mit Wasser und Äther und filtriert, wobei man einer weißen Feststoff erhält. Nach Umkristallisation aus Acetonitril und dann aus Tetrachlorkohlenstoff erhält man das Produkt als weißen Feststoff.

B e i s p i e l 594: 2,3-Dihydroxypropyl-4-(4-tetradecenylamino)benzoat.

Eine Mischung aus 2,25 g Methyl-4-(4-tetradecenylamino)-benzoat, 280 mg Glycerin und 1,37 g p-Toluolsulfonsäure wird 18 h auf 180° C erhitzt und dann zwischen Ether und 3 %iger wässeriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die Etherschicht

wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft, wobei das Produkt als weißer Feststoff erhalten wird.

B e i s p i e l 595: 2,3-Dihydroxypropyl-4-(4-tetradecenylamino)benzoat

Eine Lösung von 11,8 g 4-(4-Tetradecenylamino)benzoesäure, 1,00 g Glycerin und 5,35 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Toluol wird 48 h unter Rückfluß erhitzt. Man behandelt die Lösung mit weiteren 5,35 ml Bortrifluoridetherat und setzt das Erhitzen unter Rückfluß 120 h lang fort. Nach Verdünnen mit Wasser und Methylenchlorid und anschließender Filtration erhält man das Benzoat als weißen Feststoff.

B e i s p i e l 596: Herstellung von N-[4-(4-Tetradecenylamino)benzoyl]alanin

Eine Lösung von 4,75 g N-Trifluoracetyl-4-(tetradecenylamino)benzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 200 ml warmem Ether wird mit 1,55 g Alaninethylester behandelt und 24 h unter Rückfluß gekocht. Die heiße Lösung wird filtriert, der Rückstand mit heißem Ether gewaschen und das Lösungsmittel aus dem vereinigten Filtrat und Waschflüssigkeiten abgedampft. Nach Behandlung des Rückstandes mit wässerig-methanolischem Kaliumcarbonat fällt das Produkt nach Ansäuern aus. Es wird abfiltriert und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Aceton erhält man das Produkt als weißen kristallinen Feststoff.

B e i s p i e l 597: Herstellung von 1-{4-[N-(tert.Butyloxycarbonyl)-N-(4-tetradecenylamino)-benzoyl}imidazol

Eine Lösung von 10 g 4-(4-Tetradecenylamino)benzoesäure in 100 ml Dioxan wird mit 4,0 g tert.Butylazidoformat und 10 ml Pyridin behandelt. Nach Rühren bei Zimmertemperatur während 18 h wird die geschützte Amidosäure aus der Lösung durch Zugabe von 150 ml Wasser gefällt. Das Produkt wird abgetrennt und sorgfältig getrocknet. Das Rohprodukt löst man in 200 ml eines Gemisches auf, das aus Methylenchlorid/Dimethoxyethan/Pyridin (1 : 4 : 1) besteht und dazu gibt man 5,4 g 1,1'-Carbonyldiimidazol. Man rührt die Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur und dampft die Lösungsmittel ein, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung als dickes oranges Öl erhalten wird.

Beispiel 598: Herstellung von 2-(Ethoxycarbonyl)-vinyl-4-(4-tetradecenylamino)benzoat

Zu einem Gemisch, das 4,3 g 1-[4-(N-tert.Butyloxycarbonyl amino)benzoyl]imidazol, 50 ml Chloroform und 50 ml 5 N NaOH enthält, gibt man 3 g Ethyl-2-formylacetat. Die Mischung wird kräftig 24 h lang gerührt. Man trennt die Schichten und wäscht die Chloroformlösung einmal mit 50 ml 1 N NaOH. Das Lösungsmittel wird aus der Chloroformschicht abgedampft und der Rückstand wird 30 min bei 40 °C in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure erhitzt. Das Lösungsmittel wird erneut eingedampft und das Öl wird aus Aceton umkristallisiert, wobei das Produkt als hellgelbe Kristalle erhalten wird.

Beispiel 599: Herstellung von N-Carbobenzyloxy-4-(4,14-pentadecadienylamino)benzoylchlorid

Zu 15 g 4-(4,14-Pentadecadienylamino)benzoesäure in 200 ml warmem Chloroform gibt man 15 g Natriumcarbonat in 150 ml Wasser hinzu. Zu der kräftig gerührten Mischung setzt man 10 g Carbobenzoylchlorid hinzu. Nach 2-stündigem Rühren bei 40 °C werden die Schichten getrennt, die Chloroformschicht dreimal mit 1 N HCl gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel wird eingedampft, wobei ein Öl erhalten wird. Das Öl löst man in 300 ml Toluol, behandelt mit 15 ml Thionylchlorid und erhitzt die Lösung 5 h unter Rückfluß. Die Lösungsmittel werden abgedampft und der Rückstand wird dreimal in Toluol gelöst, wobei jedesmal abgedampft wird. Man erhält ein viskoses oranges Öl.

Beispiel 600: Herstellung von 1-[4-(4,14-Pentadecadienylamino)benzoyl]piperidin

Zu einer warmen Lösung von 4-[N-Carbobenzoyloxy-4,14-pentadecadienylamino)benzoylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether gibt man 1,2 g Piperidin. Es bildet sich sofort eine Fällung, doch wird die Mischung 1 h unter Rückfluß erhitzt und noch heiß filtriert. Den Feststoff wäscht man mehrmals mit heißem Ether, dann wird der Ether aus dem vereinigten Filtrat und den Waschflüssigkeiten abgedampft und man erhält einen weißen Feststoff. Das Produkt wird in THF gelöst (100 ml) und über 600 mg 10 %igem Palladium auf Kohle-Katalysator bei

einem Druck von 1,3 bar hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme aufhört. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung wird eingedampft und der Rückstand wird aus Essigsäure umkristallisiert, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung als kristalline Masse erhalten wird.

B e i s p i e l 601: Herstellung von 1-[4-(4,14-Pentadecadienylamino)benzoyl]pyrrolidin

Eine Lösung von 6,0 g 4-[N-Carbobenzyloxy-N-(4,14-pentadecadienylamino)]benzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 100 ml warmem Ether wird mit 1,1 g Pyrrolidin behandelt. Nach 1 h unter Rückfluß wird die Fällung abfiltriert und mit warmem Ether gewaschen. Nach Eindampfen des vereinigten Filtrates und der Waschflüssigkeiten zur Trockne wird der Rückstand in 50 ml 30 %igem HBr in Essigsäure gelöst und 2 h auf 50 °C erwärmt. Die Lösungsmittel werden eingedampft und das Produkt wird zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Man trennt die Schichten und dampft das Methylenchlorid ab. Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert, wobei farblose Kristalle erhalten werden.

B e i s p i e l 602: Herstellung von O-[4-(4,14-Pentadecadienylamino)benzoyl]apfelsäure

Eine warme Lösung von N-Carbobenzyloxy-4-(4,14-pentadecadienylamino)benzoylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether wird mit 2 g Apfelsäure behandelt. Es bildet sich sofort eine Fällung, doch wird die Mischung 1 h unter Rückfluß erhitzt und noch heiß filtriert. Der Feststoff wird mehrmals mit heißem Ether gewaschen, dann wird der Ether eingedampft und man erhält einen weißen Feststoff. Man löst das Produkt in 100 ml THF und hydriert über 600 mg 10 %igem Palladium auf Kohle-Katalysator bei einem Druck von 3,4 bar bis die Wasserstoffaufnahme aufhört. Der Katalysator wird abfiltriert. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand wird aus Essigsäure umkristallisiert, wobei man die in der Überschrift angegebene Verbindung in Form weißer Kristalle erhält.

B e i s p i e l 603: Herstellung von N-[4-(S-Tetradecenylamino)benzoyl]alanin

Eine Lösung von 4,75 g N-Trifluoracetyl-4-(4-tetradecenylamino)benzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 200 ml warmem Ether wird mit 1,55 g Alaninethylester behandelt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird filtriert und der Rückstand wird mit heißem Ether gewaschen, worauf das vereinigte Filtrat und die Waschflüssigkeiten eingedampft werden. Nach Behandeln des Rückstandes mit wässerigem methanolischem Kaliumcarbonat wird das Produkt durch Ansäuern ausgefällt, filtriert und getrocknet. Durch Umkristallisation aus Aceton erhält man das Produkt als weißen kristallinen Feststoff.

B e i s p i e l 604: Herstellung von 4-Chlorphenyl-4-(4-tetradecenylamino)benzoat

Zu einer Lösung von 6,4 g 4-Chlorphenol und 7,6 g Triethylamin in 500 ml Methylenchlorid gibt man 10,4 g 4-(4-Tetradecenylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 250 ml Methylenchlorid. Nach 4 h unter Rückfluß wird die Lösung abgekühlt, mit Wasser und verdünnter Phosphorsäure gewaschen und getrocknet. Nach Hindurchführen der Lösung durch eine Aluminiumoxidsäule wird das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert.

B e i s p i e l 605: Herstellung von N-{4-[4-Tetradecenylamino]benzoyl}-2-aminoethansulfonsäure

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 2,50 g Taurin und 5,6 ml Triethylamin in 22,5 ml Wasser eine Lösung von 5,55 g N-{p-[2,2,2-Trifluor-N-(4-tetradecenyl)acetamido]-benzoyloxy}succinimid in 45 ml Ethanol. Nach 24 h wird die Mischung mit 20 ml 2,0 M NaOH und 25 ml Wasser behandelt. Nach 10 min dauerndem Rühren wird die Mischung mit verdünnter HCl angesäuert und das Rohprodukt wird durch Filtration abgetrennt. Nach Umkristallisation erhält man die in der Überschrift angegebene Verbindung als weißen Feststoff.

B e i s p i e l 606: Herstellung von 3-[4-(4-Pentadecenylamino)benzoyl]-4-carboethoxythiazolidin

1/10 Mol 4-(4-Pentadecenylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in Methylenchlorid wird zu einer Lösung von 0,1 Mol Ethylthiazolidin-4-carboxylat in Chloroform gegeben, die zwei Äquivalente Triethylamin enthält. Nach 5 h bei 20 °C wird die Lösung filtriert und eingedampft, wobei ein weißer Feststoff entsteht, der aus Acetonitril umkristallisiert wird.

B e i s p i e l 607: Herstellung von 3-[4-(4-Pentadecenylamino)benzoyl]-4-carboxythiazolidin

Mittels der alkalischen Hydrolysemethode des Beispiels 222 wird der Ethylester des Beispiels 606 in die entsprechende Carbonsäure umgewandelt. Diese Säure wird auch unter Anwendung der Verfahrensweise des Beispiels 606 hergestellt mit der Abänderung, daß die Acylierung der Thiazolidin-4-carbonsäure in wässeriger Aceton-Natriumbicarbonat-Lösung ausgeführt wird.

B e i s p i e l 608: Herstellung von N-[4-(4-Pentadecenylamino)benzoyl]glycin

Ein Gemisch aus 26,4 g Ethyl-N-{4-(4-pentadecenylamino)-benzoyl}glycinat, 110 ml 1 N NaOH und 100 ml Ethanol wird bei Umgebungstemperatur 2 h gerührt und dann teilweise eingedampft. Die gashältige Lösung wird mit Diethylether gewaschen, mit 6 N HCl angesäuert und filtriert. Den weißen Feststoff trocknet man im Vakuum und kristallisiert aus Aceton um.

B e i s p i e l 609: Herstellung von N-[4-(4-Pentadecenylamino)benzoyl]-2,3-dihydroxypropylamin

Zu einem Gemisch, enthaltend 4,3 g [N-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-(4-pentadecenylamino)benzoyl]imidazol, 50 ml Chloroform und 50 ml 5 N NaOH, gibt man 1,1 g 3-Amino-1,2-propandiol. Die Mischung wird kräftig 24 h lang gerührt und die Schichten werden getrennt, worauf die Chloroformlösung einmal mit 50 ml 1 N NaOH gewaschen wird. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand wird 30 min in 50 ml wasserfreier

Trifluoressigsäure auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird erneut eingedampft und das zurückbleibende Öl wird aus Aceton umkristallisiert, wobei das Produkt als hellgelbe Kristalle erhalten wird.

B e i s p i e l 610: Herstellung von N-(3-Brompropyl)-4-(4-tetradecenylamino)benzamid

Zu einer Aufschlämmung von 21,80 g 3-Brompropylamin-hydrobromid in 200 ml Glyme gibt man bei 3 °C eine Lösung von 23,9 g 4-(4-Tetradecenylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 65 ml Glyme gleichzeitig mit 26 ml Triethylamin, das mit 39 ml 1,2-Dimethoxyethan verdünnt ist, hinzu. Man erwärmt die Lösung unter Rückfluß und versetzt mit 0,2 g 4-Dimethylamino-pyridin. Die Lösung wird 4 h erhitzt und über Nacht gekühlt. Der Feststoff wird entfernt und die Mutterlauge wird mit 200 ml Wasser verdünnt, wobei ein Feststoff erhalten wird, der aus Cyclohexan zur Kristallisation gebracht und aus Acetonitril umkristallisiert wird, wobei das in der Überschrift angegebene Produkt erhalten wird.

B e i s p i e l 611: Herstellung von 2-[4-(4-Tetradecenyl-amino)phenyl-5,6-dihydro-[4H]1,3-oxazin

Zu 0,4 g Natriumhydrid in 100 ml 1,2-Dimethoxyäthan gibt man 2,14 g N-(3-Brompropyl)-4-(4-tetradecenylamino)benzamid und 12 ml Triethylamin. Die trübe Lösung wird 20 h unter Rückfluß erhitzt. Man verdünnt die Lösung mit 100 ml Wasser und kühlt über Nacht. Der Feststoff wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, aus Cyclohexan zur Kristallisation gebracht und aus Acetonitril umkristallisiert, wobei das Produkt erhalten wird.

B e i s p i e l 612: Herstellung von 2-[4-(4-Tetradecenyl-amino)phenyl]oxazolin

Zu einer Aufschlämmung von 15 g 2-Brommethylamin-hydrobromid in 150 ml 1,2-Dimethoxyethan gibt man gleichzeitig Lösungen von 31 g 4-(4-Tetradecenylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 60 ml 1,2-Dimethoxyethan und 50 ml Triethylamin

(tropfenweise) hinzu. Nach Zugabe von 0,5 g 4-Dimethylaminopyridin wird die Mischung bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt. Man kocht die Lösung unter Rückfluß 1 h und filtriert. Der Feststoff wird ofengetrocknet und zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die Schichten werden getrennt und die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wird eingeengt und der Rückstand abgetrennt und aus Cyclohexan kristallisiert sowie aus Acetonitril umkristallisiert, wobei das Produkt erhalten wird.

B e i s p i e l 613: Herstellung von Tetrahydropyranyl-4-(4-tetradecenylamino)benzoat

Eine Mischung aus 7 g 4-(4-Tetradecenylamino)benzoesäure, 2 g Dihydropyran und 100 mg wasserfreier p-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol wird bei Zimmertemperatur 20 h gerührt. Man wäscht die Lösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, trocknet und dampft ein. Den Rückstand trennt man ab und kristallisiert aus Methylcyclohexan, wobei man das Produkt in Form weißer Kristalle erhält.

B e i s p i e l 614: Herstellung von Pyridin-3-yl-4-(4-tetradecenylamino)benzoat

Eine 6 g Probe von 4-(4-Tetradecenylamino)benzoesäure und 2,7 g 1,1'-Carbonyldiimidazol in 50 ml trockenem THF wird 2 h gerührt. Dann werden 1,58 g 3-Hydroxypyridin und eine Spur Natriumhydrid-Katalysator zugesetzt und die Reaktion wird 3 h unter Rückfluß fortgesetzt. Die Lösung wird abgekühlt, filtriert und eingedampft. Das Produkt kristallisiert man aus Isopropanol um.

B e i s p i e l 615: Herstellung von 16-Bromhexadecansäure

Eine Mischung aus 18 g 16-Hydroxyhexadecansäure und 160 g 30 bis 32 % HBr in Essigsäure wird mit 32 ml konz. Schwefelsäure behandelt und bei Umgebungstemperatur 18 h gerührt. Man rührt die Lösung 7 h unter Rückfluß und gießt dann in 500 ml Eiswasser ein, worauf filtriert wird. Eine Methylenchlorid-

lösung des Produktes wird mittels Darco geklärt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Umkristallisation des Rückstandes aus Ether-Petrolether und dann aus Acetonitril erhält man 10-Bromhexadecansäure als weißen Feststoff.

B e i s p i e l 616: Herstellung von 11-Bromundecanol

Eine Lösung von 5 g 11-Bromundecansäure und 20 ml THF wird bei 0 °C gerührt, während 16 ml 1 M Boran in THF innerhalb von 15 min zugegeben werden. Man rührt die Mischung 18 h bei Umgebungstemperatur, gießt in Eiswasser und extrahiert mit Ether. Der getrocknete Extrakt wird eingedampft und das entstehende Öl wird aus Hexan umkristallisiert, wobei 11-Bromundecanol als weißer Feststoff erhalten wird.

B e i s p i e l 617: Herstellung von 1-Methansulfonyloxy-10-undecan

Zu einer Lösung von 15,0 g 10-Undecen-1-ol und 14 ml Triethylamin in 320 ml trockenem Methylenchlorid gibt man bei -8 °C tropfenweise 5,73 ml Methansulfonylchlorid hinzu. Man rührt die Reaktionsmischung bei -10 °C 30 min und verdünnt dann mit Methylenchlorid, extrahiert mit 250 ml Eiswasser und dann mit 200 ml kalter 10 %iger HCl, 200 ml kalter gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 200 ml kalter Sole. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, wobei das Mesylat als Öl erhalten wird.

B e i s p i e l 618: Herstellung von 6-Oxohexadecylbromid

Das Grignard-Reagens, hergestellt aus 60 g Decylbromid, 5,6 g Magnesium und 200 ml Ether wird mit 27 g Kadmiumchlorid behandelt, und die Lösung wird 30 min unter Rückfluß gerührt. Man ersetzt das Lösungsmittel durch Destillation mit Toluol und behandelt die Toluollösung mit 29 g 6-Bromhexanoylchlorid und rührt unter Rückfluß 30 min lang. Die Mischung wird abgekühlt, mit 200 ml 10 %iger Schwefelsäure verdünnt und mit Ether extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft und das zurückbleibende Öl wird im Vakuum destilliert, wobei 6-Oxohexadecylbromid als hellgelbes Öl erhalten wird.

B e i s p i e l 619: Herstellung von Ethyl-(11-hydroxyundecylamino)benzoat

Eine Lösung von 16 g 11-Bromundecanol, 9,9 g Ethyl-4-aminobenzoat und 6,0 g Triethylamin in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird bei 70 °C 128 h unter Argon gerührt. Die entstehende Lösung wird gekühlt, mit Wasser verdünnt und filtriert. Durch Umkristallisation des Feststoffes aus Acetonitril erhält man Ethyl-4-(11-hydroxyundecylamino)benzoat als weißen, kristallinen Feststoff.

B e i s p i e l 620: Herstellung von Ethyl-4-(10-undecenylamino)benzoat

Eine Lösung von 14,0 g 1-Methansulfonyloxy-10-undecan und 19,8 g Ethyl-p-aminobenzoat in Hexamethylphosphoramid wird bei 120 °C 20 h lang erhitzt. Nach Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit 30 ml Ethanol : Wasser (1 : 1) verdünnt und abgekühlt. Weiteres Ethanol wird zugesetzt und das feste Material wird abgetrennt. Dieser Feststoff wird aus Ethanol umkristallisiert, wobei man Ethyl-4-(10-undecenylamino)benzoat als weißen Feststoff erhält.

B e i s p i e l 621: Herstellung von Ethyl-4-(6-oxohexadecylamino)benzoat

Eine Lösung von 15 g 6-Oxohexadecylbromid und 15,6 g Ethyl-4-aminobenzoat in 60 ml Hexamethylphosphoramid wird 18 h bei 120 °C gerührt, abkühlen gelassen und mit Wasser verdünnt. Man filtriert die Mischung und löst den entstehenden Feststoff in Methylenchlorid auf. Die Lösung wäscht man mit verdünnter HCl, trocknet und dampft ein, wobei ein brauner Feststoff erhalten wird. Durch Umkristallisation aus Ethanol erhält man Ethyl-4-(6-oxohexadecylamino)benzoat als weißen Feststoff.

B e i s p i e l 622: Herstellung von 4-(16-Hydroxyhexadexylamino)benzonitril

12 g p-Aminobenzonitril und 15 g 15-Brom-1-hexadecanol werden in 200 ml Hexamethylphosphoramid gelöst und unter Stickstoff in einem Ölbad 22 h lang auf 120 °C erhitzt. Man kühlt die Reaktionsmischung auf Zimmertemperatur und versetzt allmählich mit 50 ml Wasser. Die Mischung wird dann in einem Eis-

bad gekühlt, die sich abscheidende Fällung wird abfiltriert, mit Wasser sorgfältig gewaschen und getrocknet. Sie wird dann wiederholt mit Hexan gewaschen und getrocknet. Es wird ein blaß-bräunlichgelber, körniger Rückstand als homogenes Produkt erhalten. Durch Umkristallisation aus Ether-Hexan erhält man 4-(16-Hydroxyhexadecylamino)benzonitril in Form von blaßgelben Prismen.

B e i s p i e l 623: Herstellung von 1-[4-(14-Hydroxydecylamino)benzoyl]pyrrolidin

Eine Lösung von 10 g 14-Hydroxytetradecylbromid und 10,8 g Ethyl-1-(4-aminobenzoyl)pyrrolidin in 75 ml Hexamethylphosphoramid wird 17 h auf 110 °C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit 100 ml Wasser verdünnt, filtriert und der Rückstand wird portionenweise mit 100 ml 50 %igem Ethanol-Wasser gewaschen. Nach Trocknen wird das Produkt aus Ethanol umkristallisiert, wobei 1-[4-(14-Hydroxytetradecylamino)benzoyl]-pyrrolidin als weißer Feststoff erhalten wird.

B e i s p i e l 624: Herstellung von 4-(11-Hydroxyundecylamino)benzoesäure

Eine Lösung von 5 g Ethyl-4-(11-hydroxyundecylamino)benzoa in 75 ml 95 %igem Ethanol wird mit 2,5 g 85 %igem KOH durch 5-stündiges Erhitzen unter Rückfluß verseift. Die warme Lösung wird mit 100 ml Wasser verdünnt und mit 37 %iger HCl auf pH 5 eingestellt. Man filtriert die Fällung, wäscht mit Wasser, trocknet im Vakuum und kristallisiert aus Essigsäure um, wobei man 4-(11-Hydroxyundecylamino)benzoesäure als weißen Feststoff erhält.

B e i s p i e l 625: Herstellung von 4-(16-Bromhexadecylamino)benzaldehyd

54 ml einer 25 %igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol werden unter Rühren zu einer Lösung von 11,4 g 4-(16-Bromhexadecylamino)benzonitril unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Die Temperatur steigt während der 30 min dauernden Zugabe auf 40 °C an und die Reaktionsmischung wird dann 1 h gerührt. Man setzt eine Lösung von Methanol in Toluol

(50 ml, 1 : 1) innerhalb von 30 min zu und gießt die Mischung unter kräftigem Rühren in 50 ml eiskalte 5 %ige wässerige Schwefelsäure. Nach 10 min werden 39 g Diatomeenerde zugesetzt, die Mischung filtriert und die organische Schicht abgetrennt. Die wässerige Lösung wird zweimal mit 100 ml Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Schichten werden mit wässeriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle entfärbt, filtriert und im Vakuum eingedampft, wobei ein hellgelber kristalliner Feststoff erhalten wird. Das Rohprodukt wird aus Dichlormethan-Hexan umkristallisiert und liefert 4-(16-Bromhexadecylamino)benzaldehyd als weißen Feststoff.

B e i s p i e l 626: Herstellung von Ethyl-4-(11-Bromundecanamido)benzoat

Eine Lösung von 20 g 11-Bromundecanoylchlorid in 100 ml Methylenchlorid wird langsam unter Rühren zu einer Lösung von 20 g Ethyl-4-aminobenzoat in 100 ml Methylenchlorid gegeben. Man filtriert die Mischung und wäscht das Filtrat mit verdünnter HCl und Wasser, trocknet und dampft ein. Nach Kristallisation aus Acetonitril erhält man Ethyl-4-(11-bromundecanamido)benzoat als weißen Feststoff.

B e i s p i e l 627: Herstellung von Ethyl-4-(11-bromundecylamino)benzoat

Eine Lösung von 5 g Ethyl-4-(11-bromundecanamido)benzoat in 50 ml THF wird langsam unter Rühren zu 13 ml 1 M Boran in THF gegeben. Man gießt die Lösung in 50 ml verdünnte HCl und filtriert die entstehende Mischung. Den Feststoff kristallisiert man aus Acetonitril um, wobei man Ethyl-4-(11-bromundecylamino)benzoat als weißen kristallinen Feststoff erhält.

B e i s p i e l 628: Herstellung von Ethyl-4-(3-benzylthiopropylamino)benzoat

Eine Mischung von 17 g Ethyl-4-aminobenzoat und 14 g 3-Benzylthiopropionaldehyd in 100 ml absolutem Ethanol wird am Dampfbad 10 min erhitzt. Der sich beim Kühlen der Mischung abscheidende Feststoff wird abgetrennt, getrocknet und in 200 ml heißem Ethanol erneut aufgelöst. Die Lösung wird portionenweise mit 4 g Natriumborhydrid behandelt und die Mischung wird unter

Rühren 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser und Filtration erhält man Ethyl-4-(3-benzylthiopropylamino)-benzoat als weißen kristallinen Feststoff.

B e i s p i e l 629: Herstellung von Natrium-4-(11-hydroxyundecylamino)benzoat

Eine Mischung aus 3,62 g 4-(11-Hydroxyundecylamino)benzoesäure und 25 ml Ethanol-Wasser (9 : 1), enthaltend 400 mg NaOH, wird 4 h gerührt. Die Mischung wird filtriert und der Feststoff mit Ethanol-Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei Natrium-4-(11-hydroxyundecylamino)benzoat als weißer, amorpher Feststoff erhalten wird.

Tabelle V

Die Acylhalogenide, die für die Herstellung der in Tabelle angegebenen Verbindungen erforderlich sind, werden aus den entsprechenden Carbonsäuren (einige davon werden nach der Methode des Beispiels 615 hergestellt) durch Behandlung mit Thionylchlorid erhalten. Viele der Alkylhalogenide und -sulfonatester, die für die Herstellung dieser Verbindungen erforderlich sind, werden nach den Methoden der Beispiele 616 bis 618 hergestellt. Die 4-Aminophenylverbindungen, die in Tabelle V angegeben sind, werden durch Umsetzung dieser Materialien mit entsprechenden 4-Aminophenylderivaten nach den Methoden der Beispiele 619 bis 629 hergestellt, wie in Tabelle V angegeben ist.

Beispiel No.	Methode der Beispiele	Produkt
630	619, 624	4-(16-Hydroxyhexadecylamino)-benzoic acid
631	619, 624	4-(14-Hydroxytetradecylamino)-benzoic acid
632	619, 624	4-(8-Hydroxyloctylamino)benzoic acid
633	619, 624	4-[5-Hydroxy-1-(n-butyl)pentylamino]-benzoic acid
634	619, 624	4-(11-Hydroxyundec-2-enylamino)-benzoic acid
635	619, 624	4-(16-Hydroxyhexadec-7-enylamino)-benzoic acid
636	619, 624	4-[11-Hydroxy-1-(n-pentyl)undec-

Beispiel No.	Methode der Beispiele	Produkt
637	619, 624	4-[(3-Hydroxy-2,6,6-trimethlyl-cyclohexyl)methylamino)]benzoic acid
638	620	Ethyl 4-(4-pentadecenylamino)-benzoate
639	620	Ethyl 4-(2-hexadecenylamino)-benzoate
640	620	Ethyl 4-(9-octadecenylamino)-benzoate
641	620	Ethyl 4-(15-hexadecenylamino)-benzoate
642	621, 624	4-(11-Oxohexadecylamino)benzoic acid
643	621,624	4-(6-Oxotetradecylamino)benzoic acid
644	621, 624	4-(3-Oxoundecylamino)benzoic acid
645	622, 625	4-(14-Chlorotetradecylamino)-benzaldehyde
646	622, 625	4-[11-(n-Butylthio)undecylamino]-benzaldehyde
647	622,625	4-(2-Benzylthioundecylamino)-benzaldehyde
648	623	1-[4-(11-Benzylthioundecylamino)-benzoyl]pyrrolidine
649	623	1-[4-(6-Oxoundecylamino)benzoyl]-piperidine
650	623	1-[4-(16-Hydroxyhexadecylamino)-benzoyl]pyrrolidine
651	626, 627, 624	4-(16-Bromohexadecylamino)benzoic acid
652	626, 627, 624	4-[(3-Bromo-2,2,4-trimethylcyclopentyl)methylamino]benzoic acid

Beispiel No.	Methode der Beispiele	Produkt
653	626, 627, 624	4-(2-Benzylthiooctylamino)benzoic acid
654	626, 627, 624	4-(11-Methylthioundecylamino)-benzoic acid
655	626, 627, 624	4-(18-Bromooctadecylamino)benzoic acid
656	626, 627, 624	4-[8-Bromo-2-(n-butyl)octylamino]benzoic acid
657	626, 627, 624	4-(12-Bromooctadecylamino)-benzoic acid
658	628, 624	4-[4-(4-Chlorophenylthio)octylamino]benzoic acid
659	628, 624	4-(2-Methylthiotetradecylamino)-benzoic acid
660	628, 624	4-(11-Phenylthioundec-2-enylamino)benzoic acid
661	629	Sodium 4-(16-bromohexadecylamino)benzoate
662	629	Sodium 4-(16-hydroxyhexadecylamino)benzoate
663	629	Sodium 4-(11-methylthioundecylamino)benzoate
664	619, 624	4-(3-Hydroxytetradecylamino)-benzoic acid
665	620	Ethyl 4-(9-hexadecenylamino)-benzoate
666	621, 624	4-(3-Oxotetradecylamino)benzoic acid
667	622, 625	4-(16-Methylthioundecylamino)-benzaldehyde
668	623	1-[4-(11-Benzylthioundecylamino)benzoyl]morpholine

Beispiel 669: Herstellung von 4-(16-Bromhexadecylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid

Eine kalte Lösung von 25 g 4-(16-Bromhexadecylamino)-benzoesäure in 500 ml Dimethoxyethan-Methylenchlorid (4 : 1) wird hergestellt und durch die Lösung wird trockener Chlorwasserstoff hindurchgeleitet, bis sich keine Fällung mehr bildet. Die Lösung wird mit 25 ml Thionylchlorid behandelt und unter Rückfluß gekocht, bis sich die gesamte Fällung aufgelöst hat. Die Lösungsmittel werden eingedampft, wobei eine orange, semi-kristalline Masse erhalten wird.

Beispiel 670: Herstellung von N-Trifluoracetyl-4-(16-bromhexadecylamino)benzoylchlorid

Unter Rühren wird eine eiskalte Suspension von 9 g 4-(16-Bromhexadecylamino)benzoesäure in 100 ml Dimethoxyethan und 16 ml Pyridin mit 18 ml Trifluoressigsäureanhydrid behandelt. Die Lösung rührt man 30 min bei 0 °C und bei Zimmertemperatur. Die Lösung wird mit 300 ml Ether und 100 g Eis verdünnt. Nach kräftigem Rühren während 15 min werden die Phasen getrennt, die Etherlösung wird mit Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei ein weißer amorpher Feststoff erhalten wird.

Zu 9,2 g des obigen Produktes in 30 ml Methylenchlorid und 0,5 ml DMF gibt man 5,7 ml Thionylchlorid hinzu. Nach 20 h unter Rückfluß werden die Lösungsmittel eingedampft, wobei ein hellgelbes, bewegliches Öl erhalten wird.

Beispiel 671: N-Carbobenzyloxy-4-(bromhexadecylamino)benzoylchlorid

Zu 15 g 4-(16-Bromhexadecylamino)benzoesäure in 200 ml warmem Chloroform gibt man 15 g Natriumcarbonat in 150 ml Wasser. Die kräftig gerührte Lösung versetzt man mit 10 g Carbobenzyloxychlorid. Nach 2 h Rühren bei 40 °C werden die Schichten getrennt, dreimal mit 1 N HCl gewaschen, getrocknet und zu einem Öl eingedampft. Das Öl wird in 300 ml Toluol gelöst, mit 15 ml Thionylchlorid behandelt und die Lösung wird 5 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösungsmittel werden eingedampft und der

Rückstand wird dreimal mit Toluol aufgelöst, wobei jedesmal eingedampft wird, und man erhält ein viskoses oranges Öl.

B e i s p i e l 672: Herstellung von 1-{4-[N-tert.Butyloxycarbonyl)-N-(16-bromhexadecyl)-amino]benzoyl}imidazol

Eine Lösung von 10 g 4-(16-Bromhexadecylamino)benzoesäure in 100 ml Dioxan wird mit 4,0 g tert.Butylazidoformat und 10 ml Pyridin behandelt. Nach Rühren bei Zimmertemperatur während 18 h wird die geschützte Aminosäure aus der Lösung unter Zusatz von 150 ml Wasser ausgefällt. Das Produkt wird abgetrennt und sorgfältig getrocknet. Das Rohprodukt löst man in 200 ml einer Mischung, bestehend aus Methylenchlorid/Dimethoxyethan/Pyridin (1 : 4 : 1),und dazu gibt man 5,4 g 1,1'-Carbonyldiimidazol. Die Lösung wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt und die Lösungsmittel werden eingedampft, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung als dickes oranges Öl erhalten wird.

B e i s p i e l 673: Herstellung von Kaliumsulfomethyl-4-(11-hydroxyundecylamino)benzoat

Zu 39,3 g Kalium-4-(11-hydroxyundecylamino)benzoat in 125 ml Hexamethylphosphoramid gibt man 26,0 g pulverförmiges Kaliumjodmethansulfonat. Nach 24-stündigem Rühren bei 25 °C wird das Produkt durch vorsichtige Verdünnung mit Wasser oder Alkohol bis zum Kristallisationspunkt erhalten.

Wird diese Reaktion mit Kalium-2-jod-ethansulfonat ausgeführt, so erhält man den Kaliumsulfoethylester.

B e i s p i e l 674: 2,3-Dihydroxypropyl-4-(11-hydroxyundecylamino)benzoat

Eine Lösung von 7,34 g 4-(11-Hydroxyundecylamino)benzoesäure, 4,80 g 25 %iger wässeriger NaOH und 12,6 g 3-Jod-1,2-propandiol in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird 24 h bei Umgebungstemperatur gerührt, mit 100 ml Ether verdünnt und 5 Tage bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Mischung wird mit Wasser behandelt und mit Ether extrahiert. Die getrockneten

Extrakte werden eingedampft, wobei 2,3-Dihydroxypropyl-4-(11-hydroxyundecylamino)benzoat erhalten wird.

B e i s p i e l 675: 2,3-Dihydroxypropyl-4-(16-bromhexadecylamino)benzoat

Eine Lösung von 11,8 g 4-(16-Bromhexadecylamino)benzoesäure, 1,00 g Glycerin und 5,35 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Toluol wird 48 h unter Rückfluß erhitzt. Man behandelt die Lösung mit weiteren 5,35 ml Bortrifluoridetherat und erhitzt 120 h unter Rückfluß. Nach Verdünnen mit Wasser und Methylenchlorid und anschließende Filtration erhält man 2,3-Dihydroxypropyl-4-(16-bromhexadecylamino)benzoat als weißen Feststoff.

B e i s p i e l 676: 2,3-Dihydroxypropyl-4-(11-bromundecylamino)benzoat

Eine Mischung aus 2,25 g Methyl-4-(11-bromundecylamino)-benzoat, 280 mg Glycerin und 1,37 g p-Toluolsulfonsäure wird 18 h auf 180 °C erhitzt und dann zwischen Ether und 3 %iger wässeriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die Etherschicht wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft, wobei 2,3-Dihydroxypropyl-4-(11-bromundecylamino)benzoat erhalten wird.

B e i s p i e l 677: Methyl-4-(16-bromhexadecylamino)-benzoat

Eine Lösung von 50,5 g 4-(16-Bromhexadecylamino)benzoesäure und 34,4 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Ethanol wird unter Rückfluß 44 h erhitzt, abkühlen gelassen und in 1,20 l eiskalte 5 %ige wässerige Natriumcarbonatlösung gegossen. Der weiße Feststoff wird durch Filtration abgetrennt und aus Benzol-Ethanol umkristallisiert, wobei Methyl-4-(16-Bromhexadecylamino)benzoat, F. 92 - 93 °C erhalten wird.

B e i s p i e l 678: Herstellung von 1-(Methoxycarbonyl)-propyl-4-(16-bromhexadecylamino)benzoat

Zu einer Lösung von 10,0 g 4-(16-Bromhexadecylamino)-benzoylchlorid-hydrochlorid in 200 ml Methylenchlorid gibt man tropfenweise eine Lösung von 3 g Methyl-2-hydroxybutyrat

und 5 g Triethylamin in 100 ml Ether hinzu. Nach 17 h Rühren bei Zimmertemperatur wird die Fällung abfiltriert und mit mehreren Anteilen Ether gewaschen. Die Etherlösung wäscht man mit Wasser, trocknet und kondensiert zu der kristallinen, in der Überschrift angegebenen Verbindung.

B e i s p i e l 679: Herstellung von 1-Carboxyethyl-4-(16-bromhexadecylamino)benzoat

Ein Kolben, der 10,0 g 4-(16-Bromhexadecylamino)benzoesäure, 3,3 g Milchsäure, 500 mg Toluolsulfonsäure und 500 ml Toluol enthält, wird mit einem Soxhlet-Extraktor versehen, der mit aktiviertem 4A-Linde Molekularsieb versehen ist. Die Lösung wird 24 h unter Rückfluß erhitzt, während welcher Zeit der Soxhlet-Extraktor zwei weitere Male mit frischem Molekularsieb-Material beschickt wird. Die heiße Lösung wird filtriert und abkühlen gelassen, worauf sich das Produkt in Form von gedeckt-weißen Kristallen abscheidet.

B e i s p i e l 680: Herstellung von Diethyl-O-[4-(16-Bromhexadecylamino)benzoyl]tartrat

N-Trifluoracetyl-4-(16-bromhexadecylamino)benzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin werden in 100 ml warmem Ether mit 2,5 g Diethyltartrat behandelt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird filtriert, der Rückstand mit heißem Ether gewaschen und die Lösung eingedampft. Nach Behandlung mit wässerigem methanolischem Kaliumcarbonat wird das Produkt durch Ansäuerung gefällt, filtriert und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Aceton erhält man das Diethyltartrat als weißen kristalline Feststoff.

B e i s p i e l 681: Herstellung von O-[4-(16-Bromhexadecylamino)benzoyl]apfelsäure

Eine warme Lösung von N-Carbobenzyloxy-4-(16-bromhexadecylamino)benzoylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether wird mit 2 g Apfelsäure behandelt. Es bildet sich sofort eine Fällung, doch wird die Mischung 1 h unter Rückfluß erhitzt und in noch heißem Zustand filtriert. Der Feststoff wird mehrmals mit heißem Ether gewaschen, worauf man den Ether eindampft und

einen weißen Feststoff erhält. Das Produkt wird in 100 ml THF aufgelöst und über 600 mg 10 %igem Palladium-auf Kohle-Katalysator unter 3,5 atm hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme aufhört. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand aus Essigsäure umkristallisiert, wobei man die in der Überschrift angegebene Verbindung als lohfarbige kristalline Masse erhält.

B e i s p i e l 682: Herstellung von 2-(Ethoxycarbonyl)-vinyl-4-(16-bromhexadecylamino)benzoat

Zu einer Mischung, die 4,3 g 1-{4-[N-(tert.Butyloxycarbonyl)-N-(16-bromhexadecyl)amino]benzoyl}imidazol, 50 ml Chloroform und 50 ml 5 N NaOH enthält, gibt man 3 g Ethyl-2-formylacetat. Man rührt die Lösung kräftig 24 h lang. Die Schichten werden getrennt und die Chloroformlösung wird einmal mit 50 ml 1 N NaOH gewaschen. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand wird 30 min in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird erneut eingedampft und das Öl aus Aceton umkristallisiert, wobei hellgelbe Kristalle von 2-Ethoxycarbonyl)vinyl-4-(16-bromhexadecylamino)benzoat erhalten werden.

B e i s p i e l 683: Herstellung von 2-(Ethoxycarbonyl)-ethyl-4-(16-bromhexadecylamino)benzoat

Eine Lösung von 4 g 2-(Ethoxycarbonyl)vinyl-4-(16-bromhexadecylamino)benzoat und 400 mg 10 %igem Palladium-Aktivkohle-Katalysator wird in 100 ml THF unter 3,5 atm hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme aufhört. Man filtriert den Katalysator ab, dampft die Lösung ein und kristallisiert den Rückstand aus Acetonitril um, wobei man 2-(Ethoxycarbonyl)ethyl-4-(16-bromhexadecylamino)benzoat erhält.

Tabelle VI

Die für die Herstellung der Benzoatester der Tabelle erforderlichen Benzoesäurederivate werden aus den entsprechenden Säuren nach den Methoden der Beispiele 669 bis 672 hergestellt. Die erforderlichen Carbonsäuren erhält man nach den Methoden der Beispiele 619 bis 629 oder 762 bis 775. Die Benzoatester der Tabelle werden aus diesen Carbonsäuren oder deren Derivaten nach

den Methoden der Beispiele 673 bis 683 hergestellt.

Beispiel No.	Methode des Beispiels	Produkt
684	673	Potassium sulfomethyl 4-(2-hydroxytetradecylamino)benzoate
685	673	Ethyl O-[4-(11-hydroxyundec-2-enylamino)benzoyl]glycolate
686	674	2,3-Dihydroxypropyl 4-[11-hydroxy-1-(n-pentyl)undec-2-ynylamino]benzoate
687	674	2,3-Dihydroxypropyl 4-(6-oxotetradecylamino)benzoate
688	674	2,3-Dihydroxypropyl 4-(11-benzylthioundecylamino)benzoate
689	674	3-Hydroxypropyl 4-(11-methylsulfonylundecylamino)benzoate
690	674	2-Hydroxypropyl 4-(16-azidohexadecylamino)benzoate
691	673	2- 4-[(11-benzylsulfinyl)undecylamino]benzoyl ethanesulfonic acid
692	673	Potassium sulfomethyl 4-[(3-acetamido-2,6,6-trimethylcyclohexyl)methylamino]benzoate
693	675	2-Ethoxyethyl 4-(11-oxohexadecylamino)benzoate
694	675	Isopropyl 4-[11-(n-butylsulfonyl)undecylamino]benzoate
695	675	2-Dimethylaminoethyl 4-(3-oxoundecylamino)benzoate
696	675	2-Ethoxyethyl 4-(20-methylsulfinyltetradecylamino)benzoate
697	677	Methyl 4-(16-chlorohexadecylamino)benzoate
698	677	Methyl 4-(2-benzylsulfonyloctylamino)benzoate

Beispiel No.	Methode des Beispiels	Produkt
699	677	Methyl 4-(2-benzamidooctylamino)benzoate
700	677	Methyl 4-(11-phenylaminoundecylamino)benzoate
701	676	3-Hydroxypropyl 4-(16-iodohexadecylamino)benzoate
702	676	4-Hydroxybutyl 4-(2-azidotetradecylamino]benzoate
703	678	4-Fluorophenyl 4-[11-(n-butylsulfonyl)undecylamino]benzoate
704	678	3-Methylbenzyl 4-[(8-benzylsulfinyl)octylamino]benzoate
705	678	4-Pyridylmethyl 4-(2-chlorotetradecylamino)benzoate
706	678	2,6-Dichlorophenyl 4-(10-methylthiodec-2-enylamino)benzoate
707	678	1-Methyl-4-piperidyl 4-(16-chlorohexadecylamino)benzoate
708	678	Allyl 4-(6-oxoundecylamino)-benzoate
709	678	2,3-Epoxypropyl 4-(11-chlorohexadecylamino)benzoate
710	679	1-Carboxyethyl 4-[(3-bromo-2,-2,4-trimethylcyclopentyl)methylamino]benzoate
711	679	1-Carboxymethyl 4-(2-methylsulfonyltetradecylamino)benzoate
712	679	1-Carboxyethyl 4-[11-chlorophenylsulphonyl)undec 2 enylamino)benzoate
713	679	Tetrahydropyranyl 4-(14-chlorotetradecylamino)benzoate
714	679	Tetrahydropyranyl 4-(2-oxotetradecylamino)benzoate
715	680	Diethyl O-[4-(6-oxoundecylamino)benzoyltartarate

Beispiel No.	Methode des Beispiels	Produkt
716	680	Diethyl O-[4-(16-chlorohexadec-7-enylamino)benzoyl]tartrate
717	680	Diethyl O-[4-(11-iodo-1-methyl-undec-2-ynylamino)benzoyl]tartrate
718	681	O-[4-(8-chlorooctylamino)benzoyl]malic acid
719	681	O-4[-(11-methansulfonamidoundec-2-enylamino)benzoyl]malic acid
720	682	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-(10-benzylthiodecylamino)benzoate
721	682	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-(3-bromo-2,2,4-trimethylcyclopentyl)methylamino]benzoate
722	683	2-(Ethoxycarbonyl)ethyl 4-(12-chlorooctadecylamino)benzoate
723	676	2,3-Dihydroxypropyl 4-(14-bromotetradecylamino)benzoate
724	676	2,3-Dihydroxypropl 4-(11-chloroundecylamino)benzoate
725	676	2-Hydroxypropyl 4-(11-bromoundecylamino)benzoate

B e i s p i e l 726: Herstellung von 1-[4-(16-Bromhexadecylamino)benzoyl]piperidin

Zu einer gekühlten Lösung von 35 ml Piperidin, 2,5 ml Triethylamin und 6,0 g Dimethylaminopyridin in 100 ml Diethylether gibt man innerhalb 1/2 h eine Lösung von 8,3 g 4-(16-Bromhexadecylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 50 ml Ether. Die Lösung wird auf Zimmertemperatur erwärmt und 2 h auf dieser Temperatur belassen. Man erhitzt die Lösung weitere 2 h auf Rückflußtemperatur, wonach die Reaktion vollständig ist. Die Lösung wird gekühlt, zweimal mit 100 ml Anteilen Wasser extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und kristallisiert den Feststoff in 50 ml Diethylether um, wobei man das Produkt erhält.

B e i s p i e l 727: Herstellung von Ethyl-4-(16-bromhexadecylamino)hippurat.

Zu einer Lösung von 18,08 g 4-(16-Bromhexadecylamino)-benzoesäure in einem Gemisch aus Dioxan und Methylenchlorid (40 ml/160 ml) führt man gasförmigen Chlorwasserstoff 10 min lang zu. Die Aufschlämmung wird abgekühlt und mit 18 ml Thionylchlorid versetzt. Man bringt die Aufschlämmung 2 h lang zum Kochen unter Rückfluß und engt dann unter Vakuum ein (3 mal jeweils nach Verdünnung mit Dioxan). Die schließlich erhaltene bernsteinfarbige Lösung wird mit 100 ml Dioxan verdünnt und diese Lösung wird zu frisch zubereitetem Ethylglycinat in 300 ml Methylenchlorid gegeben, das 1 g Dimethylaminopyridin und 10 ml Triethylamin enthält. Nach 16 h bei Zimmertemperatur wird die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluß erhitzt, gekühlt und filtriert. Die Mutterlauge wird mit Wasser und 10 %iger Salzsäure extrahiert. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einer bernsteinfarbigen Flüssigkeit eingeengt. Eine Probe wird auf Kieselsäure vorabsorbiert und mit Ether eluiert, wobei ein Feststoff erhalten wird. Dieses Material wird in eine zweite Kieselsäuresäule gegeben, wobei ein zweiter Festkörper erhalten wird, der aus Acetonitril umkristallisiert wird und das Produkt ergibt.

B e i s p i e l 728: Herstellung von N-[4-(16-Bromhexadecylamino)benzoyl]glycin.

Eine Mischung aus 26,4 g Ethyl-N-[4-(16-bromhexadecylamino)-benzoyl]glycinat, 110 ml 1 n Natronlauge und 100 ml Ethanol wird bei Zimmertemperatur 2 h gerührt und dann teilweise eingedampft. Die wässerige Lösung wäscht man mit Diethylether, säuert mit 6 n Salzsäure an und filtriert. Den weißen Feststoff trocknet man im Vakuum und kristallisiert aus Aceton um, wobei man das Produkt erhält.

B e i s p i e l 729: Herstellung von 4-(16-Bromhexadecylamino)-N-(methylsulfonyl)-benzamid.

Eine Lösung von 19,0 g Methansulfonamid in 150 ml trockenem Dimethylacetamid gibt man tropfenweise innerhalb von 15 min

unter Rühren zu einer im Wasserbad gekühlten Suspension von 5,5 g Natriumhydrid in 100 ml trockenem Dimethylacetamid. Man rührt die Mischung dann und erhitzt 2 h auf 60 - 80° C. In der Zwischenzeit wird eine Mischung aus 36,2 g 4-(16-Bromhexadecylamino)-benzoesäure in 1200 ml Methylenchlorid, 300 ml Dimethoxyethan und 40 ml Thionylchlorid 1 h und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird zu einem Öl eingedampft, das zweimal mit zugesetztem Dioxan eingedampft wird, um das überschüssige Thionylchlorid zu entfernen. Zu dem entstehenden öligen Rückstand von 4-(16-Bromhexadecylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid gibt man auf einmal das wie vorstehend angegeben hergestellte Gemisch von Natriummethansulfonamid in Dimethylacetamid. Die Mischung wird sehr heiß und wird rasch in einem Wasserbad gekühlt und dann 30 min bei Zimmertemperatur gerührt. Man filtriert die Mischung durch ein Kissen aus Diatomeenerde und gießt das Filtrat in 2 l Wasser. Die entstehende Suspension wird unter Zugabe von 250 ml gesättigter Natriumchloridlösung koaguliert und die Mischung wird filtriert. Das Produkt wäscht man mit Wasser, trocknet teilweise an der Luft und kristallisiert dann aus 1,5 l Ethanol um. Das Produkt wird zweimal aus p-Dioxan umkristallisiert und im Abderhalden bei 65° C getrocknet, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung in Form von lohfarbigen Kristallen erhalten wird.

B e i s p i e l 730: Herstellung von [4-(16-Bromhexadecylamino)benzoyl]hydroxamsäure.

16,7 g 4-(16-Bromhexadecylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in Methylenchlorid werden bei 5° C zu einem Gemisch aus 2,8 g Hydroxylaminhydrochlorid, 4,2 g Natriumcarbonat und 120 ml Ether gegeben. Die Mischung wird 3 h gerührt, worauf 10 ml Wasser zugesetzt werden. Nach der Zugabe von 150 ml Wasser werden die Lösungsmittel verdampft. Das kristalline Produkt wird aus Acetonitril umkristallisiert

B e i s p i e l 731: Herstellung von 3-[4-(16-Bromhexadecylamino)benzoyl]-4-carboxythiazolidin.

Ein Zehntel Mol 4-(16-Bromhexadecylamino)benzoylchloridhydrochlorid in Methylenchlorid wird zu einer Lösung von 0,1 Mol Ethylthiazolidin-4-carboxylat in Chloroform, das zwei Äquivalente Triethylamin enthält, gegeben. Nach 5 h bei 20° C wird die Lösung filtriert und zu einem weißen Feststoff eingedampft, der aus Acetonitril umkristallisiert wird und 3-[4-(16-Bromhexadecylamino)benzoyl]-4-carbethoxythiazolidin liefert. Unter Anwendung der alkalischen Hydrolysemethode des Beispiels 624 wird der Ethylester in die entsprechende Carbonsäure umgewandelt. Diese Säure wird auch unter Anwendung der Verfahrensweise dieses Beispiels mit der Abänderung hergestellt, daß die Acylierung der Thiazolidin-4-carbonsäure in wässeriger Aceton-Natriumbicarbonat-Lösung ausgeführt wird.

B e i s p i e l 733: Herstellung von 1-[4-(16-Bromhexadecylamino)benzoyl]-pyrrolidin.

Eine Lösung von 6,0 g 4-[N-Carbobenzyloxy-N-(16-bromhexadecyl)amino]benzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 100 ml warmem Ether wird mit 1,1 g Pyrrolidin behandelt. Nach 1 h unter Rückfluß wird die Fällung abfiltriert und mit warmem Ether gewaschen. Nach Eindampfen zur Trockne wird das Zwischenprodukt in 50 ml 30 %iger HBr/Essigsäure gelöst und 2 h auf 50° C erwärmt. Die Lösungsmittel werden abgedampft und das Produkt wird zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die Schichten werden getrennt und das Methylenchlorid wird eingedampft. Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert, wobei farblose Kristalle erhalten werden.

B e i s p i e l 734: Herstellung von 4-(16-Bromhexadecylamino)-N-(2,3-dihydroxypropyl)benzamid.

Zu einem Gemisch, das 4,3 g 1-{4-[N-(tert.Butyloxycarbonyl)-N-(16-bromhexadecyl)amino]benzoyl}-imidazol, 50 ml Chloroform und 50 ml 5 n Natronlauge enthält, gibt man 1,1 g 3-Amino-

1,2-propandiol. Die Lösung wird 24 h lang kräftig gerührt, worauf die Schichten abgetrennt und die Chloroformlösung einmal mit 50 ml 1 n Natronlauge gewaschen wird. Der Feststoff wird eingedampft und der Rückstand 30 min bei 40° C in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure erhitzt. Das Lösungsmittel wird erneut eingedampft und das Öl aus Aceton umkristallisiert, wobei das Produkt als hellgelber kristalliner Feststoff erhalten wird.

Tabelle VII

Die Benzoesäurederivate, die für die Herstellung der in der Tabelle angegebenen Benzamide erforderlich sind, werden aus den entsprechenden Säuren nach den Methoden der Beispiele 669 bis 672 hergestellt. Die erforderlichen Carbonsäuren erhält man nach den Methoden der Beispiele 619 bis 629 oder 762 bis 775. Die Benzamide der Tabelle werden aus diesen Carbonsäuren oder deren Derivaten nach den Methoden der Beispiele 726 bis 734 hergestellt.

Beispiel Nr.	Methode des Beispiels	Produkt
735	726	1-[4-(11-Chloroundecylamino)benzoyl]morpholine
736	726	1-[4-(11-Benzylsulfonylundec-2-enylamino)benzoyl]pyrrolidine
737	726	1-[4-(2-Iodotetradecylamino)benzoyl]piperidine
738	726	N,N-Diethyl 4-[(3-methylthio-2,-2,4-trimethylcyclopentyl)methylamino]benzamide
739	727	Ethyl 4-(13-acetamido-1-ethyltridec-2-ynlamino)hippurate
740	727	Ethyl 4-[(3-chloro-2,6,6-trimethylcyclohexylmethyl)amino]-hippurate
741	727	Ethyl 4-(7-phenylsulfonyl-3-methylheptylamino)hippurate
742	728	N-{4-[10-Methylsulfonyl-2-(2-butenyl)decylamino]benzoyl} glycine
743	728	N-[4-(8-Benzamidooctylamino)benzoyl]glycine
744	729	N-[4-(11-Chloroundecylamino)benzoyl]methanesulfonamide

Beispiel No.	Methode	Produkt
745	729	N-[4-(2-Methylsulfinyltetradecylamino)benzoyl]benzamide
746	729	N-[4-(16-Methanesulfonamidohexadec-4-ynylamino)benzoyl]benzenesulfonamide
747	730	4-[11-(p-Toluenesulfonamido)undec-2-enylamino]benzoylhydroxamic acid
748	730	4-[10-(Chlorodecylamino)benzoyl]hydroxamic acid
749	731	3-{4-[7-(p-Chlorophenylsulfonyl)3,7,7-trimethylhept-2-enylamino]benzoyl}-4-carboxythiazolidine
750	731	3-{4-[10-Azido-1-(n-octyl)-decylamino]benzoyl}-4-carboxythiazolidine
751	732	N-[4-(16-Iodohexadecylamino)benzoyl]alanine
752	732	N-4-[(16-Methylsulfinyl)hexadec-4-ynylamino]benzoyl glycine
753	733	4-(8-Phenylthio-2,7-dimethyloctylamino)benzhydrazide
754	733	1-[4-(16-Methylthiohexadecylamino)benzoyl]morpholine
755	734	N-[4-(11-Ethylsulfonylundec-2-enylamino)benzoyl]piperidine
756	734	N-[4-(16-Chlorohexadec-7-enylamino)benzoyl]morpholine
757	734	4-[8-(p-Chlorophenylsulfonyl)-2,7-dimethyloctylamino]-N-(2,3-dihydroxypropyl)benzamide
758	734	4-[10-Methylsulfonyl-2-(n-hexyl)dec-4-ynylamino]-N-(2.3-dihydroxypropyl)benzamide
759	728	N-{4-[11-(4-Chlorobenzamido)undecylamino]benzoyl} alanine
760	731	3-{4-[11-(Methylsulfonyl)undec-2-enylamino]benzoyl}-4-carboxythiazolidine
761	732	N-[4-(11-Chloroundec-2-enylamino]benzoyl]glycine

B e i s p i e l 762: Herstellung von 4-(16-Bromhexadecylamino)benzoesäure.

Eine Mischung von 16 g 4-(16-Bromhexadecylamino)benzoesäure und 150 g 30 - 32 % HBr in Essigsäure wird mit 30 ml konz. Schwefelsäure behandelt, die 8 h unter Rückfluß gerührt wird, in Eiswasser gegossen und filtriert. Man wäscht das Produkt mit Wasser, trocknet und kristallisiert aus Ether-Petrolether um, wobei 4-(16-Bromhexadecylamino)benzoesäure als weißer kristalliner Feststoff erhalten wird.

B e i s p i e l 763: Herstellung von Ethyl-4-(16-Methansulfonyoxyhexadecylamino)benzoat.

Eine Lösung von 14 g Ethyl-4-(16-hydroxyhexadecylamino)-benzoat und 14 ml Triethylamin in 320 ml Methylenchlorid wird bei -10° C tropfenweise zu 6,0 ml Methansulfonylchlorid gegeben. Nach 30 min bei -10° C verdünnt man die Mischung mit Methylenchlorid, extrahiert mit Eiswasser und kalter verdünnter Salzsäure und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Eindampfen der Lösung erhält man den Methansulfonatester als Öl.

B e i s p i e l 764: Herstellung von 4-(11-Mercaptoundecylamino)benzoesäure.

Eine Lösung von 10 g Ethyl-4-[(11-bromundecyl)amino]benzoat und 2,0 g Thioharnstoff in 80 ml 95 %igem Ethanol wird 3 h unter Rückfluß gerührt, abkühlen gelassen, mit 12 ml 10 n wässeriger Natriumhydroxidlösung behandelt und erneut 2 h unter Rückfluß gerührt. Man säuert die Mischung mit verdünnter Salzsäure an und filtriert. Der Feststoff wird aus Ethanol-Wasser umkristallisiert, wobei das Produkt als weißer Feststoff erhalten wird.

B e i s p i e l 765: Herstellung von Ethyl-4-(6-acetylthiohexadecylamino)benzoat.

Eine Mischung aus 7,6 g Ethyl-4-(6-methansulfonylhexadecylamino)benzoat und 5,5 g Kaliumthioacetat ~~wird nach Umsetzung~~ in 300 ml Aceton wird 3 h unter Rückfluß erhitzt und

eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt und die organische Schicht wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisation des zurückbleibenden Feststoffes aus Hexan erhält man das Produkt als hell-lohfarbigen Feststoff. Durch Hydrolyse des Produktes nach der Methode des Beispiels 624 erhält man 4-(6-Mercaptohexadecylamino)benzoesäure.

B e i s p i e l 766: Herstellung von Ethyl-4-(11-benzylthioundecylamino)benzoat.

Eine Mischung aus 8,0 g Ethyl-4-(11-bromundecylamino)-benzoat, 4,0 g Natriummethoxid, 5,3 g Benzylthiol und 100 ml Methanol wird 16 h unter Rückfluß gerührt, gekühlt, mit 5 %iger wässeriger Salzsäure verdünnt und filtriert. Nach Umkristallisation aus Ether und Petrolether erhält man das Produkt als weißen Feststoff. Die Verfahrensweise des Beispiels 624 wird angewendet, um den Ester in 4-(11-Benzylthioundecylamino)-benzoesäure umzuwandeln.

B e i s p i e l 767: Herstellung von Ethyl-4-(6-azidohexadecylamino)benzoat.

Eine Lösung von 6,4 g Ethyl-4-(6-methansulfonyloxyhexadecylamino)benzoat und 1,9 g Natriumazid in 65 ml Dimethylformamid wird bei Umgebungstemperatur 16 h gerührt, in 200 ml Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Der organische Extrakt wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisation des Rückstandes aus Hexan erhält man das Produkt. Der Ester wird unter Anwendung der Verfahrensweise des Beispiels 624 zu 4-(6-Azidohexadecylamino)benzoesäure hydrolysiert.

B e i s p i e l 768: Herstellung von Ethyl-4-(6-chlorhexadecylamino)benzoat.

Eine Lösung von 10 g Ethyl-4-(6-hydroxyhexadecylamino)-benzoat und 2,4 ml Pyridin in 50 ml Chloroform wird mit 2,0 ml Thionylchlorid behandelt, 1 h unter Rückfluß erhitzt, mit 1 n Salzsäure und gesättigter wässeriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der

Rückstand wird aus wässerigem Ethanol umkristallisiert , wobei das Produkt als weißer Feststoff erhalten wird.

B e i s p i e l 769: Herstellung von Ethyl-4-[11-(n-butylsulfin undecylamino]benzoesäure.

Eine Lösung von 5,2 g 4-[11-(n-Butylthio)undecylamino]benzoesäure in 35 ml Aceton und 20 ml Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung von 3,7 g Natriummetaperjodat in 3,5 ml Wasser und 20 ml Tetrahydrofuran behandelt und die Mischung wird unter Rückfluß 2 h gerührt und dann filtriert. Das Filtrat extrahiert man mit gesättigter wässeriger Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft ein. Nach Umkristallisation aus Aceton-Chloroform erhält man das Produkt als weißen Feststoff.

B e i s p i e l 770: Herstellung von 4-[11-(n-Butylsulfonyl)-undecylamino]benzoesäure.

Eine Mischung aus 3,8 g 4-[11-(n-Butylthio)undecylamino]-benzoesäure und 11 g Natriummetaperjodat in 50 ml Wasser und 200 ml Methanol wird 24 h unter Rückfluß erhitzt und noch heiß filtriert. Man läßt das Filtrat abkühlen und extrahiert dann mit Methylenchlorid. Den Extrakt trocknet man über Magnesiumsulfat und dampft ein, wobei ein Feststoff erhalten wird. Durch Umkristallisation aus Aceton-Chloroform erhält man das Produkt als weißen Feststoff.

B e i s p i e l 771: Herstellung von Ethyl-4-(3-oxotetradecylamino)benzoat.

Eine Lösung von 1,8 g Ethyl-4-(3-hydroxytetradecylamino)-benzoat in 10 ml Methylenchlorid gibt man langsam unter Rühren zu einer Lösung von 3,0 g Chromtrioxid und 5,0 ml Pyridin in 150 ml Methylenchlorid bei Umgebungstemperatur und rührt die Mischung 15 min. Die überstehende Flüssigkeit wird dekantiert, mit 1 n Natronlauge und 1 n Salzsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisation des Rückstandes aus Ether-Petrolether erhält man das Produkt als weißen Feststoff. Durch Oxydation der entsprechenden Benzoesäure

nach dieser Verfahrensweise erhält man 4-(3-Oxotetradecylamino)-benzoesäure.

B e i s p i e l 772: Herstellung von Ethyl-4-(6-hydrohexadecylamino)benzoat.

Eine Suspension von 10 g Ethyl-4-(6-oxohexadecylamino)-benzoat und 2,8 g Natriumborhydrid in 250 ml Ethanol wird bei Umgebungstemperatur 3 h gerührt, mit Eisessig angesäuert und in Wasser gegossen. Der Feststoff wird durch Filtration abgetrennt, getrocknet und aus Hexan umkristallisiert, wobei das = Produkt als weißer Feststoff erhalten wird. Durch alkalische Hydrolyse dieses Esters nach der Verfahrensweise des Beispiels 624 erhält man 4-(6-Hydroxyhexadecylamino)benzoesäure.

B e i s p i e l 773: Herstellung von 4-(6-Oximinohexadecylamino)benzoesäure.

Eine Mischung aus 1,0 g Ethyl-4-(6-oxohexadecylamino)-benzoat, 207 mg Hydroxylaminhydrochlorid, 244 mg Natriumacetat und 20 ml 95 %igem Ethanol wird unter Rückfluß 3 h gerührt und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und eine Methylenchloridlösung des Rückstandes wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man Ethyl-4-(6-oximinohexadecylamino)benzoat als weißen Feststoff erhält.

Eine Lösung aus dem Ethyl-4-(6-oximinohexadecylamino)benzoat, 1,0 g Kaliumhydroxid und 15 ml Ethanol in 15 ml Wasser wird 2 h unter Rückfluß gerührt, eingedampft und dann mit 15 ml Wasser und 2,3 ml konz. Salzsäure behandelt. Die Mischung wird mit Methylenchlorid extrahiert und der trockene Extrakt wird eingedampft. Nach Kristallisation aus Ethanol-Wasser erhält man das Produkt als weißen Feststoff,

B e i s p i e l 774: Herstellung von Ethyl-4-(11-anilinoundecylamino)benzoat.

Eine Lösung von 6,0 g Ethyl-4-(11-bromundecylamino)benzoat und 3,0 g Anilin in 15 ml Hexamethylphosphoramid wird bei 115° C 18 h gerührt, gekühlt, mit Wasser verdünnt und filtriert. Nach Umkristallisation des Feststoffes aus Ethanol erhält man das Produkt als gedeckt-weißen Feststoff. Der Ester wird nach der

Methode des Beispiels 624 zu 4-(11-Anilinoundecylamino)benzoesäur hydrolysiert.

B e i s p i e l 775: Herstellung von Ethyl-4-(11-benzolsulfonamidoundecylamino)benzoat.

Eine Lösung von 6,0 g Ethyl-4-(11-bromundecylamino)benzoat, 5,0 g Benzolsulfonamid und 2,0 g Natriumhydrid (50 %ige Suspension in Mineralöl) in 25 ml Hexamethylphosphoramid wird bei 155° C 18 h gerührt, gekühlt, vorsichtig mit Wasser verdünnt und filtriert. Der Feststoff wird aus Ethanol umkristallisiert, wobei das Produkt als weißer Feststoff erhalten wird. Dieser Ester wird nach der Methode des Beispiels 624 in 4-(11-Benzolsulfonamidoundecylamino)benzoesäure umgewandelt.

B e i s p i e l 776: Herstellung von 4-(11-Bromundecylamino)-benzoesäure.

Wasserfreier Bromwasserstoff wird rasch in eine Lösung von 5 g 4-(10-Undecenylamino)benzoesäure und 1 g Dibenzoylperoxid in 300 ml 1,2-Dimethoxyethan 1 h lang eingeleitet. Nach teilweisem Verdampfen des Lösungsmittels erhält man einen kristallinen Feststoff, der durch Filtration abgetrennt und aus Ether-Petrolether umkristallisiert wird, wobei man das Produkt als weißen Feststoff erhält.

Tabelle VIII

Benzoesäuren, Ester und Amide, die für die Herstellung der 4-Aminophenylverbindungen der Tabelle erforderlich sind, werden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien nach den Methoden der Beispiele 619 bis 621, 624, 626 bis 628, 673 bis 683, 726 bis 734, 762 und 763 erhalten. Die 4-Aminophenylverbindungen der Tabelle werden aus diesen Säuren, Estern und Amiden nach den Methoden der Beispiele 763 bis 774 hergestellt.

Beispiel No.	Herstellung des Beispiels	Produkt
777	763	4-(16-Mercaptohexadecylamino)-benzoic acid
778	763	4-(2-Mercaptotetradecylamino)-benzoic acid
779	763	Ethyl 4-(11-mercaptoundec-2-enylamino)benzoate
780	764	Ethyl 4-[10-mercapto-1-methyl-2-(2-hexyl)methylamino]benzoic acid
781	764	4-[12-Mercapto-1-(n-butyl)dodec-3-enylamino]benzoic acid
782	764	4-(16-(Mercaptohexadec-4-ynyl-amino)-benzoic acid
783	764	4-[(3-Marcapto-2,6,6-trimethyl-cyclohexyl)methylamino]benzoic acid
784	765	N-[4-(16-Methylthiohexadecyl-amino)-benzoyl]pyrrolidine
785	765	4-(16-Phenylthiohexadec-9-enyl-
786	765	4-(7-Benzylthio-3-methylheptyl-amino)benzoic acid
787	766	4-(16-Azidohexadecylamino)ben-zoic acid
788	766	4-(14-Azidotetradecylamino)ben-zoic acid
789	766	4-(2-Azidotetradecylamino)ben-zoic acid
790	767	Ethyl 4-[(3-chloro-2,2,4-tri-methylcyclopentyl)methylamino]-benzoate
791	767	Ethyl 4-(16-chlorohexadec-4-ynylamino)benzoate
792	767	Ethyl 4-(16-Chlorohexadec-7-enylamino)benzoate
793	768	4-[11-(n-Butylsulfinyl)undec-2-enylamino]benzoic acid
794	768	4-(16-Methylsulfinylhexadecyl-amino)benzoic acid

Beispiel No.	Methode des Beispiels	Produkt
795	768	4-(8-Benzylsulfinyloctylamino) benzoic acid
796	768	4-(10-Phenylsulfinyldecylamino benzoic acid
797	768	4-(2-Methylsulfinyltetradecyl-amino)benzoic acid
798	769	4-[11-(n-Butylsulfonyl)undec-2 enyl-amino benzoic acid
799	769	4-(16-Methylsulfonylhexadecyl-amino)benzoic acid
800	769	4-(10-Phenylsulfonyldecylami-no)-benzoic acid
801	770	Ethyl 4-(3-oxododecylamino)ben-zoate
802	770	Ethyl 4-(3-oxodecylamino)ben-zoate
803	771	4-(6-Hydroxyundecylamino)ben-zoic acid
804	771	4-(3-Hydroxyundecylamino)ben-zoic acid
805	771	4-(6-Hydroxytetradecylamino)be zoic acid
806	771	4-(11-Hydroxyhexadecylamino)-benzoic acid
807	772	4-(2-Oximinotetradecylamino)-benzoic acid
808	772	4-(3-Oximinodecylamino)benzoic acid
809	773	4-[8-(4-Chlorophenylamino)octy amino]benzoic acid
810	773	4-[10-(p-Tolylamino)decylamino benzoic acid
811	774	4-(16-Methanesulfonamidohexa-decylamino)benzoic acid

Beispiel No.	Methode des Beispiels	Produkt
812	774	4-(2-Methanesulfonamidotetradecylamino)benzoic acid
813	774	4-(11-Benzenesulfonamidoundec-2-enylamino)benzoic acid
814	774	4-(11-Benzamidoundecylamino)-benzoic acid
815	774	4-(16-Acetamidohexadec-4-ynylamino)benzoic acid
816	775	4-(2-Acetamidotetradecylamino)-benzoic acid

B e i s p i e l 817: Herstellung von 4-(4-Methoxyphenyl)-1-butin

Eine Lösung von 39,2 g Zinkstaub, 157 g Triphenylphosphin und 200 g Tetrabromkohlenstoff in 500 ml Methylenchlorid wird bei Zimmertemperatur 25 h gerührt. Zu der entstehenden Lösung gibt man 50 g 4-Methoxyhydro-zimtaldehyd und rührt weitere 2 h. Die Lösung wird mit 2 l Pentan verdünnt und die Fällung wird abfiltriert. Die Fällung rührt man mit 100 ml Methylenchlorid, verdünnt mit 400 ml Pentan und filtriert erneut. Die organischen Lösungen werden vereinigt und eingedampft, wobei 1,1-Dibrom-4-(4-methoxyphenyl)-1-buten als hellgelbes Öl erhalten wird

Eine Lösung von 40 g des gelben Öles in 700 ml trockenem THF wird auf -78 °C in einem Trockeneis-Acetonbad gekühlt und mit 200 ml 1,16 M n-Butyllithium in Pentan behandelt. Man rührt die Lösung 1 h bei -78 °C, erwärmt und rührt eine weitere Stunde bei Zimmertemperatur. Die Reaktionsmischung wird langsam in 1 l Wasser gegossen und die Mischung wird zweimal mit 500 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft und der Rückstand wird destilliert, wobei das Produkt als farblose, kristalline Masse erhalten wird

B e i s p i e l 818: Herstellung von 16-Bromhexadecansäure

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 102 g 16-Hydroxhexadecansäure in 720 ml 32 % HBr in Essigsäure langsam 180 ml Schwefelsäure. Nach Rühren bei Zimmertemperatur über Nacht wird die Lösung 3 h unter Rückfluß erhitzt. Weitere 180 ml Lösungsmittel werden zugesetzt und das Kochen unter Rückfluß wird weitere 4 h durchgeführt. Die warme Lösung wird langsam in 2 l Eiswasser, das gerührt wird, gegossen und die Fällung wird abgetrennt und sorgfältig mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisation aus Acetonitril erhält man 16-Bromhexadecansäure in Form weißer Kristalle.

B e i s p i e l 819: Herstellung von 11-Bromundecanol

Eine Lösung von 250 ml 1 M Boran in THF wird in einem Eis-Wasser-Bad gekühlt und zu dieser Lösung gibt man langsam 50 g 11-Bromundecansäure in 150 ml trockenem THF. Nach Rühren bei Zimmertemperatur während 19 h wird die Reaktionsmischung durch Zugabe von 300 ml 10 %iger HCl abgelöscht. Die wässerige Lösung wird dreimal mit 150 ml Anteilen Ether extrahiert, die organischen Schichten werden vereinigt, mit gesättigter Sole gewaschen, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Destillation des Rückstandes erhält man 11-Bromundecanol als farblose Flüssigkeit.

B e i s p i e l 820: Herstellung von 16-Brom-1-(p-toluolsulfonyloxy)undecan

Eine Lösung von 30 g 11-Bromundecylalkohol und 25,0 g 4-Toluolsulfonylchlorid in 250 ml trockenem Ether wird unter Rühren in einem Eis-Wasser-Bad gekühlt. Man versetzt tropfenweise mit 13,2 g Triethylamin in 50 ml Ether. Nach der Zugabe wird die Lösung in der Kälte 1 h gerührt und filtriert. Den Ether wäscht man mit 100 ml 10 %iger HCl-Lösung und 100 ml Sole, trocknet und dampft ein, wobei man die in der Überschrift angegebene Verbindung als öligen Feststoff erhält.

B e i s p i e l 821: Herstellung von 13-(4-Chlorphenyl)-12-tridecinylbromid

Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 200 ml 1 M Ethylmagnesiumbromid in Ether unter einem Argonstrom tropfenweise eine Lösung von 25,9 g 4-Chlorphenylacetylen in 100 ml Ether. Man rührt die Lösung 3 h unter Rückfluß (bis die Gasentwicklung aufhört) und destilliert den Hauptteil des Ethers ab. Man versetzt mit 500 ml Toluol und setzt die Destillation des Ethers fort, bis die Reaktionstemperatur 80 °C erreicht. Man unterbricht das Erhitzen und gibt langsam eine Lösung von 77 g 11-Brom-1-(p-toluolsulfonyloxy)undecan in 50 ml Toluol hinzu. Man rührt die Lösung 16 h bei 80 °C, kühlt und löscht durch Zugabe von 200 ml 50 %iger Essigsäure ab. Die Schichten werden getrennt und die organische Schicht wird mit 200 ml gesättigter Bicarbonatlösung und 200 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Destillation des Rückstandes erhält man die in der Überschrift angegebene Verbindung als farblose Flüssigkeit.

B e i s p i e l 822: Herstellung von Ethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)-12-tridecinylamino]benzoat

Eine Lösung von 20 g 13-(4-Chlorphenyl)-12-tridecinylbromid und 17,8 g Ethyl-4-aminobenzoat in 75 ml Hexamethylphosphoramid wird bei 115 °C 17 h gerührt. Die gekühlte Lösung wird mit 150 ml Wasser verdünnt, die Fällung wird abfiltriert und portionenweise mit 250 ml 50 %igem Ethanol gewaschen und getrocknet, wobei man einen lohfarbenen Feststoff erhält. Das Produkt wird in 200 ml warmem Methylenchlorid aufgelöst, durch ein Kissen aus Magnesol geführt und die erhaltene Lösung wird eingedampft. Durch Umkristallisation aus 300 ml Acetonitril erhält man farblose Kristalle der in der Überschrift angegebene Verbindung.

B e i s p i e l 823: Herstellung von 4-[13-(4-Chlorphenyl)-12-tridecinylamino]benzoesäure

Eine Menge von 4 g Ethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)-12-tridecyl amino]benzoat wird mit 1,6 g 85 %igem KOH in 60 ml 95 %igem Ethanol durch Erhitzen der Lösung unter Rückfluß während 5 h hydrolysiert. Die Lösung wird abgekühlt, mit 100 ml Wasser verdünnt und auf pH 4,5 mit 37 %iger HCl angesäuert. Man trennt die Fällung ab, trocknet im Vakuum und kristallisiert aus Aceton um, wobei man die in der Überschrift angegebene Verbindung als weißes Pulver erhält.

B e i s p i e l 824: Herstellung von 4-(4-Fluorphenyl)-3-3-butin-1-ol

Eine Lösung von Ethylmagnesiumbromid wird hergestellt, indem man 68 g Ethylbromid mit 16,2 g Magnesiumband in 200 ml trockenem Ether umsetzt. Nachdem die Herstellung des Grignard-Reagens vollständig ist, werden 200 ml trockenes Toluol zugesetzt und der Ether wird abdestilliert, die Lösung gekühlt und tropfenweise mit 60 g 4-Fluorphenylacetylen in 30 ml Toluol in solcher Geschwindigkeit versetzt, daß die Reaktionstemperatur 10 °C nicht überschreitet. Nachdem die Zugabe beendet ist, wird die Lösung 5 h auf 90 °C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird erneut auf einem Eisbad gekühlt, und es werden 31 g

Ethylenoxid in die gerührte graue Lösung eingeleitet und das Rühren wird bei Umgebungstemperatur 18 h lang fortgesetzt. Nach 4 h unter Rückfluß wird die Hauptmenge des Toluols abdestilliert. Die gekühlte Lösung wird mit 300 ml Wasser und 300 ml 20 %iger Schwefelsäure behandelt, zweimal mit 500 ml Anteilen Methylenchlorid extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten werden mit 200 ml gesättigter Bicarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand destilliert, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung als farblose Flüssigkeit erhalten wird.

B e i s p i e l 825: Herstellung von 4-(4-Fluorphenyl)-1-methansulfonyloxy-3-butin

Zu einer Mischung von 250 ml Dichlormethan, 25 g 4-(4-Fluorphenyl)-3-butin-1-ol und 16,7 g Triethylamin, die in einem Eis-Salz-Bad bei -10 °C gekühlt wird, gibt man tropfenweise innerhalb von 15 min 18,9 g Methansulfonylchlorid. Man kühlt die Mischung auf -10 bis -15 °C. 30 min und wäscht dann mit je 300 ml kaltem Wasser, 10 %iger HCl, Natriumcarbonatlösung und mit gesättigter NaCl-Lösung. Die organische Schicht wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei ein blaßgelbes Öl erhalten wird.

B e i s p i e l 826: Herstellung von Ethyl-4-[4-(4-fluorphenyl)-3-butinylamino]benzoat

Eine Lösung von 10 g 4-(4-Fluorphenyl)-1-methansulfonyloxy-3-butin und 13,6 g Ethyl-4-aminobenzoat in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird 18 h auf 120 °C erhitzt. Die partiell gekühlte (etwa 50 °C) Lösung wird mit 100 ml Wasser verdünnt und die zurückbleibende Fällung wird abgetrennt. Nach portionenweisem Waschen mit 200 ml 50 %igem Ethanol wird das lohfarbige Produkt im Vakuum getrocknet und dreimal aus Ethanol umkristallisiert, wobei man die in der Überschrift angegebene Verbindung in Form farbloser Kristalle erhält.

B e i s p i e l 827: Herstellung von Ethyl-4-[3-(4-chlorphenyl)prop-2-enylamino]-phenylacetat

Zu einer kalten (-20 °C) Lösung von 10,8 g 4-Chlorzimtalkohol, hergestellt durch Lithiumaluminiumhydridreduktion von Methyl-4-chlorcinnamat) und 13,4 ml Triethylamin in 300 ml Ethe gibt man unter Rühren tropfenweise 5,6 ml Methansulfonylchlori in 5 ml Ether zu. Nach Beendigung der Zugabe wird die Lösung auf Zimmertemperatur erwärmt, 30 min gerührt und unmittelbar in eine Lösung von 23,1 g Ethyl-4-aminobenzoat in 100 ml Ether filtriert. Nach 17 h bei Zimmertemperatur wird die Fällung filtriert und mit mehreren Anteilen Methylenchlorid gewaschen. Die organische Lösung wird zweimal mit 100 ml Wasser und 100 ml Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der lohfarbene Rück stand wird aus Ethanol und aus Acetonitril umkristallisiert, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung in Form weiß Kristalle erhalten wird.

B e i s p i e l 828: Herstellung von 5-Octyl-2-thiophencarboxaldehyd

Unter Rühren setzt man zu einer Lösung von 80,1 g 2-Octylthiophen in 70 ml DMF tropfenweise 42,4 ml Phosphoroxychlorid zu. Nach Zugabe wird die Lösung auf 100 °C 1 h lang erwärmt und dann in 600 ml Eis gegossen. Nach Neutralisation mit Natriu acetat wird das entstehende Öl mit Ether extrahiert. Der Ether wird dann mit Wasser und wässeriger Kaliumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum destilliert, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung als Öl erhalten wird.

B e i s p i e l 829: Herstellung von Ethyl-4-[2-(5-octylthienyl)methylamino]hydrocinnamat

Eine Lösung von 8,6 g Ethyl-4-aminohydrocinnamat, 9,77 g 5-Octyl-2-thiophencarboxaldehyd und wenigen Kristallen 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure in 250 ml Toluol wird unter einer Dean-Stark-Falle 17 h unter Rückfluß erhitzt, worauf die theoretisch Menge (0,8 ml) Wasser gesammelt worden ist. Das Toluol wird eingedampft, wobei Ethyl-3-[4-(5-octyl-2-thi nylidenamino)phenyl]-propionat als kristalline Masse erhalten wird.

Zu einer Mischung von 17,8 g der obigen Verbindung in 250 ml Ethanol gibt man 1,68 g Natriumborhydrid und rührt die Mischung bei Zimmertemperatur während 18 h. Das überschüssige Reagens wird unter Zugabe von 10 ml Essigsäure zersetzt. Man engt die Lösung im Vakuum ein und verteilt den Rückstand zwischen Toluol und wässerigem Kaliumcarbonat. Nach Trocknen wird das Toluol eingedampft und man erhält einen Feststoff. Durch Umkristallisation desselben aus Acetonitril und aus Ethanol erhält man die in der Überschrift angegebene Verbindung in Form weißer Kristalle.

B e i s p i e l 830: Herstellung von Ethyl-4-aminophenylpropiolat

Eine Menge von 50 g Ethyl-p-aminocinnamat wird in 500 ml Ethylether gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 28 g Essigsäureanhydrid in 30 ml Ether versetzt. Sobald die Zugabe beendet ist, wird die Reaktionsmischung eine weitere Stunde gerührt. Die Mischung wird dann mit Hexan verdünnt und filtriert, wobei Ethyl-p-acetamidocinnamat erhalten wird.

Eine Lösung von 40 g Ethyl-p-acetamidocinnamat in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff wird in Eis gekühlt. Man tropft 28 g Brom zu und rührt die Reaktionsmischung eine weitere Stunde, worauf das Lösungsmittel abgedampft wird. Der kristalline Rückstand ist der Dibromester.

Eine Lösung von 11,4 g Kaliumhydroxid in 300 ml 95 %igem Ethanol wird auf 40 °C gekühlt und mit 20 g des obigen rohen Dibromesters versetzt. Nach 30 min wird die Reaktionsmischung für 5 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösungwird dann gekühlt und filtriert. Das Filtrat behandelt man mit Essigsäure, bis das Lösungsmittel gegenüber Lackmus neutral ist, worauf eingeengt, gekühlt und filtriert wird; so erhält man Ethyl-4-aminophenylpropiolat.

B e i s p i e l 831: Herstellung von Ethyl-5-octylthiophen-2-acrylat

Eine Lösung von 75,4 g 5-Octyl-2-thiophencarboxaldehyd und 117,6 g Ethyl-(triphenylphosphoranyliden)acetat in 400 ml THF wird 20 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt die Lösung ein, schlämmt den halbfesten Rückstand mit Ether auf und filtriert.

Nach Einengen und anschließende Destillation des entstehenden Öles erhält man Ethyl-5-octylthiophen-2-acrylat in Form eines Öles.

B e i s p i e l 832: Herstellung von (10-Carboxydecyl)-triphenylphosphoniumbromid

Eine Lösung von 81,4 g 11-Bromundecansäure und 85,0 g Triphenylphosphin in 600 ml Acetonitril wird 64 h lang unter Rückfluß erhitzt und dann im Vakuum eingeengt. Das entstehende Öl löst man in 200 ml Ether, worauf sich Kristalle der in der Überschrift angegebenen Verbindung bilden.

B e i s p i e l 833: Herstellung von 12-(2-Thienyl)-11-dodecenol

Unter Rühren wird eine Aufschlämmung von 18,1 g Lithiumaluminiumhydrid in 460 ml Ether tropfenweise mit einer Lösung von 61,3 g 12-(2-Thienyl)-11-dodecensäure in 140 ml Ether in solcher Geschwindigkeit versetzt, daß ein mäßiger Rückfluß aufrechterhalten wird. Nach 4 weiteren Stunden unter Rückfluß wird die Lösung in Eis gekühlt und aufeinanderfolgend mit 18,1 ml Wasser, 18,1 ml 15 %iger NaOH und 54,3 ml Wasser behandelt. Die Fällung wird filtriert und mehrmals mit Ether gewaschen. Die vereinigten Etherfraktionen werden mit Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Destillation des Rückstandes erhält man 12-(2-Thienyl)-11-dodecenol als eine semikristalline Masse.

B e i s p i e l 834: Herstellung von 6-(2-Furyl)-5-hexensä

Zu einer gekühlten Lösung von Dimsylnatrium (hergestellt durch Erhitzen von 4,35 g einer 50 %igen Öldispersion von Natriumhydrid in 50 ml Dimethylsulfoxid bei 60 °C während 2 h unter Argon) gibt man tropfenweise 20,0 g (4-Carboxybutyl)triphenylphosphoniumbromid in 90 ml Dimethylsulfoxid. Nachdem die Lösung eine Stunde bei Zimmertemperatur gerührt worden ist, wi eine Lösung von 4,34 g Furfural in 20 ml Dimethylsulfoxid zu d kalten (15 °C) Lösung innerhalb von 20 min zugetropft. Nach 2 wird das Dimethylsulfoxid abgedampft und der Rückstand in 100 Wasser gelöst, filtriert und viermal mit 150 ml Anteilen Ethyl acetat extrahiert. Die wässerige Lösung säuert man mit 1 N HCl auf pH 1 an, sättigt mit NaCl und extrahiert zweimal mit 150 m

Anteilen Ethylether. Der Ether wird getrocknet und eingedampft, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung als gelbes Öl erhalten wird.

B e i s p i e l 835: Herstellung von 6-(2-Furyl)hexansäure

9 g 6-(2-Furyl)-5-hexensäure werden in 50 ml Essigsäure gelöst und mit 1,8 g 10 %igem Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator versetzt, worauf die Lösung unter 2,8 atm 16 h hydriert wird. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand in 200 ml Ether gelöst. Man wäscht die Lösung zweimal mit 25 ml Anteilen gesättigter Natriumbicarbonatlösung, trocknet und dampft ein, wobei ein hellgelbes Öl erhalten wird.

In manchen Fällen wird, wenn die Reduktion unter den obigen Bedingungen unvollständig ist, frischer Katalysator zugesetzt und die Hydrierung fortgesetzt. Zur Reduktion von Substraten, die einen schwefelhältigen Rest aufweisen, wird eine gleiche Gewichtsmenge Palladium-auf-Bariumsulfat als Katalysator verwendet.

B e i s p i e l 836: Herstellung von Ethyl-4-[11-(1-imidazolyl)undecylaminophenylacetat

Unter Rühren wird eine Mischung aus 4,84 g hexangewaschener 50 %iger Natriumhydriddispersion in 70 ml Hexamethylphosphoramid zu einer Lösung von 7,23 g Imidazol in 20 ml Hexamethylphosphoramid zugesetzt und die Mischung wird bei Zimertemperatur 2 h gerührt. Dann setzt man eine Lösung von 20,7 g Ethyl-4-(11-bromundecylamino)phenylacetat in 20 ml Hexamethylphosphoramid hinzu und rührt die Reaktionsmischung 64 h bei Umgebungstemperatur, worauf man die Lösung in 1,5 l Wasser gießt und zweimal mit 1,5 l Anteilen Ethylacetat versetzt. Die organische Schichten werden vereinigt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Produkt wird durch Kristallisation aus Acetonitril gereinigt.

B e i s p i e l 837: Herstellung von 2-Undecyl-4-hydroxymethylimidazol

Eine Lösung von 100 g Undecylcyanid in 100 ml trockenem Ethanol und 400 ml Ether wird in einem Eisbad gekühlt und es

werden 60 g Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 16 h bei 0 °C werden die Lösungsmittel abgedampft und es wird 1 l Ether zugesetzt. Die entstehende weiße Fällung wird abgetrennt und in einem Bombenreaktor gebracht. Die Bombe wird mit 46,9 g Dihydroxyaceton und 500 ml flüssigem Ammoniak beschickt. Nach 5-stündigem Erhitzen auf 60 °C wird das Ammoniak abgedampft und es werden 500 ml gesättigte wässerige Kaliumcarbonatlösung zugegeben. Die Fällung wird abgetrennt und aus Acetonitril-Methanol umkristallisiert. Aus Ethanol erhält man die in der Überschrift angegebene Verbindung in Form weißer Kristalle.

B e i s p i e l 838: Herstellung von 2-Undecyl-4-chlormethylimidazolhydrochlorid

In eine Lösung von 2,5 g 2-Undecyl-4-hydroxymethylimidazol in 25 ml Ethanol leitet man Chiorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein. Man verdampft das Ethanol und löst den Rückstand erneut in 25 ml Toluol auf, versetzt mit 2 ml Thionylchlorid und erhitzt die Lösung 2 h unter Rückfluß. Nach Eindampfen erhält man die in der Überschrift angegebene Verbindung in Form eines Öles.

B e i s p i e l 839: Herstellung von Ethyl-4-[6-(4-chlorphenyl)hexa-5-enylamino]phenylacetat

Zu einer Lösung von 10,0 g Ethyl-4-[6-(4-chlorphenyl)-hexa-5-inylamino]phenylacetat in 75 ml Aceton gibt man 1,0 ml Chinolin und 0,2 g Palladium auf Calciumcarbonat. Die Lösung wird geringfügig oberhalb Atmosphärendruck hydriert, bis 600 ml Wasserstoff absorbiert worden sind. Der Katalysator wird abfiltriert und mit mehreren kleinen Anteilen Aceton gewaschen. Die organische Lösung verdünnt man mit 200 ml Wasser, trennt die Fällung ab, trocknet und kristallisiert aus Acetonitril um, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung in Form weißer Kristalle erhalten wird.

B e i s p i e l 840: Herstellung von 4-Chlorzimtalkohol

Eine Lösung von 30 g Methyl-4-chlorcinnamat in 300 ml trockenem Ether wird in einem Trockeneis-Aceton-Bad auf -20 °C gekühlt und dann werden unter Rühren 3,3 g Lithiumaluminiumhydrid portionenweise in solcher Geschwindigkeit zugegeben, daß die Reaktionstemperatur -10 °C nicht überschreitet. Nachdem

die Zugabe beendet ist, wird die Reaktionsmischung langsam erwärmen gelassen, und das Rühren wird 18 h bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Man behandelt die Lösung aufeinanderfolgend mit 3,3 ml Wasser, 3,3 ml 15 %iger wässeriger NaOH und 9,9 ml Wasser. Nach Rühren während 1 h wird die gelbe Fällung abfiltriert und mehrmals mit kleinen Anteilen von Ether gewaschen. Nach Eindampfen des Lösungsmittels erhält man das Produkt als hellgelbes Öl, das nach Destillation 4-Chlorzimtalkohol in Form eines weißen Feststoffes ergibt.

B e i s p i e l 841: Herstellung von 4-(4-Methoxyphenyl)-1-butanol

Ein Kolben, der 250 ml 1 M Diboran in THF enthält, wird sorgfältig in einem Eis-Wasser-Bad gekühlt. Zu der Lösung gibt man langsam unter Rühren 38,8 g 4-(4-Methoxyphenyl)buttersäure in 100 ml THF. Nach Beendigung der Zugabe wird die Reaktionsmischung 16 h bei Zimmertemperatur gerührt und dann langsam in 1 l Eiswasser unter Rühren eingegossen. Die wässerige Lösung extrahiert man dreimal mit 300 ml Anteilen Ether. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei ein nahezu farbloses Öl von 4-(4-Methoxyphenyl)-1-butanol erhalten wird.

B e i s p i e l 842: Herstellung von 13-(4-Methylphenyl)-tridecylbromid

Eine Lösung von 3-(4-Methylphenyl)propylmagnesiumbromid wird hergestellt, indem 20 g 3-(4-Methylphenyl)propylbromid mit 2,5 g Magnesiumspänen in 50 ml trockenem THF umgesetzt werden. Die Lösung des Grignard-Reagens wird tropfenweise unter Rühren zu einer kalten (-10 °C) Lösung von 30 g 1,10-Dibromdecan und 0,2 g Lithiumtetrachlorcuprat in 75 ml trockenem THF in einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, daß die Reaktionstemperatur -5 °C nicht überschreitet. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei -10 °C wird das Lösungsmittel abgedampft und die entstehende Flüssigkeit wird im Vakuum fraktioniert, wobei 13-(4-Methylphenyl)tridecylbromid als farblose Flüssigkeit erhalten wird.

Beispiel 843: Herstellung von Ethyl-3-{4-[7-(3-brom phenyl)hepta-6-enylamino]phenyl}-propionat

Eine Mischung aus 5,0 g Ethyl-4-aminohydrocinnamat, 10,0 7-(3-Bromphenyl)-1-methansulfonyloxy-6-hepten (hergestellt nac der Methode des Beispiels 825), 4,2 g wasserfreiem pulverförmigem Kaliumcarbonat und 40 ml Hexamethylphosphoramid wird 17 h auf 80 °C erhitzt. Die Mischung wird dann gekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylether extrahiert. Die Etherextrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft Den Rückstand kristallisiert man aus Ethanol um, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung in Form weißer Kristalle erhalten wird.

Beispiel 844: Herstellung von Ethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridecylamino]cinnamat

Eine Mischung aus Ethyl-p-aminocinnamat, 5,9 g 13-(4-Chlo phenyl)tridecylbromid und einem Äquivalent wasserfreiem pulver förmigem Kaliumcarbonat wird in 50 ml Hexamethylphosphoramid 20 h auf 60 °C erhitzt. Die Mischung wird dann abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Ethe extrakte werden getrocknet , filtriert und eingedampft. Nach Umkristallisation aus Acetonitril erhält man die in der Überschrift angegebene Verbindung in Form weißer Kristalle.

Beispiel 845: Herstellung von 4-[10-(2-Thienyl)-deca-9-enylamino]acetophenon

p-Aminoacetophenon wird mit 5 g 10-(2-Thienyl)-1-methansulfonyloxy-9-decen (hergestellt nach der Methode des Beispiels 825) in 50 ml Hexamethylphosphoramid, das 1,9 g wasserfreies Kaliumcarbonat enthält, 16 h auf 100 °C erhitzt. Man kühlt die Lösung auf Zimmertemperatur, filtriert, um die Feststoffe zu entfernen und verdünnt das Filtrat mit 50 ml kaltem Wasser. Der so erhaltene bernsteinfarbige Feststoff wir abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Durch Umkristallisation aus Ethanol und anschließend aus Dichlormethan erhält man die in der Überschrift angegebene Verbindung.

B e i s p i e l 846: Herstellung von 4-[10-(4-Methoxyphenyl)decylamino]benzonitril

11,8 g 4-Aminobenzonitril und 16,3 g 10-(4-Methoxyphenyl)decylbromid werden in 100 ml Hexamethylphosphoramid gelöst und unter Stickstoff in einem Ölbad erhitzt, das 22 h bei 120 °C gehalten wird. Die Reaktionsmischung wird auf Zimmertemperatur abgekühlt und allmählich mit 100 ml Wasser versetzt. Man kühlt die Mischung dann in einem Eisbad. Die sich abscheidende Fällung wird abfiltriert, sorgfältig mit Wasser gewaschen und getrocknet. Sie wird dann wiederholt mit Hexan gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Ether-Hexan erhält man 4-[10-(4-Methoxyphenyl)decylamino]benzonitril in blaßgelber Form von Kristallen.

B e i s p i e l 847: Herstellung von 4-[10-(4-Methoxyphenyl)-decylamino]benzaldehyd

54 ml einer 25 %igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol werden unter Rühren zu einer Lösung von 12,1 g 4-[10-(4-Methoxyphenyl)decylamino]benzonitril unter einer Stickstoffatmosphäre gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Lösung 1 h gerührt. Man versetzt mit 50 ml einer 1 : 1-Lösung von Methanol in Toluol, die innerhalb von 30 min zugegeben wird und gießt die Mischung in 500 ml einer eiskalten 50 %igen wässerigen Schwefelsäure, die kräftig gerührt wird. Man filtriert die Mischung und trennt die organische Schicht ab. Die wässerige Lösung wird zweimal mit 100 ml Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Schichten werden mit wässerigem Natriumcarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle entfärbt, filtriert und im Vakuum eingeengt, wobei ein hellgelber kristalliner Feststoff erhalten wird. Das Produkt wird aus Dichlormethan/Hexan umkristallisiert, wobei farblose Nadeln erhalten werden.

B e i s p i e l 848: Herstellung von Natrium-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoat

Eine Mischung aus 3,62 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoesäure (Beispiel 823) und 25 ml Ethanol-Wasser (9 : 1), die 0,400 g Natriumhydroxid enthält, wird 4 h gerührt.

Man filtriert die Mischung und wäscht den Rückstand mit 10 ml Ethanol-Wasser (9 : 1) und trocknet 24 h im Vakuum, wobei man Natrium-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoat in Form eines weißen Feststoffes erhält.

B e i s p i e l 849: Herstellung von 4-[13-(4-Chlorphenyl) tridec-12-inylaminobenzoyl]chlorid

Eine kalte Lösung von 25 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoesäure in 500 ml Dimethoxyethan/Methylenchlo (4 : 1) wird zubereitet und in diese wird trockener Chlorwasse stoff so lange eingeleitet, bis sich keine Fällung mehr bildet Die Lösung wird mit 25 ml Thionylchlorid behandelt und unter Rückfluß so lange erhitzt, bis sich die gesamte Fällung aufgelöst hat. Die Lösungsmittel werden abgedampft, wobei das Säure chlorid-hydrochlorid als orange semikristalline Masse erhalten wird.

B e i s p i e l 850: Herstellung von 4-[N-Trifluoracetyl-1 (4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino-benzoyl]chlorid

Unter Rühren wird eine eiskalte Suspension von 9 g 4-[13-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoesäure in 100 ml Dimethox ethan und 16 ml Pyridin mit 18 ml Trifluoressigsäureanhydrid bei 0 °C behandelt. Die Lösung wird 30 min bei Zimmertemperatur gerührt und dann mit 300 ml Ether und 100 g Eis verdünnt. Nach kräftigem Rühren während 15 min werden die Phasen getrennt, die Etherlösung wird mit Sole gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei ein weißer amorpher Feststoff erhalten wird.

Zu einer Lösung von 9,2 g des obigen Feststoffes in 30 ml Methylenchlorid und 0,5 ml DMF gibt man 5,7 ml Thionylchlorid zu. Nach 20 h unter Rückfluß werden die Lösungsmittel eingedampft, wobei 4-[N-Trifluoracetyl-13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoylchlorid als hellgelbes bewegliches Öl erhalte wird.

B e i s p i e l 851: Herstellung von 4-[N-Carbobenzyloxy-1 (4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]-benzoylchlorid

Zu 15 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoesäure in 200 ml warmem Chloroform gibt man eine Lösung von

12 g Natriumcarbonat in 150 ml Wasser. Zu der Lösung werden unter kräftigem Rühren 10 g Carbobenzyloxychlorid zugesetzt. Nach 2 h Rühren bei 40 °C werden die Schichten getrennt, dreimal mit 1 N HCl gewaschen, getrocknet und eingeengt, wobei ein Öl zurückbleibt. Das Öl löst man in 300 ml Toluol, behandelt mit 15 ml Thionylchlorid und erhitzt die Lösung 5 h unter Rückfluß. Die Lösungsmittel werden eingedampft und der Rückstand wird dreimal in Toluol gelöst, wobei jedesmal eingedampft wird, und schließlich wird 4-[N-Carbobenzyloxy-13-(chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoylchlorid als viskoses, oranges Öl erhalten.

B e i s p i e l 852: Herstellung von 1-{4-[(N-tert.Butyloxycarbonyl)-13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-imidazol

Eine Lösung von 10 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoesäure in 100 ml Dioxan wird mit 4,0 g tert.Butylazidoformat und 10 ml Pyridin behandelt. Nach 18-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird die geschützte Aminosäure aus der Lösung unter Zugabe von 150 ml Wasser ausgefällt. Der Feststoff wird abgetrennt, sorgfältig getrocknet und in 200 ml eines Gemisches gelöst, das aus Methylenchlord/Dimethoxyethan/Pyridin (1 : 4 : 1) besteht. Diese Lösung rührt man über Nacht bei Zimmertemperatur und dampft die Lösungsmittel ab, wobei 1-{4[(N-tert.Butyloxycarbonyl)-13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}imidazol als oranges Öl erhalten wird.

B e i s p i e l 853: Herstellung von 2,3-Dihydroxypropyl-4-[13-(4-chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoat

Eine Lösung von 7,34 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoesäure, 4,80 g 25 %iger NaOH und 1,6 g Jod-1,2-propandiol in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird 24 h bei Umgebungstemperatur gerührt, mit 100 ml Ether verdünnt und 5 Tage bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Mischung wird mit Wasser behandelt und mit Ether extrahiert. Die getrockneten Extrakte werden eingedampft, wobei 2,3-Dihydroxypropyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoat erhalten wird.

Beispiel 854: Herstellung von Methyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoat

Eine Lösung von 20,7 g 4-[13-(4-Chlorphenyltri-dec-12-inylamino]benzoesäure in 25 ml Hexamethylphosphoramid wird unter Rühren zu einem Gemisch aus 0,800 g Natriumhydrid (57 %ig in Mineralöl) und 25 ml Hexamethylphosphoramid gegeben. Die sich nach 1 h bildende Lösung wird mit 11,0 g Methyljodid behandelt und dann 18 h bei 25 °C gerührt. Man verdünnt mit Wasser und filtriert anschließend, worauf ein weißer Feststoff erhalten wird, der aus Ethanol umkristallisiert Methyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoat in Form eines weißen Feststoffes ergibt.

Beispiel 855: Herstellung von 3-Hydroxypropyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamin benzoat

Eine Mischung aus 2,25 g Methyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoat, 280 mg 1,3-Propandiol und 1,37 g p-Toluolsulfonsäure wird 18 h auf 180 °C erhitzt und dann zwischen Ether und 3 %iger wässeriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die Etherschicht wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft, wobei 3-Hydroxypropyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoat erhalten wird.

Beispiel 856: Herstellung von 2-Ethoxyethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoat

Eine Lösung von 11,8 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoesäure, 1,00 g 2-Ethoxyethanol und 5,35 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Toluol wird 48 h unter Rühren und unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird mit weiteren 5,35 Bortrifluoridetherat behandelt und das Kochen unter Rückfluß wird 120 h fortgesetzt. Man verdünnt mit Wasser und Methylenchlord und filtriert anschließend, wobei 2-Ethoxyethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoat als weißer Feststoff erhalten wird.

B e i s p i e l 857: Herstellung von Methyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inyl-amino]benzoat.

Eine Lösung von 50,0 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoesäure und 34,4 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Methanol wird 44 h unter Rückfluß gerührt, abkühlen gelassen und in 1,20 l eiskalte 5 %ige wässerige Natriumcarbonatlösung gegossen. Der weiße Feststoff wird abfiltriert und aus Benzol-Ethanol umkristallisiert, wobei man Methyl-4-[13-(4-chlorphenyl)-tridec-12-inylamino-benzoat erhält.

B e i s p i e l 858: Herstellung von 1-(Methoxycarbonyl)propyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]-benzoat.

Zu einer Lösung von 10,0 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoylchlorid-hydrochlorid in 200 ml Methylenchlorid gibt man tropfenweise eine Lösung von 3 g Methyl-hydroxybutyrat und 5 g Triethylamin in 100 ml Ether. Nach 17 Stunden Rühren bei Zimmertemperatur wird die Fällung abgetrennt und mit mehreren Anteilen Ether gewaschen. Die Etherlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei man 1-(Methoxycarbonyl)propyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]-benzoat als weißen Feststoff erhält.

B e i s p i e l 859: Herstellung von 1-(Ethoxycarbonyl)ethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino)-benzoat.

Zu einer warmen Mischung von 7 g Natrium-4-[13-(4-chlorphenyl tridec-12-inylamino]benzoat in 100 ml Ethanol gibt man 4,7 g Ethyltosyloxypropionat. Nach 17 Stunden unter Rückfluß wird die gekühlte Lösung mit einem gleichen Volumen Wasser verdünnt und die entstehende Fällung wird abfiltriert. Nach Waschen mit kaltem Ethanol und Trocknen wird das Produkt aus Acetonitril umkristallisiert, wobei 1-(Ethoxycarbonyl)ethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoat in Form von farblosen Kristallen erhalten wird.

B e i s p i e l 860: Herstellung von 1-Carboxyethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoat.

Ein Kolben, der 10,0 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoesäure, 3,3 g Milchsäure, 500 mg Toluolsulfonsäure und 500 ml Toluol enthält, wird mit einem Soxhlet-Extraktor versehen, der mit aktivierten 4A Linde-Molekularsieben beschickt ist. Die Lösung wird 24 h unter Rückfluß erhitzt, während welcher Zeit der Soxhlet-Extraktor zwei weitere Male mit frischem Siebmaterial beschickt wird. Die heiße Lösung wird filtriert und abkühlen gelassen, worauf sich 1-Carboxyethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoat als gedeckt-weiße Kristalle abscheidet.

B e i s p i e l 861: Herstellung von Diethyl-O-{4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-tartrat

Eine Mischung aus 4-[N-Trifluoracetyl-13-(4-chlorphenyl)-tridec-12-inylaminobenzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 100 ml warmem Ether wird mit 2,5 g Diethyltartrat behandelt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird filtriert und der Rückstand wird mit heißem Ether gewaschen, worauf die Lösung eingedampft wird. Nach Behandlung mit wässerigem methanolischem Kaliumcarbonat wird das Produkt durch Ansäuerung gefällt, filtriert und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Aceton erhält man Diethyl-O-{4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-tartrat als weißen kristallinen Feststoff.

B e i s p i e l 862: Herstellung von O-{4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-apfelsäure.

Eine warme Lösung von 4-[N-Carbobenzyloxy-13-(4-chlorphenyl tridec-12-inylamino]benzoylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether wird mit 2 g Apfelsäure behandelt. Es bildet sich sofort eine Fällung, doch wird die Mischung 1 h unter Rückfluß erhitzt und noch heiß filtriert. Die Lösung wird mehrmals mit heißem Wasser gewaschen, dann wird der Ether abgedampft und es bleibt ein weißer Feststoff zurück. Das Produkt löst man in

100 ml Tetrahydrofuran und hydriert über 600 mg 10 %igem Palladium-auf-Kohle-Katalysator bei 3,4 bar, bis die Wasserstoffaufnahme aufhört. Man filtriert den Katalysator ab und dampft die Lösung ein. Den Rückstand kristallisiert man aus Essigsäure um, wobei man O-{4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-apfelsäure erhält.

B e i s p i e l 863: Herstellung von 2-(Ethoxycarbonyl)vinyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]-benzoat.

Zu einer Mischung, die 4,3 g 1-{4-[N-(tert.Butyloxycarbonyl)-13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-imidazol und 50 ml 5 n Natronlauge enthält, gibt man 3 g Ethyl-2-formylacetat. Die Lösung wird kräftig 24 h lang gerührt. Die Schichten werden getrennt und die Chloroformlösung wird einmal mit 50 ml 1 n Natronlauge gewaschen. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand wird 30 min in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure auf 40° C erhitzt. Das Lösungsmittel wird erneut abgedampft und das Öl wird aus Aceton umkristallisiert, wobei hellgelbe Kristalle von 2-(Ethoxycarbonyl)vinyl-4-[13-(4-chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoat erhalten werden.

B e i s p i e l 864: Herstellung von 1-{4-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoyl}-piperidin.

Zu einer gekühlten Lösung von 35 ml Piperidin, 2,5 ml Triethylamin und 0,6 g Dimethylaminopyridin in 100 ml Diethylether gibt man innerhalb einer halben Stunde eine Lösung von 8,3 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoylchlorid-hydrochlorid in 50 ml Ether zu. Die Lösung wird auf Zimmertemperatur erwärmt und 2 h auf dieser Temperatur belassen. Die Lösung wird dann 2 weitere Stunden unter Rückfluß erhitzt, in welchem Zeitpunkt die Umsetzung vollständig ist. Die Lösung wird abgekühlt, zweimal mit Wasser extrahiert und getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und kristallisiert den Feststoff aus Diethylether um, wobei man 1-{4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-piperidin erhält.

B e i s p i e l 865: Herstellung von Ethyl-4-[13-(4-chlorpheny tridec-12-inylamino]hippurat.

Zu einer Lösung von 18,0 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoesäure in einem Gemisch aus Dioxan und Methylenchlorid führt man 10 min lang gasförmigen Chlorwasserstoff zu. Die Aufschlämmung wird abgekühlt und mit 18 ml Thionylchlorid versetzt. Man erhitzt die Aufschlämmung 2 h unter Rückfluß und engt dann im Vakuum ein, wobei jeweils dreifache Verdünnung mit Dioxan erfolgt. Die schließlich erhaltene bernsteinfarbige Lösung wird mit 100 ml Dioxan verdünnt und diese Lösung wird frisch zubereitetem Ethylglycinat in 300 ml Methylenchlorid zugesetzt, das 1 g Dimethylaminopyridin und 10 ml Triethylamin enthält. Nach 16 h bei Zimmertemperatur erscheint die Umsetzung als vollständig, doch wird weitere 2 h unter Rückfluß erhitzt, worauf man abkühlt und filtriert. Die Mutterlauge wird mit Wasser und 10 %iger Salzsäure extrahiert. Man trocknet die Lösung und engt im Vakuum ein, wobei man eine bernsteinfarbige Flüssigkeit erhält. Eine Probe davon wird auf Kieselsäure vorabsorbiert und mit Ether eluiert. Nach Eindampfen des Eluats erhält man einen Feststoff, der aus Acetonitril umkristallisiert Ethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]-hippurat als weißen Feststoff ergibt.

B e i s p i e l 866: Herstellung von N-{4-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoyl}-glycin.

Eine Mischung aus 26,4 g Ethyl-N-{4-[13-(4-chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoyl}glycinat, 110 ml 1 n Natronlauge und 100 ml Ethanol wird bei Zimmertemperatur 2 h gerührt und dann teilweise eingedampft. Die wässerige Lösung wird mit Diethylether gewaschen, mit 6 n Salzsäure angesäuert und filtriert Der weiße Feststoff wird im Vakuum getrocknet und aus Aceton umkristallisiert, wobei N-{4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]-benzoyl} glycin erhalten wird.

B e i s p i e l 867: Herstellung von 4-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]-N-(phenylsulfonyl)-benzamid.

Eine Lösung von 31,4 g Benzolsulfonamid in 250 ml trockenem Dimethylacetamid wird tropfenweise unter Rühren und Kühlen zu einer Suspension von 5,5 g Natriumhydrid in 100 ml trockenem Dimethylacetamid innerhalb von 30 min bei Zimmertemperatur zugegeben. Man setzt das Rühren weitere 30 min fort. In der Zwischenzeit wird eine Mischung aus 36,5 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoesäure in 100 ml Methylenchlorid, 300 ml Dimethoxyethan und 40 ml Thionylchlorid 1 h und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Man dampft die Lösung ein und gibt zu dem zurückbleibenden öligen Rückstand auf einmal die vorher hergestellte Mischung aus Natriumbenzolsulfonamid und Dimethylacetamid hinzu. Man rührt die Mischung 30 min ohne Kühlung und filtriert dann. Das Filtrat gießt man in 2 l Wasser und 250 ml gesättigte Natriumchloridlösung. Man sammelt das Produkt durch Filtration und löst es dann in Methylenchlorid auf, filtriert die Mischung durch Diatomeenerde und setzt Sole hinzu, um die Emulsion zu brechen. Die Schichten werden getrennt, die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus Toluol um und erhält 4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]-N-(phenylsulfonyl)-benzamid.

B e i s p i e l 868: Herstellung von N-{4-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoyl}-methansulfonamid

Eine Lösung von 25,2 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoylchlorid-hydrochlorid und 5,6 g Methansulfonamid in 250 ml Pyridin wird unter Rückfluß 2 h gerührt und dann im Vakuum eingeengt. Den Rückstand verteilt man zwischen Wasser und Diethylether, säuert die wässerige Schicht mit 1 n HCl an und trennt die organische Schicht ab, worauf man trocknet und eindampft. Durch Umkristallisation des zurückbleibenden weißen Feststoffes aus 60 %iger wässeriger Essigsäure und dann aus Methylenchlorid/Hexan erhält man N-{4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]-benzoyl}-methansulfonamid als weißen Feststoff.

B e i s p i e l 869: Herstellung von N-{4-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoyl}alanin.

Eine Lösung von 4,75 g 4-[N-Trifluoracetyl-13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 200 ml warmem Ether wird mit 1,55 g Alaninethylester behandelt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert die heiße Lösung, wäscht den Rückstand mit heißem Ether und dampft die Lösung ein. Nach Behandlung mit wässeriger methanolischer Kaliumcarbonatlösung wird das Produkt durch Ansäuern gefällt, abfiltriert und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Aceton erhält man N-{4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-alanin als weißen kristallinen Feststoff.

B e i s p i e l 870: Herstellung von N-{4-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoyl}-benzamid.

1 g einer 50 %igen Öldispersion von Natriumhydrid wird mit Petrolether unter Dekantieren gewaschen, getrocknet und in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Rühren gibt man zu dieser Mischung eine Lösung von 2,42 g Benzamid in 5 ml Tetrahydrofuran auf einmal zu. Es wird anfänglich eine Wasserstoffentwicklung beobachtet. Während des Rührens (30 min) verschwindet das Natriumhydrid allmählich und es bildet sich eine weiße, milchige, trübe Mischung. Eine Lösung von 0,9 g 4-[N-Trifluoracetyl-13-(4-chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoylchlorid in 3 ml Tetrahydrofuran wird innerhalb 5 min zum Gemisch zugetropft. Das gesamte milchige Gemisch wird bei Zimmertemperatur unter Stickstoff 1 h gerührt. Die Mischung wird dann in Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Den Etherextrakt wäscht man mit Wasser und Sole und trocknet über Natriumsulfat. Nach Eindampfen des Lösungsmittels erhält man einen blaß-gelben Feststoff. Der Feststoff wird aus Ether/Acetonitril (50/50) und dann aus Acetonitril umkristallisiert, wobei N-{4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-benzamid erhalten wird.

Beispiel 871: Herstellung von N-{4-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoyl}-piperidin.

Zu einer warmen Lösung von 4-[N-Carbobenzoyloxy-13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether gibt man 1,2 g Piperidin hinzu. Es bildet sich sofort eine Fällung, die Mischung wird 1 h unter Rückfluß erhitzt und dann filtriert. Den Feststoff extrahiert man mehrmals mit heißem Ether und dampft den Ether ein, wobei ein weißer Feststoff zurückbleibt. Den Feststoff löst man in 100 ml Tetrahydrofuran auf und hydriert über 600 mg 10 %igen Palladium-auf-Kohle-Katalysator bei 3,4 bar, bis die Wasserstoffaufnahme aufhört. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat wird eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus Essigsäure um und erhält N-{4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-piperidin als kristalline Masse.

Beispiel 872: Herstellung von N-(2,3-Dihydroxypropyl)-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]-benzamid.

Zu einem Gemisch, das 4,3 g 1-4-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl-imidazol, 50 ml Chloroform und 50 ml 5 n Natronlauge enthält, gibt man 1,1 g 3-Amino-1,2-propandiol. Die Lösung wird 24 h kräftig gerührt, die Schichten werden getrennt und die Chloroformlösung wird einmal mit 50 ml 1 n Natronlauge gewaschen. Man dampft das Lösungsmittel ab und erhitzt den Rückstand 30 min auf 40° C in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure. Das Lösungsmittel wird erneut eingedampft und das Öl wird aus Aceton umkristallisiert, wobei man hellgelbe Kristalle von N-(2,3-Dihydroxypropyl)-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzamid erhält.

Beispiel 873: Herstellung von Diethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl-malonat.

Eine Lösung von 26,6 g Diethylmalonat und 10 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 4,0 g Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan unter Argon gegeben. Dann wird eine

Lösung von 17,3 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]-benzoylchlorid-hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan zugesetzt. Man erhitzt die Reaktionsmischung 4,5 h unter Rückfluß, kühlt, gießt auf Eis, säuert an und extrahiert mit Ether. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Nach Zugabe einer kleinen Menge Ethanol zum Rückstand erhält man einen Feststoff, der abfiltriert und verworfen wird. Das ethanolische Filtrat wird eingeengt und der Rückstand aus Ether umkristallisiert, wobei Diethyl-4-[13-(4-chlorphenyl tridec-12-inylamino]benzoyl-malonat erhalten wird.

B e i s p i e l 874: Herstellung von tert.Butylethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl-malonat.

Eine Lösung von 28,0 g tert.Butylethylmalonat in 10 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 4,0 g Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan unter Argon gegeben. Dann wird eine Lösung von 17,3 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoylchlorid-hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 5 h unter Rückfluß erhitzt, gekühlt, auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird dann aus Ether umkristallisiert, wobei tert.Butylethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl-malonat erhalten wird.

B e i s p i e l 875: Herstellung von Ethyl-2-{4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-acetoacetat.

Eine Lösung von 21,6 g Ethylacetoacetat und 10 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 4,0 g Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan unter Argon gegeben. Dann wird eine Lösung von 17,3 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]-benzoylchlorid-hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan zugesetzt. Man erhitzt die Reaktionsmischung 5 h unter Rückfluß, gießt auf Eis und extrahiert mit Ether. Die Etherlösung wird mit

Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Nach Umkristallisation aus Ether erhält man Ethyl-2-{4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-acetoacetat als weißen Feststoff.

B e i s p i e l 876: Herstellung von Ethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoyl-acetat.

Eine Lösung von 3,0 g tert.Butylethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoyl-malonat in 10 ml Trifluoressigsäure wird unter Rühren 3 h lang erwärmt. Die Lösung gießt man auf Eis und neutralisiert mit Kaliumhydroxid. Die entstehende Fällung wird durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Chloroform erhält man Ethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoylacetat.

B e i s p i e l 877: Herstellung von 4-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoyl-essigsäure.

2 g Ethyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl-acetat werden zu einer Lösung von Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser-Ethanol (1:9) gegeben. Die Mischung wird 24 h bei Zimmertemperatur gerührt. Durch vorsichtige Neutralisation mit Schwefelsäure erhält man eine Fällung, die filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird, wobei man 4-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoyl-essigsäure erhält.

B e i s p i e l 878: Herstellung von 4'-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]-2-(methylsulfinyl)-acetophenon.

Zu einer Lösung von 5,8 g Dimethylsulfoxid, das über Sieben getrocknet ist, und 50 ml Tetrahydrofuran gibt man langsam 28 ml n-Butyllithium (2,4 Mol in Hexan) hinzu. Dieses Gemisch versetzt man mit 10 g Methyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoat in 200 ml Tetrahydrofuran. Nach 2 h wird die Reaktionsmischung auf Eis gegossen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und rasch mit Chloroform extrahiert. Der Chloroform-

extrakt wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen erhält man einen Feststoff, der mit 500 ml heißem Hexan gewaschen, noch heiß filtriert und dann mit Hexan gewaschen wird Den weißen Feststoff trocknet man im Vakuum, wobei man 4'-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]-2-(methylsulfinyl)-acetophenon erhält.

Beispiel 879: Herstellung von 4'-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]-2-(phenylsulfonyl)-acetophenon.

Eine Lösung von 864 mg Natriumhydrid und 5,3 g Methylphenyl einer sulfon in 20 ml 1,2-Dimethoxyethan wird bei 6° C 1 h unter/Argo atmosphäre gerührt. Zu dieser Lösung gibt man eine Lösung von 5,0 g Methyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoat in 50 ml Tetrahydrofuran und rührt die Reaktionsmischung 1,5 h bei 60° C. Man kühlt die Mischung, gießt auf Eis, säuert mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 an und extrahiert dann mit Chloroform Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigt Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann zur Trockne eingeengt. Der rohe Feststoff wird über Silikagel chromatographiert, mit Methylenchlorid eluiert und man erhält 4'-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]-2-(phenylsulfonyl)acetophenon.

Beispiel 880: Herstellung von 4'-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino-2-phenylsulfinyl]-acetophenon.

Zu einer Lösung von 6,2 g Methylphenylsulfoxid, das über Sieben getrocknet ist, und 50 ml Tetrahydrofuran gibt man langsam 28 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan. Zu diesem Gemisch setzt man 10 g einer Lösung von Methyl-4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoat in 200 ml Tetrahydrofuran zu. Nach 2 h wird die Reaktionsmischung in Eis gegossen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und rasch mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasser-

freiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen erhält man einen Feststoff, der mit 500 ml heißem Hexan gewaschen, noch heiß filtriert und dann mit 50 ml Hexan gewaschen wird. Der weiße Feststoff wird im Vakuum getrocknet und ergibt 4'-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]-2-(phenylsulfinyl)-acetophenon.

B e i s p i e l 881: Herstellung von 3-{4'-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoyl}-2,4-pentandion.

Eine Lösung von 28,4 g 2,4-Pentandion und 20 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 13,6 g Natriumhydrid in 220 ml 1,2-Dimethoxyethan unter Argon gegeben. Dann wird eine Lösung von 28,7 g 4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]-benzoylchlorid-hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Zimmertemperatur 12 h gerührt, gekühlt, auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird dann über Kieselsäuregel chromatographiert, wobei 3-{4'-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-2,4-pentandion erhalten wird.

B e i s p i e l 882: Herstellung von Methyl-3-{4-[13-(4-chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-propionat.

Eine Mischung aus 35 g 3-(4-Acetamidobenzoyl)propionsäure, 700 ml Methanol und 1,4 ml konz. Schwefelsäure wird 76 h unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt die Lösung auf 35° C und gießt unter Rühren auf 7 g wasserfreies Natriumacetat. Man rührt die Reaktionsmischung in einem Eisbad. Der Feststoff wird abgetrennt und mit kaltem Methanol gewaschen, wobei 3-(4-Aminobenzoyl)propionat als weißer Feststoff erhalten wird. Eine Mischung aus diesem Feststoff, 9,2 g 13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylbromid und 4,2 g Kaliumcarbonat wird 20 h bei 125° C unter Stickstoff gerührt. Man kühlt dann die Mischung auf 25° C und versetzt mit 30 ml Wasser. Nach Rühren wird das Produkt filtriert und mit Wasser gewaschen. Durch Umkristallisation aus Methanol erhält man Methyl-3-{4-[13-(chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-propionat als weißen Feststoff.

Beispiel 883: Herstellung von 3-{4-[13-(4-Chlorphenyl)-tridec-12-inylamino]benzoyl}-propionsäure

Eine Lösung von 5,4 g Methyl-3-{4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-propionat wird mit 5,4 g Kaliumhydroxid in 100 ml 95 %igem Ethanol 3 h unter Rückfluß gerührt. Man kühlt die Reaktionsmischung ab, verdünnt mit 50 ml Ethanol und 100 ml Wasser und neutralisiert mit Salzsäure. Man kühlt die Lösung auf Zimmertemperatur und filtriert sie. Der weiße Feststoff wird mit 50 %igem Ethanol gewaschen und getrocknet. Man kristallisiert das Produkt aus Ethanol um und erhält 3-{4-[13-(4-Chlorphenyl)tridec-12-inylamino]benzoyl}-propionsäure als weißen kristallinen Feststoff.

Tabelle IX

Die folgenden endständig acetylenischen Verbindungen werden nach der Methode des Beispiels 817 hergestellt, wobei der entsprechende Aldehyd verwendet wird.

Beispiel Nr.	Aldehyd	Aryl- oder heteroarylacetylenische Verbindung
884	2,4-Dichlorobenzaldehyde	2,4-Dichlorophenylacetylene
885	4-Methoxybenzaldehyde	4-Methoxyphenylacetylene
886	3-(2-Pyridyl)propionaldehyde	4-(2-Pyridyl)-4-butyne
887	3-(2-Furyl)propionaldehyde	4-(2-Furyl)-4-butyne
888	2-Chloro-6-fluorobenzaldehyde	2-Chloro-6-fluorophenylacetylene
889	5-Methylfurfuryl	2-Ethynyl-5-methylfuran
890	4-Chlororphenylacetaldehyde	3-(4-Chlorophenyl)-1-propyne
891	2-Methyl-3-(4-chlorophenyl)-propionaldehyde	3-Methyl-4-(4-chlorophenyl)-1-butyne
892	4-Methoxyphenylacetaldehyde	4-(4-Methoxyphenyl)-1-butyne
893	4-Methoxyhydrocinnamaldehyde	4-(4-Methoxyphenyl)-1-butyne
894	4-(2-Pyridyl)butyraldehyde	5-(2-Pyridyl)-1-pentyne
895	4-(6-Methyl-2-pyridyl)butyr-aldehyde	5-(6-Methyl-2-pyridyl)-1-pentyne
896	2-Furylacetaldehyde	3-(2-Furyl)-1-propyne
897	5-Ethyl-2-furaldehyde	5-Methyl-2-ethynylfuran

Die folgenden Aryl- oder Heteroarylalkinylbromide werden nach der Methode des Beispiels 821 hergestellt. Die erforderlichen Bromalkyltoluolsulfonate werden nach der Methode der Beispiele 818, 819 und 820 erhalten.

Beispiel Nr.	Acetylen	Bromalkyltosylat	Aryl- oder Heteroarylalkinylbromid
898	2-Chloro-6-fluoro-phenyl acetylene	9-Bromononyl tosylate	11-(2-Chloro-6-fluorophenyl)undec-10-ynyl bromide
899	3,4-Dichloropentyl-acetylene	11-Bromoundecyl tosylate	13-(3,4-Dichlorophenyl)tridec-12-ynylbromide
900	4-Chlorophenyl-acetylene	7-Bromoheptyl tosylate	9-(4-Chlorophenyl)non-8-ynyl bromide
901	4-Chlorophenyl-acetylene	15-Bromopentadecyl tosylate	17-(4-Chlorophenyl)heptadec-16-ynylbromide
902	4-Methoxyphenyl-acetylene	5-Bromopentyl tosylate	7-(4-Methoxyphenyl)hept-6-ynyl bromide
903	4-Fluorophenyl-acetylene	10-Bromodecyl tosylate	12-(4-Fluorophenyl)dodec-11-ynyl bromide
904	3-Methylphenyl-acetylene	6-Bromohexyl tosylate	8-(3-Methylphenyl)oct-7-ynyl bromide
905	Pentafluorophenyl-acetylene	14-Bromotetradecyl tosylate	16-(Pentafluorophenyl)hexadec-15-ynylbromide
906	4-Phenyl-1-butyne	8-Bromooctyl tosylate	12-Phenyldodec-9-ynyl bromide
907	5-Phenyl-1-pentyne	4-Bromobutyl tosylate	9-Phenylnon-5-ynyl bromide

Tabelle X (Fortsetzung)

Beispiel No.	Acetylen	Bromalkyltosylat	Aryl- oder Heteroarylakinyl-bromid
908	5-Phenyl-1-pentyne	11-Bromoundecyl tosylate	16-Phenylhexadec-12-ynyl bromide
909	3-(3-Methylphenyl)-1-propyne	9-Bromononyl tosylate	12-(3-Methylphenyl)dodec-10-ynyl bromide
910	3-(4-Methoxyphenyl)-	9-Bromononyl tosylate	12-(4-Methoxyphenyl)dodec-10-ynyl bromide
911	4-(4-Methoxyphenyl)-1-butyne	3-Bromopropyl tosylate	7-(4-Methoxyphenyl)hept-4-ynyl bromide
912	3-methyl-4-(4-chlorophenyl)-1-butyne	4-Bromobutyl tosylate	8-(4-Chlorophenyl)-7-methyloct-5-ynylbromide
913	3-Methyl-4-(4-chlorophenyl)-1-butyne	14-Bromotetradecyl tosylate	18-(4-Chlorophenyl)-17-methyloctadec-15-ynyl bromide
914	4-Bromophenyl-acetylene	13-Bromodecyl tosylate	15-(4-Bromophenyl)-pentadec-14-ynyl bromide
915	6-Pheynl-1-hexyne	7-Bromoheptyl tosylate	13-phenyltridec-8-ynyl bromide
916	4-Chlorophenyl-	4-Bromobutyl tosylate	6(4-Chlorophenyl)hex-5-ynyl bromide
917	4-Chlorophenyl-acetylene	16-Bromohexadecyl tosylate	18-(4-Chlorophenyl)octadec-17-ynyl bromide
918	Phenylacetylene	5-Bromopentyl tosylate	7-Phenylhept-6-ynyl bromide
919	Phenylacetylene	12-Bromododecyl tosylate	14-Phenyltetradec-13-ynyl bromide

Tabelle X (Fortsetzung)

Beispiel No.	Acetylen	Bromalkyltosylat	Aryl- oder Heteroarylalkinyl-bromid
920	4-(2-Propyl)phenyl-acetylene	8-Bromooctyl tosylate	10-[4-(2-Propyl)phenyl]dec-9-ynyl bromide
921	2-Ethynylthiophene	11-Bromoundecyl tosylate	13-(2-Thienyl)tridec-12-ynyl bromide
922	2-Ethynylfuran	6-Bromohexyl tosylate	8-(2-Furyl)oct-7-ynyl bromide
923	2-Ethynylpyridine	4-Bromobutyl tosylate	6-(2-Pyridyl)hex-5-ynyl bromide
924	5-Ethyl-2-ethynyl-furan	5-Bromopentyl tosylate	7-(5-Ethyl-2-furyl)hept-6-ynyl bromide
925	3-(2-Furyl)-1-propyne	10-Bromodecyl tosylate	13-(2-Furyl)triadec-11-ynyl bromide
926	5-(2-Pyridyl)-1-pentyne	4-Bromobutyl tosylate	9-(2-Pyridyl)non-5-ynyl bromide
927	5-(6-Methyl-2-pyridyl)-1-pentyne	12-Bromododecyl tosylate	17-(6-Methyl-2-pyridyl)heptadec-13-ynyl bromide
928	5-Methyl-2-ethynyl-thiophene	8-Bromooctyl tosylate	10-(5-Methyl-2-thienyl)dec-9-ynyl bromide

Tabelle XI

Die folgenden Aryl- oder Heteroaryl-3-alkinylalkohole werden nach der Methode des Beispiels 824 aus den entsprechenden Acetylenen hergestellt.

Beispiel Nr.	Acetylen	Aryl- oder Heteroarylalkohol
929	3-(4-Chlorophenyl)-1-propyne	5-(4-Chlorophenyl)pent-3-ynyl alcohol
930	4-(4-Methoxyphenyl)-1-butyne	6-(4-Methoxyphenyl)hex-3-ynyl alcohol
931	3-Methylphenylacetylene	4-(3-Methylphenyl)but-3-ynyl alcohol
932	2-Pyridylacetylene	4-(2-Pyridyl)but-3-ynyl alcohol
933	5-Phenyl-1-pentyne	7-Phenylhept-3-ynyl alcohol
934	4-Chlorophenylacetylene	4-(4Chlorophenyl)but-3-ynyl alcohol
935	Phenylacetylene	4-Phenylbut-3-ynyl alcohol
936	3-(2-Thienyl)-1-propyne	5-(2-Thienyl)pent-3-ynyl alcohol
937	(2-Furyl)acetylene	4-(2-Furyl-but-3-ynyl alcohol
938	Pentafluorophenylacetylene	4-(Pentafluorophenyl)but-3-ynyl alcohol

Tabelle XII

Die folgenden Ethyl-4-(aryl- oder-heteroarylalkinylamino)benzoate werden nach den Methoden der Beispiele 822 oder 826 hergestellt. Die erforderlichen Methansulfonate erhält man in der in Beispiel 825 beschriebenen Weise.

Beispiel Nr.	4-(Aryl- oder Heteroarylalkinylamino)benzoat
939	Ethyl 4-[11-(2-chloro-6-fluoropheynl)undec-10-ynylamino]benzoate
940	Ethyl 4-]13-(3,4-dichlorophenyl)tridec-12-ynylamino]benzoate
941	Ethyl 4-[9-(4-chlorophenyl)non-8-ynylamino]benzoate
942	Ethyl 4-[17-(4-chlorophenyl)heptadec-16-ynylamino]benzoate
943	Ethyl 4-[7-(4-methoxyphenyl)hept-6-ynylamino]benzoate
944	Ethyl 4-[12-(4-fluorophenyl)dodec-11-ynylamino]benzoate
945	Ethyl 4-[8-(3-methylphenyl)oct-7-ynylamino]benzoate
946	Ethyl 4-[16-(pentafluorophenyl)hexadec-15-ynylamino]benzoate
947	Ethyl 4-(12-phenyldodec-9-ynylamino)benzoate
948	Ethyl 4-(9-phenylnon-5-ynylamino)benzoate
949	Ethyl 4-(16-phenylhexadec-12-ynylamino)benzoate
950	Ethyl 4-[12-(3-methylphenyl)dodec-10-ynylamino]benzoate
951	Ethyl 4-[12-(3-methoxyphenyl)dodec-1-ynylamino]benzoate
952	Ethyl 4-[7-(4-methoxyphenyl)hept-4-ynylamino]benzoate
953	Ethyl 4-[8-(4-chlorophenyl)-7-methyloct-5-ynylamino]benzoate
954	Ethyl 4-[18-(4-chlorophenyl)-17-methyloctadec-15-ynylamino]benzoate
955	Ethyl 4-[15-(4-bromophenyl)pentadec-14-ynylamino]benzoate
956	Ethyl 4-(13-phenyltridec-8-ynylamino)benzoate

Tabelle XII (Fortsetzung)

Beispiel No.	4-(Aryl- oder Heteroarylalkinylamino)benzoat
957	Ethyl 4-[6-(4-chlorophenyl)hex-5-ynylamino]benzoate
958	Ethyl 4-[18-(4-chlorophenyl)octadec-17-ynylamino]benzoate
959	Ethyl 4-(7-phenylhept-6-ynylamino)benzoate
960	Ethyl 4-(14-phenyltetradec-13-ynylamino)benzoate
961	Ethyl 4-{10-[4-(2-propyl)phenyl]dec-9-ynylamino} benzoate
962	Ethyl 4-[13-(2-thienyl)tridec-12-ynylamino]benzoate
963	Ethyl 4-[8-(2-furyl)oct-7-ynylamino]benzoate
964	Ethyl 4-[6-(2-pyridyl)hex-5-ynylamino]benzoate
965	Ethyl 4-[7-(5-ethyl-2-furyl)hept-6-ynylamino]benzoate
966	Ethyl 4-[13-(2-furyl)tridec-11-ynylamino]benzoate
967	Ethyl 4-[9-(2-pyridyl)non-5-ynylamino]benzoate
968	Ethyl 4-[17-(6-methyl-2-pyridyl)heptadec-13-ynylamino]benzoate
969	Ethyl 4-[10-(5-methyl-2-thienyl)dec-9-ynylamino]benzoate
970	Ethyl 4-[5-(4-chlorophenyl)pent-3-ynylamino]benzoate
971	Ethyl 4-[6-(4-methoxyphenyl)hex-3-ynylamino]benzoate
972	Ethyl 4-[4-(3-methylphenyl)but-3-ynylamino]benzoate
973	Ethyl 4-[4-(2-pyridyl)but-3-ynylamino]benzoate
974	Ethyl 4-(7-phenylhept-3-ynylamino)benzoate
975	Ethyl 4-[4-(4-chlorophenyl)but-3-ynylamino]benzoate
976	Ethyl 4-(4-phenylbut-3-ynylamino)benzoate

Tabelle XII (Fortsetzung)

Beispiel No.	4-(Aryl- oder Heteroarylalkinylamino)benzoat
977	Ethyl 4-[5-(3-thienyl)pent-3-ynylamino]benzoate
978	Ethyl 4-(4-furylbut-3-ynylamino)benzoate
979	Ethyl 4-[4-(pentafluorophenyl)but-3-ynylamino]benzoate

Tabelle XIII

Die folgenden 4-(Aryl- oder Heteroarylalkinylamino)benzoesäuren werden aus den Estern der Tabelle XII nach der Methode des Beispiels 823 hergestellt.

Beispiel Nr.	4-(Aryl- oder Heteroarylalkinylamino)benzoesäure
980	4-[11-(2-Chloro-6-fluorophenyl)undec-10-ynylamino]benzoic acid
981	4-[13-(3,4-Dichlorophenyl)tridec-12-ynylamino]benzoic acid
982	4-[9-(4-Chlorophenyl)non-8-ynylamino)benzoic acid
983	4-[17-(4-Chlorophenyl)heptadec-16-ynylamino]benzoic acid
984	4-[7-(4-Methoxyphenyl)hept-6-ynylamino]benzoic acid
985	4-[12-(4-Fluorophenyl)dodec-11-ynylamino]benzoic acid
986	4-[8-(3-Methylphenyl)cot-7-ynylamino]benzoic acid
987	4-[16-(Pentafluorophenyl)hexadec-15-ynylamino]benzoic acid
988	4-(12-Phenyldodec-9-ynylamino)benzoic acid
989	4-(9-Phenylnon-5-ynylamino)benzoic acid
990	4-(16-Phenylhexadec-12-ynylamino)benzoic acid
991	4-[12-(3-Methylphenyl)dodec-10-ynylamino]benzoic acid
992	4-[12-(4-Methoxyphenyl)dodec-10-ynylamino]benzoic acid
993	4-[7-(4-Methoxyphenyl)hept-4-ynylamino]benzoic acid
994	4-[8-(4-Chlorophenyl)-7-methyloct-5-ynylamino]benzoic acid
995	4-[18-(4-Chlorophenyl)-17-methyloctadec-15-ynylamino]benzoic acid
996	4-[15-(4-Bromophenyl)pentadec-14-ynylamino]benzoic acid
997	4-[13-(Phenyltridec-8-ynylamino)benzoic acid
998	4-[6-(4-Chlorophenyl)hex-5-ynylamino]benzoic acid
999	4-[18-(4-Chlorophenyl)octadec-17-ynylamino]benzoic acid

Tabelle XIII (Fortsetzung)

Beispiel No.	4-(Aryl- oder Heteroarylalkinylamino)benzoesäure
1000	4-(7-Phenylhept-6-ynylamino)benzoic acid
1001	4-(14-Phenyltetradec-13-ynylamino)benzoic acid
1002	4-{10-[4-(2-Propyl)phenyl]dec-9-ynylamino}benzoic acid
1003	4-[13-(2-Thienyl)tridec-12-ynylamino]benzoic acid
1004	4-[8-(2-Furyl)oct-7-ynylamino]benzoic acid
1005	4-[6-(2-Pyridyl)hex-5-ynylamino]benzoic acid
1006	4-[7-(5-Ethyl-2-furyl)hept-6-ynylamino]benzoic acid
1007	4-[13-(2-Furyl)tridec-11-ynylamino]benzoic acid
1008	4-[9-(2-Pyriudyl)non-5-ynylamino]benzoic acid
1009	4-[17-(6-Methyl-2-pyridyl)heptadec-13-ynylamino]benzoic acid
1010	4-[10-(5-Methyl-2-thienyl)dec-9-ynylamino]benzoic acid
1011	4-[5-(4-Chlorophenyl)pent-3-ynylamino]benzoic acid
1012	4-[6-(4-Methoxyphenyl)hex-3-ynylamino]benzoic acid
1013	4-[4-(3-Methylphenyl)but-3-ynylamino]benzoic acid
1014	4-[4-(2-Pyridyl)but-3-ynylamino]benzoic acid
1015	4-(7-Phenylhept-3-ynylamino)benzoic acid
1016	4-[4-(4-Chlorophenyl)but-3-ynylamino]benzoic acid
1017	4-(4-Phenylbut-3-ynylamino)benzoic acid
1018	4-[5-(2-Thienyl)pent-3-ynylamino]benzoic acid
1019	4-[4-(2-Furyl)but-3-ynylamino]benzoic acid
1020	4-[4-(Pentafluorophenyl)but-3-ynylamino]benzoic acid

Tabelle XIV

Die folgenden Aryl- oder Heteroarylalkenylhalogenide oder -alkohole werden aus den angegebenen Aldehyden oder Estern nach den in der Tabelle angegebenen Methoden hergestellt. Die erforderlichen Aldehyde werden nach den Methoden des Beispiels 828 hergestellt und die erforderlichen Phosphoniumsalze erhält man nach der Methode des Beispiels 832.

Beispiel Nr.	Methode Nr.	Ausgangsmaterial	Aryl- oder Heteroarylalkenylhalogenid oder -alkohol
1021	834, 833	4-Chlorobenzaldehyde	10(4-Chlorophenyl)dec-9-enyl alcohol
1022	834, 833	Phenylacetaldehyde	6-Phenylhex-4-enyl alcohol
1023	834, 833	Phenylacetaldehyde	15-Phenylpentadec-13-enyl alcohol
1024	834, 833	2-Methylcinnamaldehyde	9-Phenylnona-6,8-dienyl alcohol
1025	834, 833	2-Phenylpropionaldehyde	5-Methyl-5-phenylpent-3-enyl alcohol
1026	834, 833	2-Phenylpropionaldehyde	18-Methyl-18-phenyloctadec-16-enyl alcohol
1027	834, 833	4-Fluorobenzaldehyde	11-(4-Fluorophenyl)undec-10-enyl alcohol
1028	834, 833	3-Bromobenzaldehyde	7-(3-Bromophenyl)hept-6-enyl alcohol
1029	834, 833	2-Thiophenecarboxaldehyde	10-(2-Thienyl)dec-9-enyl alcohol
1030	834, 833	2-Pyridinecarboxaldehyde	13-(2-Pyridyl)tridec-12-enyl alcohol
1031	834, 833	Indole-3-carboxaldehyde	12-(3-indoyl)dodec-11-enyl alcohol
1032	840	Methylcinnamate	Cinnamyl alcohol
1033	840	Methyl 4-fluorocinnamate	4-Fluorocinnamyl alcohol
1034	840	Methyl 3-(trifluoromethyl)-	3-(Trifluoromethyl)cinnamyl alcohol
1035	837, 838	4,8-Dimethyl-3,7-nonadieno-nitrile	2-(3,7-Dimethyl-2,6-octadienyl)-4-chloromethylimidazole hydrochloride

Tabelle XIV (Fortsetzung)

Beispiel No.	Methode Beispiel	Ausgangsmaterial	Aryl- oder Heteroarylalkenylhalogenid oder -alkohol
1036	840	Ethyl 5-octyl-2-thienyl-acrylate	3-[(5-Octyl)-2-thienyl]prop-2-ene-1-ol
1037	831, 833	2-Ethylthiophene	9-[2-(5-Ethyl)thienyl]non-8-ene-1-ol
1038	834, 833	5-Methylfurfural	15-[2-(5-Methyl)furyl]pentadec-14-ene-1-ol

Tabelle XV

Die folgenden Aryl- oder Heteroarylalkylhalogenide oder -alkohole werden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien nach den angegebenen Methoden hergestellt. Die erforderlichen Aryl- oder Heteroarylalkylbromide werden nach der Methode des Beispiels 818 erhalten. Gesättigte Säuren stellt man aus den entsprechenden ungesättigten Säuren nach der Methode des Beispiels 835 her.

Beispl. Nr.	Methode Beispiel(e)	Ausgangsmaterial	Aryl- oder Heteroarylalkenyl-halogenid oder -alkohol
1039	833	4-Chlorocinnamic acid	3-(4-Chlorophenyl)propanol
1040	842	3-(4-Chlorophenyl)propyl-bromide and 1,10-dibromodecane	13-(4-Chlorophenyl)tridecyl bromide
1041	842	4-(4-Methoxyphenyl)butyl-bromide and 1,6-dibromodecane	10-(4-Methoxyphenyl)decyl bromide
1042	833	Ethyl 3-[(5-octyl)-2-thienyl]acrylate	3-[(5-Octyl)-2-thienyl]propanol
1043	842	4-Decyloxybenzyl bromide	12-(4-Decyloxyphenyl)dodecyl bromide
1044	842	1-Bromoethylnapthalene and 1,6-dibromodecane	8-(1-Naphthyl)octyl bromide
1045	842	4-Benzyloxyphenethyl bromide	14-(4-Benzyloxyphenyl)tetradecyl bromide
1046	837, 838	Benzyl cyanide	2-Benzyl-4-chloromethylimidazole hydrochloride
1047	837, 838	Cycloyheptyl cyanide	2-Chcloheptyl-4-chloromethylimidazole hydrochloride

Tabelle XV (Fortsetzung)

Beispiel No.	Methode Beispiel(e)	Ausgangsmaterial	Aryl- oder Heteroarylalkenylhalogenid oder -alkohol
1048	837, 838	Butyronitrile	2-Propyl-4-chloromethylimidazole hydrochloride
1049	842	3-(2-Thienyl)propyl bromide and 1,6-dibromohexane	9-(2-Thienyl)nonyl bromide
1050	833	6-(2-Furyl)hexanoic acid	6-(2-Furyl)hexanol
1051	841	4-(2,5-Dimethyl-3-thienyl)-butyric acid	4-(2,5-Dimethyl-3-thienyl)butanol

Tabelle XVI

Die folgenden Aryl- oder Heteroarylalkinyl-, -alkenyl- oder -alkylaminophenylacetate werden aus den entsprechenden Alkoholen oder Alkylhalogeniden nach der angegebenen Methode hergestellt. Die erforderlichen Mesylate stellt man nach der Methode des Beispiels 825 her; Bromalkylaminophenylacetate stellt man nach der Methode des Beispiels 843 her.

Beispiel Nr.	Methode des Beispiels	4-(subst.Amino)phenylacetatester
1052	844	Ethyl 4-(14-phenyltetradec-13-ynylamino)phenylacetate
1053	844	Ethyl 4-[8-(4-chlorophenyl)-7-methyloct-5-ynylamino]phenylacetate
1054	844	Ethyl 4-[17-(4-chlorophenyl)heptadec-16-ynylamino]phenylacetate
1055	844	Ethyl 4-[12-(4-methoxyphenyl)dodec-10-ynylamino]phenylacetate
1056	844	Ethyl 4-[8-(2-furyl)oct-7-ynylamino]phenylacetate
1057	843	Ethyl 4-[4-(2-pyridyl)but-3-ynylamino]phenylacetate
1058	843	Ethyl 4-[10-(4-chlorophenyl)dec-9-enylamino]phenylacetate
1059	843	Ethyl 4-(9-phenylnona-6,8-dienylamino)phenylacetate
1060	843	Ethyl 4-(18-methyl-18-phenyloctadec-16-ynylamino)phenylacetate
1061	843	Ethyl 4-[10-(2-thienyl)dec-9-enylamino]phenylacetate
1062	827	Ethyl 4-[4-Fluorophenylprop-2-enylamino]phenylacetate
1063	827	Ethyl 4-{3-[(5-octyl)-2-thienyl]prop-2-enylamino}phenylacetate
1064	839	Ethyl 4-[12-(4-chlorophenyl)heptadec-16-enylamino]phenylacetate
1065	839	Ethyl 4-[8-(2-furyl)oct-7-ynylamino]phenylacetate
1066	827	Ethyl 4-(1-methyl-3-phenylprop-2-enylamino)phenylacetate
1067	843	Ethyl 4-[3-(4-chlorophenyl)propylamino]phenylacetate
1068	843	Ethyl 4-{3-[(5-octyl)-2-thienyl]propylamino}phenylacetate

Tabelle XVI (Fortsetzung)

Beispiel No.	Methode des Beispiels	4-(subst.-Amino)phenylacetatester
1069	844	Ethyl 4-[8-(1-naphthyl)octylamino]phenylacetate
1070	844	Ethyl 4-[(2-cycloheptyl-4-imidazolylmethyl)amino]phenylacetate
1071	844	Ethyl 4-[(2-propyl-4-imidazolylmethyl)amino]phenylacetate
1072	829	Ethyl 4-[(4-chlorophenyl)methylamino]phenylacetate
1073	829	Ethyl 4-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylamino]phenylacetate
1074	829	Ethyl 4-[(5-octyl-2-thienylmethyl)amino]phenylacetate
1075	836	Ethyl 4-[6-(1-imidazolyl)hexylamino]phenylacetate
1076	843	Ethyl 4-[4-(2-thienyl)butylamino]phenylacetate
1077	843	Ethyl 4-(11-phenylundecylamino)phenylacetate

210 791

51048

Tabelle XVII

Die folgenden Aryl- oder Heteroarylalkinyl-, -alkenyl- oder -alkylaminophenylessigsäuren werden aus den Estern der Tabelle XVI nach der Methode des Beispiels 823 hergestellt.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)phenylessigsäuren
1078	4-(14-Phenyltetradec-13-ynylamino)phenylacetic acid
1079	4-[8-(4-Chlorophenyl)-7-methyloct-5-ynylamino]phenylacetic acid
1080	4-[17-(4-Chlorophenyl)heptadec-16-ynylamino]phenylacetic acid
1081	4-[12-(4-Methoxyphenyl)dodec-10-ynylamino]phenylacetic acid
1082	4-[8-(2-Furyl)oct-7-ynylamino]phenylacetic acid
1083	4-[4-(2-Pyridyl)but-3-ynylamino]phenylacetic acid
1084	4-[10-(Chlorophenyl)dec-9-enylamino]phenylacetic acid
1085	4-(9-Phenylnona-6,8-dienylamino)phenylacetic acid
1086	4-(18-Methyl-18-phenyloctadec-16-ynylamino)phenylacetic acid
1087	4-[10-(2-Thienyl)dec-9-enylamino]phenylacetic acid
1088	4-[4-Fluorophenylprop-2-enylamino]phenylacetic acid
1089	4-{3-[(5-Octyl)-2-thienyl]prop-2-enylamino}phenylacetic acid
1090	4-[17-(4-Chlorophenyl)heptadec-16-enylamino)]phenylacetic acid
1091	4-[8-(2-Furyl)oct-7-ynylamino]phenylacetic acid
1092	4-(1-Methyl-3-phenylprop-2-enylamino)phenylacetic acid
1093	4-[3-(4-Chlorophenyl)propylamino]phenylacetic acid
1094	4-{3-[(5-Octyl)-2-thienyl]propylamino}phenylacetic acid
1095	4-[8-(1-Naphthyl)octylamino]phenylacetic acid
1096	4-[(2-Cycloheptyl-4-imidazolyl)methylamino]phenylacetic acid
1097	4-[(2-Propyl-4-imidazolyl)methylamino]phenylacetic acid

Tabelle XVII (Fortsetzung)

Beispiel No.	4-(subst.-Amino)phenylacetessigsäuren
1098	4-[(4-Chlorophenyl)methylamino]phenylacetic acid
1099	4-[(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)methylamino]phenylacetic acid
1100	4-[(5-Octyl-2-thienyl)methylamino]phenylacetic acid
1101	4-[6-(1-imidazolyl)hexylamino]phenylacetic acid
1102	4-[4-(2-Thienyl)butylamino]phenylacetic acid
1103	4-(11-Phenylundecylamino)phenylacetic acid
1104	4-[11-(1-Imidazolyl)undecylamino]phenylacetic acid
1105	4-[6-(4-Chlorophenyl)hex-5-enylamino]phenylacetic acid

2 110 121 21040

Tabelle XVIII

Die folgenden Aryl- oder Heteroarylalkinyl-,-alkenyl- oder -alkylaminohydrozimtsäureester werden aus den entsprechenden Alkoholen oder Alkylhalogeniden nach der angegebenen Methode hergestellt. Alkohole werden in ihre entsprechenden Mesylate nach der Methode des Beispiels 825 umgewandelt; Ethyl-bromalkylaminohydrocinnamate werden nach der Methode des Beispiels 843 hergestellt.

Beispiel Nr.	Methode des Beispiels	4-(subst.Amino)hydrozimtsäureester
1106	844	Ethyl 4-[7-(4-methoxyphenyl)hept-6-ynylamino]hydrocinnamate
1107	844	Ethyl 4-[12-(4-fluorophenyl)dodec-11-ynylamino]hydrocinnamate
1108	844	Ethyl 4-{10-[4-(2-propyl)phenyl]dec-9-ynylamino}hydrocinnamate
1109	844	Ethyl 4-[6-(2-pyridyl)hex-5-ynylamino]hydrocinnamate
1110	843	Ethyl 4-[5-(2-thienyl)pent-3-ynylamino]hydrocinnamate
1111	827	Ethyl 4-(3-phenylprop-2-enylamino)hydrocinnamate
1112	843	Ethyl 4-[10-(2-thienyl)dec-9-enylamino]hydrocinnamate
1113	843	Ethyl 4-(15-phenylpentadec-13-enylamino]hydrocinnamate
1114	844	Ethyl 4-[2-(317-dimethyl-2,6-octadienyl)-4-imidazolylmethylamino]hydrocinnamate
1115	827	Ethyl 4-[3-(3-trifluoromethylphenyl)prop-2-enylamino]hydrocinnamate
1116	843	Ethyl 4-{9-[2-(5-ethyl)thienyl)non-8-enylamino}hydrocinnamate
1117	839	Ethyl 4-[6-(2-pyridyl)hex-5-enylamino]hydrocinnamate
1118	843	Ethyl 4-[3-(4-chlorophenyl)propylamino]hydrocinnamate
1119	844	Ethyl 4-[10-(4-methoxyphenyl)decylamino]hydrocinnamate
1120	844	Ethyl 4-[12-(4-decyloxyphenyl)dodecylamino]hydrocinnamate

Tabelle XVIII (Fortsetzung)

Beispiel No.	Methode des Beispiels	4-(subst.-Amino)hydrozimtsäureester
1121	844	Ethyl 4-[4-(2-benzyl)imidazolylmethylamino]hydrocinnamate
1122	843	Ethyl 4-[6-(2-furyl)hexylamino]hydrocinnamate
1123	843	Ethyl 4-(4-phenylbutylamino)hydrocinnamate
1124	843	Ethyl 4-(2-phenylbutylamino)hydrocinnamate
1125	829	Ethyl 4-(4-chlorophenylmethylamino)hydrocinnamate
1126	836	Ethyl 4-[12-(1-imidazolyl)dodecylamino]hydrocinnamate
1127	836	Ethyl 4-[6-(1-imidazolyl)hexylamino]hydrocinnamate

- 209 - EP 0 071 048

Tabelle XIX

Die folgenden Aryl- oder Heteroarylalkinyl-, -alkenyl- oder-alkylamino-hydrozimtsäuren werden aus den Estern der Tabelle XVIII nach der Methode des Beispiels 823 erhalten

Beispiel No.	Hydrozimtsäuren
1128	4-[7-(4-Methoxyphenyl)hept-6-ynylamino]hydrocinnamic acid
1129	4-[12-(4-Fluorophenyl)dodec-11-ynylamino]hydrocinnamic acid
1130	4-{10-[4-(12-(4-Flurophenyl)dodec-11-ynylamino}hydrocinnamic acid
1131	4-[6-(2-Pyridyl)hex-5-ynylamino]hydrocinnamic acid
1132	4-[5-(2-Thienyl)pent-3-ynylamino]hydrocinnamic acid
1133	4-[3-Phenylprop-2-enylamino]hydrocinnamic acid
1134	4-[10-(2-Thienyl)dec-9-enylamino]hydrocinnamic acid
1135	4-(15-Phenylpentadec-13-enylamino)hydrocinnamic acid
1136	4-[2-(3,7-Dimethyl-2,6-octadienyl)-4-imidazolylmethylamino]hydrocinnamic acid
1137	4-[7-(3-Bromophenyl)hept-6-enylamino]hydrocinnamic acid
1138	4-[3-(3-Trifluoromethyphenyl)prop-2-enylamino]hydrocinnamic acid
1139	4-{9-[2-(5-Ethyl)thienyl]non-8-enylamino}hydrocinnamic acid
1140	4-[6-(2-Pyridyl)hex-5-enylamino]hydrocinnamic acid
1141	4-[3-(4-Chlorophenyl)propylamino]hydrocinnamic acid
1142	4-[10-(4-Methoxyphenyl)decylamino]hydrocinnamic acid
1143	4-[12-(4-Decyloxyphenyl)dodecylamino]hydrocinnamic acid
1144	4-[4-(2-Benzyl-4-imidazolylmethyl)amino]hydrocinnamic acid
1145	4-[6-(2-Furyl)hexylamino]hydrocinnamic acid
1146	4-(4-Phenylbutylamino)hydrocinnamic acid

2 710 181

Tabelle XIX (Fortsetzung)

Beispiel No.	Hydrozimtsäuren
1147	4-(2-Phenylbutylamino)hydrocinnamic acid
1148	4-(4-Chlorophenylmethylamino)hydrocinnamic acid
1149	4-[12-(1-Imidazolyl)dodecylamino]hydrocinnamic acid
1150	4-[6-(1-Imidazolyl)hexylamino]hydrocinnamic acid
1151	4-[2-(5-Octylthienyl)methylamino]hydrocinnamic acid

Tabelle XX

Die nachstehenden Aryl- oder Heteroarylalkinyl-,-alkenyl- oder -alkylaminocinnamate werden aus den entsprechenden Alkoholen oder Alkylhalogeniden nach der angegebenen Methode hergestellt. Die Alkohole werden in die erforderlichen Mesylate nach der Methode von Beispiel 825 umgewandelt.

Beispiel Nr.	Methode nach Beispiel Nr.	Zimtsäureester
1152	843	Ethyl 4-[6-(4-methoxyphenyl)hex-3-ynylamino]cinnamate
1153	844	Ethyl 4-[13-(2-thienyl)tridec-12-ynylamino]cinnamate
1154	844	Ethyl 4-[4-(2-furyl)but-3-ynylamino]cinnamate
1155	843	Ethyl 4-(5-methyl-5-phenylpent-3-enylamino]cinnamate
1156	843	Ethyl 4-[11-(4-fluorophenyl)undec-10-enylamino]cinnamate
1157	843	Ethyl 4-[12-(3-indolyl)dodec-11-enylamino]cinnamate
1158	827	Ethyl 4-[3-(4-chlorophenyl)prop-2-enylamino]cinnamate
1159	827	Ethyl 4-(1-methyl-3-phenylprop-2-enylamino]cinnamate
1160	844	Ethyl 4-[14-(4-benzyloxyphenyl)tetradecylamino]cinnamate
1161	843	Ethyl 4-[4-(2,5-dimethyl-3-thienyl)butylamino]cinnamate
1162	843	Ethyl 4-(10-phenyldecylamino)cinnamate
1163	829	Ethyl 4-[2-(5-octylthienyl)methylamino]cinnamate
1164	844	Ethyl 4-(4-heptyloxyphenylmethylamino)cinnamate

210 791

Tabelle XXI

Die folgenden Aryl- oder Heteroaryl-alkinyl-, -alkenyl- oder -alkylaminozimtsäuren werden nach der Methode von Beispiel 823 aus den Estern gemäß Tabelle XX erhalten.

Beispiel Nr.	Zimtsäure
1165	4-[6-(4-methoxyphenyl)hex-3-ynylamino]cinnamic acid
1166	4-[13-(2-thienyl)tridec-12-ynylamino]cinnamic acid
1167	4-[4-(2-furyl)but-3-ynylamino]cinnamic acid
1168	4-(5-methyl-5-phenylpent-3-enylamino]cinnamic acid
1169	4-[11-(4-fluorophenyl)undec-10-enylamino]cinnamic acid
1170	4-[12-(3-indolyl)dodec-11-enylamino]cinnamic acid
1171	4-[3-(4-chlorophenyl)prop-2-enylamino]cinnamic acid
1172	4-(1-methyl-3-phenylprop-2-enylamino)cinnamic acid
1173	4-[14-(4-benzyloxyphenyl)tetradecylamino]cinnamic acid
1174	4-[4-(2,5-dimethyl-3-thienyl)butylamino]cinnamic acid
1175	4-(10-phenyldecylamino)cinnamic acid
1176	4-[2-(5-octyl-2-thienyl)ethylamino]cinnamic acid
1177	4-(4-heptyloxyphenylmethylamino)cinnamic acid
1178	4-[13-(4-chlorophenyl)tridecylamino]cinnamic acid

2107691

Tabelle XXII

Die folgenden Aryl- oder Heteroarylalkinyl-, -alkenyl- oder -alkylaminophenylpropiolate werden aus den entsprechenden Alkoholen oder Alkylhalogeniden nach der angegebenen Methode erhalten. Die erforderlichen Mesylate werden gemäß der Methode von Beispiel 825 hergestellt.

Beispiel Nr.	Methode von Beispiel Nr.	4-(subst.-Amino)phenylpropiolate
1179	844	Ethyl 4-[13-(3,4-dichlorophenyl)tridec-12-ynylamino]propiolate
1180	843	Ethyl 4-[4-(2-pyridyl)but-3-ynylamino]propiolate
1181	843	Ethyl 4-(6-phenylhex-4-enylamino)propiolate
1182	843	Ethyl 4-{15-[2-(5-methyl)furyl]pentadec-14-eynylamino}propiolate
1183	827	Ethyl 4-[3-(4-fluorophenyl)prop-2-enylamino]propiolate
1184	844	Ethyl 4-[9-(2-thienyl)nonylamino]propiolate
1185	843	Ethyl 4-(1-ethyl-2-phenylethylamino]propiolate
1186	844	Ethyl 4-[2-(2-naphthyl)ethylamino]propiolate
1187	843	Ethyl 4-[3-(4-chlorophenyl)propylamino propiolate

2107191

Tabelle XXIII

Die folgenden Aryl- oder Heteroarylalkinyl-, -alkenyl- oder -alkylaminophenylpropiolsäuren werden nach der Methode von Beispiel 823 aus den Estern gemäß Tabelle XXII erhalten.

Beispiel Nr.	Phenylpropiolsäuren
1188	4-[13-(3,4-dichlorophenyl)tridec-12-ynylamino]propiolic acid
1189	4-[4-(2-pyridyl)but-3-ynylamino]propiolic acid
1190	4-(6-phenylhex-4-enylamino)propiolic acid
1191	4-{15-[2-(5-methyl)furyl]pentadec-14-enylamino}propiolic acid
1192	4-[3-(4-fluorophenyl)prop-2-enylamino]propiolic acid
1193	4-[9-(2-thienyl)nonylamino]propiolic acid
1194	4-(1-ethyl-2-phenylethylamino]propiolic acid
1195	4-(2-(2-naphthyl)ethylamino]propiolic acid
1196	4-[3-(4-chlorophenyl)propylamino]propiolic acid

Tabelle XXIV

Die folgenden Aryl- oder Heteroarylalkinyl-, -alkenyl- oder -alkylaminoacetophenone werden nach der Methode von Beispiel 845 hergestellt. Die erforderlichen Mesylate werden gemäß der Methode von Beispiel 825 erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)acetophenone
1197	4-[9-(4-Chlorophenyl)non-8-ynylamino]acetophenone
1198	4-[16-(Pentafluorophenyl)hexadec-15-ynylamino]acetophenone
1199	4-(4-(2-Pyridyl)but-3-ynylamino)acetophenone
1200	4-[13-(2-Furyl)tridec-11-ynylamino]acetophenone
1201	4-(9-Phenylnona-6,8-dienylamino)acetopheone
1202	4-(18-Methyl-18-phenyloctadec-16-enylamino)acetophenone
1203	4-[3-(4-Chlorophenyl)prop-2-enylamino]acetophenone
1204	4-{3-[(5-Octyl)-2-thienyl]propylamino}acetophenone
1205	4-[13-(Chlorophenyl)tridecylamino]acetophenone
1206	4-[6-(2-Furyl)hexylamino]acetophenone
1207	4-[2-(4-Fluorophenyl)ethylamino]acetophenone
1208	4-(7-Phenylheptylamino)acetophenone

1670210

Tabelle XXV

Die folgenden Aryl- oder Heteroarylalkinyl-, -alkenyl- oder -alkylaminobenzonitrile werden aus dem entsprechenden Halogenid oder Alkohol nach der Methode von Beispiel 846 hergestellt. Die erforderlichen Mesylate werden nach der Methode von Beispiel 825 erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)benzonitrile
1209	4-[10-(5-Methyl-2-thienyl)dec-9-ynylamino]benzonitrile
1210	4-(7-Phenylhept-6-ynylamino)benzonitrile
1211	4-[18-(4-Chlorophenyl)octadec-17-ynylamino]benzonitrile
1212	4-[4-(3-Methylphenyl)but-3-ynylamino]benzonitrile
1213	4-(4-(2-Furyl)but-3-ynylamino)benzonitrile
1214	4-(9-Phenylonon-6,8-dienylamino)benzonitrile
1215	4-[11-(4-Fluorophenyl)undec-10-enylamino]benzonitrile
1216	4-[13-(2-Pyridyl)tridec-12-enylamino]benzonitrile
1217	4-[12-(3-Indoyl)dodec-11-enylamino]benzonitrile
1218	4-[10-(2-Thienyl)dec-9-enylamino]benzonitrile
1219	4-[12-(4-Decyloxyphenyl)dodecylamino]benzonitrile
1220	4-[8-(1-Naphthyl)octylamino]benzonitrile
1221	4-[9-(2-Thienyl)nonylamino]benzonitrile
1222	4-[4-(2,5-Dimethyl-3-thienyl)butylamino]benzonitrile
1223	4-(1-Ethyl-2-phenylethylamino)benzonitrile
1224	4-[14-(4-Benzyloxyphenyl)tetradecylamino]benzonitrile

210 791

Tabelle XXVI

Die folgenden Aryl- oder Heteroarylalkinyl-, -alkenyl- oder -alkylaminobenzaldehyde werden nach der Methode von Beispiel 847 aus den entsprechenden Benzonitrilen gemäß Tabelle XXV erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)benzaldehyde
1225	4-[10-(5-Methyl-2-thienyl)dec-9-ynylamino]benzaldehyde
1226	4-(7-Phenylhept-6-ynylamino)benzaledhyde
1227	4-[18-(4-Chlorphenyl)oktadec-17-ynylamino]benzaldehyde
1228	4-[4-(3-Methylphenyl)but-3-ynylamino]benzaldehyde
1229	4-(4-(2-Furyl)but-3-ynylamino]benzaldehyde
1230	4-(9-Phenylnona-6,8-dienylamino)benzaldehyde
1231	4-[11-(4-Fluorophenyl)undec-10-enylamino]benzaldehyde
1232	4-[13-(2-Pyridyl)tridec-12-enylamino]benzaldehyde
1233	4-[12-(3-Indolyl)dodec-11-enylamino]benzaldehyde
1234	4-[10-(2-Thienyl)dec-9-enylamino]benzaldehyde
1235	4-[12-(4-Decyloxyphenyl)dodecylamino]benzaldehyde
1236	4-[8-(1-Napthyl)octylamino]benzaldehyde
1237	4-[9-(2-Thienyl)nonylamino]benzaldehyde
1238	4-[4-(2,5-Dimethyl-3-thienyl)butylamino]benzaldehyde
1239	4-(1-Ethyl-2-phenylethylamino)benzaldehyde
1240	4-[14-(4-Benzyloxyphenyl)tetradecylamino]benzaldehyde

210 791

Tabelle XXVII

Die folgenden Aryl- oder Heteroarylalkinyl-, -alkenyl- oder -alkylaminophenylbutyrate werden nach der Methode von Beispiel 843 aus den entsprechenden Mesylaten hergestellt. Die erforderlichen Mesylate werden nach der Methode von Beispiel 825 erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)phenylbutyrate
1241	Ethyl 4-[4-(2-phenylbutylamino)phenyl]butyrate
1242	Ethyl 4-[4-(4-phenylbutylamino)phenyl]butyrate
1243	Ethyl 4-[4-(15-phenylpentadec-13-enylamino)phenyl]butyrate
1244	Ethyl 4-{4-[6-(2-furyl)hexylamino]phenyl}butyrate
1245	Ethyl 4-{4-[10-(2-thienyl)dec-9-enylamino]phenyl}butyrate
1246	Ethyl 4-{4-[3-(4-chlorophenyl)propylamino]phenyl}butyrate
1247	Ethyl 4-{4-[9-(5-ethyl-2-thienyl)non-8-enylamino]phenyl}butyrate
1248	Ethyl 4-{4-[5-(2-thienyl)pent-3-ynylamino]phenyl}butyrate

210 791

Tabelle XXVIII

Die folgenden Aryl- oder Heteroarylalkinyl-, -alkenyl- oder -alkylaminophenylbuttersäuren werden nach der Methode von Beispiel 823 aus den Estern gemäß Tabelle XXVII erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)phenylbuttersäuren
1249	4-[4-(2-Phenylbutylamino)phenyl]butyric acid
1250	4-[4-(15-Phenylpentadec-13-enylamino)phenyl]butyric acid
1251	4-{4-[6-(2-Furyl)hexylamino]phenyl}butyric acid
1252	4-{4-[3-(4-Chlorophenyl)propylamino]phenyl}butyric acid
1253	4-{4-[5-(2-Thienyl)pent-3-ynylamino]phenyl}butyric acid

210 781

Tabelle XXIX

Die folgenden Ester werden nach den angegebenen Methoden aus den Carbonsäuren gemäß den Tabellen VIII, XVII, XIX, XXI, XXIII und XXVIII oder entsprechenden Derivaten hievon, erhalten nach den Methoden der Beispiele 848 bis 852, hergestellt.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Ester
1254	853	2,3-Dihydroxypropyl 4-[11-(2-chloro-6-fluorophenyl)undec-10-ynylamino]benzoate
1255	853	2,3-Dihydroxyproyl 4-[(2-cycloheptyl)-4-imidaxolymethylamino]-phenylacetate
1256	853	2,3-Dihydroxypropyl 4-[12-(4-ethyl-2-furyl)pentadec-14-enyl-amino]propiolate
1259	853	2,3-Dihydroxypropyl 4-[4-(2-phenylbutylamino)phenyl]butyrate
1260	854	Methyl 4-[(4-chlorophenyl)methylamino)amino]phenylacetate
1261	854	Isopropyl 4-[5-(2-thienyl)pent-3-ynylamino]hydrocinnamate
1262	854	Methyl 4-[13-(2-thienyl)tridec-12-ylamino]cinnamate
1263	854	Isopropyl 4-[9-(furyl)nonylamino]propiolate
1264	854	Methyl 4-(15-phenylpentadec-13-enylamino)phenyl]butyrate
1265	855	3-Hydroxypropyl 4-[16-(pentafluorophenyl)hexadec-15-ynylamino]-benzoate

210 791

Tabelle XXIX (Fortsetzung)

Beispiele Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Ester
1266	855	2-Hydroxypropyl 4-[5-octyl-2-thienyl)methylamino]phenylacetate
1267	855	4-Hydroxybutyl 4-[10-(2-thienyl)dec-9-enylamino]hydrocinnamate
1268	855	2-Hydroxypropyl 4-[3-(4-chlorophenyl)prop-2-enylamino]cinnamate
1269	855	3-Hydroxypropyl 4-[1-ethyl-2-phenylethylamino)propiolate
1270	855	2-Hydroxyethyl 4-{4-[6-(2-furyl)hexylamino]phenyl}butyrate
1271	856	2-Ethoxyethyl 4-[12-(3-methylphenyl)dodec-10-ynylamino]benzoate
1272	856	2-Methoxyethyl 4-[4-(2-thienyl)butylamino]acetate
1273	856	2-Ethoxyethyl 4-[7-(3-bromophenyl)hept-6-enylamino]hydrocinnamate
1274	856	2-Methoxyethyl 4-[4-(4-benzyloxyphenyl)tetradecylamino]cinnamate
1275	856	2-Ethoxyethyl 4-[3-(4-chlorophenyl)propylamino]propiolate
1276	857	Methyl 4-(11-phenylundecylamino)phenylacetate
1277	857	Methyl 4-[6-(2-pyridyl)hex-5-enylamino)hydrocinnamate
1278	857	Methyl 4-[13-(4-chlorophenyl)tridecylamino]cinnamate
1279	858	1-Methoxycarbonylpropyl 4-[8-(4-cholorophenyl)-7-methyloct-5-ynylamino]benzoate
1280	858	1-Ethoxycarbonylethyl 4-(13-phenyltridec-8-ynylamino)benzoate
1281	858	1-Ethoxycarbonylpropyl 4-[(2-propyl-4-imidazolyl)methylamino]-phenylacetate
1282	858	1-Methoxycarbonylpropyl 4-[3-(4-chlorophenyl)propylamino]hydrocinnamate

2107697

Tabelle XXIX (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Ester
1283	858	1-Ethoxycarbonylpropyl 4-[4-(2,5-dimethyl-3-thienyl)butylamino]-cinnamate
1284	858	1-Ethoxycarbonylpropyl 4-[2-(2-napthyl)ethylamino]propiolate
1285	858	1-Methoxycarbonylethyl 4-{4-[3-(4-chlorphenyl)propylamino]-phenyl} butyrate
1286	859	1-Ethoxycarbonylethyl 4-(7-phenylhept-6-ynylamino)benzoate
1287	859	1-Ethoxycarbonylethyl 4-[18-(chlorophenyl)-17-methyloctadec-15-ynylamino]benzoate
1288	860	1-Carboxyethyl 4-[13-(2-furyl)tridec-11-ynynlamino]benzoate
1289	860	1-Carboxypropyl 4-[5-(4-chlorophenyl)pent-3-ynylamino]benzoate
1290	860	1-Carboxyethyl 4-[6(4-chlorophenyl)hex-5-enylamino]phenylacetate
1291	860	1-Carboxypropyl 4-[4-(2-benzyl-4-imidazolyl)methylamino]hydro-cinnamate
1292	860	1-Carboxyethyl 4-(10-phenyldecylamino)cinnamate
1293	860	1-Carboxybutyl 4-(6-phenylhex-4-enylamino)propiolate
1294	860	1-Carboxyethyl 4-{4-[5-(2-thienyl)pent-3-ynylamino]phenyl} butyr-ate
1295	861	4-Chlorophenyl 4-[4-(2-pyridylbut-3-ynylamino]benzoate
1296	861	4-Methylphenyl 4-[6-(1-imidazolyl)hexylamino]phenylacetate
1297	861	3-Pyridylmethyl 4-[10-(4-methoxyphenyl)dec-9-ynylamino]hydrocin-namate

210 791

Tabelle XXIX (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Ester
1298	861	4-Pyridyl 4-[2-(5-octyl-2-thienyl)ethylamino]cinnamate
1299	861	2-Pryidyl 4-[3-(4-fluorophenyl)prop-2-enylamino]propiolate
1300	862	O-[4-(9-Phenylnon-5-ynylamino)benzoyl]malic acid
1301	862	O-{4-[4-(2-Furyl)but-3-ynylamino]benzoyl} malic acid
1302	862	O-{4-[10-(5-Methyl-2-thienyl)dec-9-ynylamino]benzoyl} malic acid
1303	863	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-(4-phenylbut-3-ynylamino)benzoate
1304	863	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-[6-(4-chlorophenyl)hex-5-enylamino]-phenylacetate
1305	863	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-[6-(2-furyl)hexylamino]hydrocinnamate
1306	863	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-(1-methyl-3-phenylprop-2-enylamino)-cinnamate
1307	863	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-[13-(3,4-dichlorophenyl)tridec-12-ynylamino]propiolate
1308	863	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-[4-(2-phenylbutylamino)phenyl]butyrate

210 761

Tabelle XXX

Die folgenden Amide werden aus den Carbonsäuren der Tabelle XIII oder geeigneten Derivaten hievon, erhalten nach den Methoden der Beispiele 848 bis 852 , hergestellt.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Amide
1309	864	1-{4-[4-(4-Fluorophenyl)but-3-ynylamino]benzoyl} piperidine
1310	864	1-{4-[5-(2-Thienyl)pent-3-ynylamino]benzoyl} pyrrolidine
1311	865	Ethyl 4-(7-phenylhept-3-ynylamino)hippurate
1312	865	Ethyl 4-[4-(2-pyridyl)but-3-ynylamino]hippurate
1313	866	N-{4-[13-(2-Furyl)tridec-11-ynylamino]benzoyl} glycine
1314	866	N-{4-[7-(5-Ethyl-2-furyl)hept-6-ynylamino]benzoyl} glycine
1315	867	4-[17-(4-Chlorophenyl)heptadec-16-ynylamino]-N-(phenylsulfonyl)-benzamide
1316	867	4-[13-(2-Furyl)tridec-11-ynylamino]-N-(phenylsulfonyl)benzamide
1317	868	4-[5-(4-Chlorophenyl)pent-3-ynylamino]-N-(methylsulfonyl)benz-amide
1318	868	4-[4-(2-Pyridy)but-3-ynylamino]-N-(methylsulfonyl)benzamide
1319	869	N-{4-[8-(3-Methylphenyl)oct-7-ynylamino]benzoyl} alanine
1320	869	N-{4-[5-(2-Thienyl)pent-3-ynylamino]benzoyl} alanine
1321	870	N-{4-[9-(4-Chlorophenyl)non-8-ynylamino]benzoyl} benzamide
1322	870	N-{4-[5-(2-Thienyl)pent-3-ynylamino]benzoyl} benzamide
1323	871	N-{4-[7-(4-Methoxyphenyl)hept-6-ynylamino]benzoyl} piperidine
1324	871	N-{4-[8-(2-Furyl)oct-7-ynylamino]benzoyl} pyrrolidine

2 710 791

Tabelle XXX (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Amide
1325	872	N-(2,3-Dihydroxypropyl)octadex-7-ynylamino]benzamide
1326	872	N-(2,3-Dihydroxypropyl)-4-[9-(2-pyridyl)non-5-ynylamino]benzamide

Tabelle XXXI

Die folgenden Acetophenone werden aus den Carbonsäuren gemäß Tabelle XIII oder geeigneten Derivaten hievon, erhalten nach den Methoden der Beispiele 848 bis 852, hergestellt.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)acetophenone
1327	873	Diethyl 4-[5-(2-thienyl)pent-3-ynylamino]benzoylmalonate
1328	874	tert-Butyl ethyl 4-[4-(2-pyridyl)but-3-ynylamino]benzoylmalonate
1329	875	Ethyl 2-{4-[13-(2-furyl)tridec-11-ynylamino]benzoyl}acetoacetate
1330	876	Ethyl 4-[17-(4-chloropenyl)heptadec-16-ynylamino]benzoylacetate
1331	877	4-[8-(3-Methylphenyl)oct-7-ynylamino]benzoacetic acid
1332	878	4'-[7-(4-Methoxyphenyl)hept-6-ynylamino]-2-(methylsulfinyl)-acetophenone
1333	879	4'-[5-(2-Thienyl)pent-3-ynylamino]-2-(phenylsulfinyl)acetophenone
1334	880	4'-[9-(4-Chlorophenyl)non-8-ynylamino]-2-(phenylsulfinyl)acetophenone
1335	881	3-{4-[8-(2-Furyl)oct-7-ynylamino]benzoyl}-2,4-pentanedione
1336	882	Methyl 3-{4-[9-(2-pyridyl)non-5-ynylamino]benzoyl}propionate
1337	883	3-{4-[9-(2-Pyridyl)non-5-ynylamino]benzoyl}propionic acid

Beispiel 1338: 3-Fluor-4-methylacetanilid

Zu einer Lösung von 22,1 g 3-Fluor-4-methylanilin in 200 ml Ethylether werden 19,5 ml (21,1 g) Essigsäureanhydrid so rasch zugegeben, daß ein milder Rückfluß aufrechterhalten wird. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung weitere 15 min lang gerührt und dann 1 h lang zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird dann konzentriert und beim Abkühlen wird ein Feststoff erhalten. Umkristallisieren aus Chloroform/Hexan ergibt 3-Fluor-4-methylacetanilid als weißen Feststoff.

Beispiel 1339: 4-Acetamido-2-fluorbenzoesäure

10,0 g festes 3-Fluor-4-methylacetanilid werden langsam zu einer Lösung von 29,4 g Kaliumpermangat und 20,4 g Magnesiumsulfat in 1,0 l Wasser bei 65° C zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch 6 h lang am Rückfluß erhitzt, abgekühlt und über Nacht stehengelassen. Dann werden 29,0 g festes Natriumcarbonat zugefügt, das Reaktionsgemisch wird 15 min gerührt und filtriert. Das farblose Filtrat wird mit 40 ml konz.Salzsäure angesäuert und gekühlt. Filtrieren ergibt einen weißen Feststoff. Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser führt zu 4-Acetamido-2-fluorbenzoesäure.

Beispiel 1340: Ethyl-4-amino-2-fluorbenzoat

Eine Lösung von 10,0 g 4-Acetamido-2-fluorbenzoesäure, 100 ml Ethylalkohol und 2,0 ml Bortrifluoridetherat wird 22 h lang am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird langsam durch Destillation entfernt, während eine gleichgroße Menge an frischem Ethylalkohol zugesetzt wird. Nach Abtrennen von 200 ml Lösungsmittel wird der Rest unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, mit gesättigtem wässerigem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel dann unter Erhalt eines Feststoffes verdampft. Umkristallisieren des Feststoffes aus Ethanol/Hexan ergibt das Ethyl-4-amino-2-fluorbenzoat.

Beispiel 1341: Ethyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat
Ein Gemisch aus 2,6 g Ethyl-4-amino-2-fluorbenzoat, 4,5 g Hexadecylbromid, 2,0 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 20 ml Hexamethylphosphoramid wird 22 h lang auf 130° C erhitzt. Das Gemisch wird abgekühlt, mit 200 ml Wasser verdünnt und 2 mal mit Ethylether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Äther verdampft Der Rückstand ergibt beim Umkristallisieren aus Hexan Ethyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat als weißen Feststoff.

Beispiel 1342: Methyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat
Ein Gemisch aus 8,3 g Methyl-4-amino-2-fluorbenzoat, 15,0 g Hexadecylbromid, 6,8 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 50 ml Hexamethylphosphoramid wird 20 h lang auf 135° C erhitzt. Nach Abkühlen, Verdünnen mit Wasser und Extrahieren mit Ether wird der orangefarbene Etherextrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergibt einen weißlichen Feststoff Umkristallisieren dieses Materials aus Hexan führt zu Methyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat.

Beispiel 1343: 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoesäure
Ein Gemisch aus 3,5 g Methyl-2-fluor-hexadecylaminobenzoat, 40 ml Ethanol, 60 ml Wasser und 3,8 g Kaliumhydroxid wird auf einem Dampfbad 14 h lang erhitzt. Die heiße Lösung wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und filtriert. Der farblose Rückstand wird aus Chloroform/Hexan umkristallisiert und ergibt 2-Fluor-4-hexadecylaminobenzoesäure als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1344: Natrium-2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat
Ein Gemisch aus 3,62 g 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoesäure und 25 ml Ethanol/Wasser (9 : 1) mit einem Gehalt an 0,40 g Natriumhydroxid wird 4 h lang gerührt. Das Gemisch wird filtriert und der Rückstand mit 10 ml

Ethanol/Wasser (9 : 1) gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 24 h lang getrocknet, und ergibt Natrium-2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1345 : Ethyl-4-amino-3-fluorbenzoat

Eine Lösung von 15,0 g 4-Amino-3-fluorbenzoesäure, 150 ml wasserfreiem Ethylalkohol und 5 ml Bortrifluoridetherat wird 20 h lang zum Rückfluß erhitzt. Der Hauptteil des Lösungsmittels wird entfernt und 200 ml Wasser werden zugesetzt und das Gemisch wird mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird mit einer wässerigen Lösung von Natriumbicarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Es wird ein weißlicher Feststoff erhalten, der beim Umkristallisieren aus Ethanol/Hexan Ethyl-4-amino-3-fluorbenzoat als einen weißen Feststoff ergibt.

Beispiel 1346: Ethyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat

Ein Gemisch aus 4,0 g Ethyl-4-amino-3-fluorbenzoat, 6,66 g Hexadecylbromid und 3,0 g Kaliumcarbonat in 25 ml Hexamethylphosphoramid wird 20 h lang bei 150° C gerührt. Das Gemisch wird gekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und der Ether wird verdampft. Der Rückstand wird aus Hexan umkristallisiert und ergibt Ethyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1347: 3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoesäure

Eine Lösung von 3,8 g Kaliumhydroxid in 15 ml Wasser wird zu einem Gemisch aus 3,5 g Ethyl-3-fluor-4-hexadecylaminobenzoat, 30 ml Wasser und 30 ml Ethanol zugesetzt. Beim Erhitzen wird eine klare Lösung gebildet. Nach 20 h wird die heiße Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert und abgekühlt. Der Niederschlag wird gesammelt und aus Ethanol und hierauf aus Chloroform umkristallisiert und ergibt 3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoesäure als einen farblosen Feststoff.

Beispiel 1348: Ethyl-2-fluor-4-(octylamino)benzoat
Ein Gemisch aus 33 g Ethyl-4-amino-2-fluorbenzoat, 44 ml 1-Bromoctan und 0,50 g Kupferpulver wird 19 h lang am Dampfbad erhitzt. Das Gemisch wird abgekühlt, mit Ethanol verdünnt, filtriert und der Feststoff wird mit kaltem Ethanol und mit Wasser gewaschen und ergibt dunkle Kristalle. Das Filtrat wird 10N Kaliumhydroxid neutralisiert, gekühlt und filtriert und der Feststoff wird mit Wasser und mit Ethanol unter Erhalt dunkler Kristalle gewaschen. Die beiden Kristallmengen werden vereint und aus Ethanol umkristallisiert und ergeben Ethyl-2-fluor-4-(octylamino)benzoat als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1349: Ethyl-3-fluor-4-(tetradecylamino)benzoat
Zu einer Lösung von 16,5 g Ethyl-3-fluorbenzoat in 150 ml trockenem N,N-Dimethylformamid werden 4,12 g Natriumhydrid (56 %ig in Öl) und 27,7 g 1-Bromtetradecan zugesetzt. Das Gemisch wird auf einem Dampfbad bis zur Wasserstoffentwicklung erhitzt und dann kurz abgekühlt, um die Reaktion unter Kontrolle zu halten. Sobald das Natriumhydrid reagiert hat, wird das Gemisch auf einem Dampfbad unter Stickstoff 6 h lang erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt, filtriert und der Feststoff mit Ethanol und mit Wasser gewaschen und ergibt Ethyl-3-fluor-4-(tetradecylamino)benzoat.

Beispiel 1350: Ethyl-4-(p-chlorbenzylamino)-2-fluorbenzoat
17 g Ethyl-4-amino-2-fluorbenzoat, 14 g 4-Chlorbenzaldehyd und 100 ml abs. Alkohol werden auf einem Dampfbad 10 min lang erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch filtriert. Der Rückstand wird getrocknet und dann in 200 ml warmem Ethanol gelöst. 4 g Natriumborhydrid werden portionsweise unter Rühren zugesetzt. Das Gemisch wird dann unter Rühren 23 h lang zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt, zu Eiswasser zugesetzt und filtriert und ergibt Ethyl-4-(p-chlorbenzylamino)-2-fluorbenzoat als einen Feststoff.

Beispiel 1351: Ethyl-3-fluor-4-(hexadecanoylamino)benzoat
Eine Lösung von 20 g Hexadecanoylchlorid in 100 ml Methylenchlorid wird langsam unter Rühren zu einer Lösung von 20 g Ethyl-4-amino-3-fluorbenzoat in 100 ml Methylenchlorid zugesetzt. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat wird mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel wird verdampft. Der Rückstand wird aus Acetonitril kristallisiert und führt zu Ethyl-3-fluor-4-(hexadecanoylamino)benzoat.

Beispiel 1352: Ethyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat
Eine Lösung von 5 g Ethyl-3-fluor-4-(hexadecanoylamino)benzoat in 50 ml Tetrahydrofuran wird langsam unter Rühren zu 13 ml 1M Boran in Tetrahydrofuran zugesetzt. Die erhaltene Lösung wird dann in 50 ml 10%ige wässerige Salzsäure eingegossen und das entstandene Gemisch wird filtriert. Der Rückstand wird aus Acetonitril kristallisiert und ergibt Ethyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat als weiße Kristalle.

Beispiel 1353: 4-Amino-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure
Ein Gemisch aus 10,0 g 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzoesäure und 400 ml Nitromethan wird mit wasserfreiem Ammoniak bei Raumtemperatur gesättigt und dann in einem Bombenrohr 20 h lang auf 100° C erhitzt. Die erhaltene Lösung wird eingedampft und der Rückstand aus Chloroform/Hexan umkristallisiert und ergibt 4-Amino-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesäure in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 1354: 4,14-Pentadecadienyl-methansulfonat
Zu einer Lösung von 15,0 g 4,14-Pentadecadien-1-ol und 14 ml Triethylamin in 320 ml trockenem Methylenchlorid bei -8° C werden 5,73 ml Methansulfonylchlorid tropfenweise zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 min lang bei -10° C gerührt und dann mit Methylenchlorid verdünnt und mit 250 ml Eiswasser und anschließend mit 200 ml kalter 10 %iger Salzsäure extrahiert.

Anschließend wird mit 200 ml kalter gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 200 ml kalter Salzlösung extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei 4,14-Pentadecadien-1-yl-methansulfonat als klares Öl zurückbleibt.

Beispiel 1355: Ethyl-2-fluor-4-[(4,14-pentadecadienyl)-amino]benzoat

Eine Lösung von 28,2 g 4,14-Pentadecadien-1-yl-methansulfonat, hergestellt gemäß vorstehendem Beispiel 1354, und 19,8 g Ethyl-p-aminobenzoat in Hexamethylphosphoramid wird 20 h lang auf 120° C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml Ethanol/Wasser (1 : 1) verdünnt und abgekühlt. Es wird mehr Ethanol zugesetzt, das Gemisch wird filtriert und der feste Rückstand aus Ethanol umkristallisiert, worauf man 2-Fluor-4-[(4,14-pentadecadienyl)amino]benzoat in Form eines weißen Feststoffes erhält.

Tabelle XXXII

Die folgenden Benzoesäuren werden aus den entsprechenden Ethylestern nach dem Hydrolyseverfahren von Beispiel 1343 erhalten. Die erforderlichen Ester werden durch Umsetzung des entsprechenden Alkylhalogenids oder Mesylats mit dem entsprechenden ringsubstituierten Ethyl-4-aminobenzoat nach den Methoden der Beispiele 1341 und 1355 erhalten.

Beispiel Nr.	Verbindung
1356	3,5-Difluoro-4-(hexadecylamino)benzoic acid
1357	4-(Hexadecylamino)-2,3,5-trifluorobenzoic acid
1358	4-(Hexadecylamino)-2,3,5,6-tetrafluorobenzoic acid
1359	4-(Hexadecylamino)-2-methylbenzoic acid
1360	2-Chloro-4-(tetradecylamino)benzoic acid
1361	3,5-Dibromo-4-(undecylamino)benzoic acid
1362	3-Fluoro-4-(octadecylamino)benzoic acid
1363	2-Fluoro-4-(1-methylpentadecylamino)benzoic acid
1364	3-Bromo-4-(1-ethyltetradecylamino)benzoic acid

1365 2-Methoxy-4-(6-methylhexadecylamino)benzoic acid

1366 2-Fluoro-4-(14-methylpentadecylamino)benzoic acid

1367 3,5-Diiodo-4-15-methylhexadecylamino)benzoic acid

1368 3-Chloro-4-(3,7,11-trimethyldodecylamino)-benzoic acid

1369 2-Methoxy-4-(3,7,11-trimethyldodecylamino)-benzoic acid

1370 2-Fluoro-4-(13,13-dimethyltetradecylamino)-benzoic acid

1371 3,5-Dimethyl-4-(15,15-dimethylhexadecrylamino)benzoic acid

1372 2-Hydrozy-4-(10-undecenylamino)benzoic acid

1373 3-Methyl-4-(4-hexadecenylamino)benzoic acid

1374 2-Fluoro-4-(2,6,10-trimethyl-11-dodecenylamino)benzoic acid

1375 3,5-Difluoro-4-(9-octadecenylamino)benzoic acid

1376 3-Nitro-4-(3,7-dimethyl-6-octenylamino)benzoic acid

1377 3,5-Dichloro-4-(1-methyl-6-heptenylamino)-benzoic acid

1378 3-Fluoro-4-(4,14-pentadecadienylamino)benzoic acid

1379 2-Fluoro-4-(3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrienylamino)benzoic acid

1380 2,6-Difluro-4-(11-hexadecynylamino)benzoic acid

1381 3,5-Dibromo-4-(6-methyl-6-hepten-2-ynylamino)benzoic acid

1382 2-Methyl-4-[3-(1,3-dimethylcyclohexyl-2-propyl)amino]benzoic acid

1383 2-Methoxy-4-(13-cyclopentyltridecylamino)-benzoic acid

1384	2-Fluoro-4-(11-cyclohexylundecylamino)benzoic acid
1385	3-Fluoro-4-cyclotetradecylaminobenzoic acid
1386	2-Chloro-4-[4-(1-cyclohexenyl)butylamino]-benzoic acid
1387	2,6-Difluoro-4-[4-cyclohexyl-2-butenyl)-amino]benzoic acid
1388	2-Fluoro-4-(11-phenylundecylamino)benzoic acid
1389	3-Fluoro-4-(4-chlorobenzylmamino)benboic acid
1390	2-Methyl-4-[2-(4-fluorophenyl)ethylamino]-benzoic acid
1391	2-Acetoxy-4-(4-decyloxybenzylamino)benzoic acid
1392	3-Fluoro-4-(4-methylbenzylamino)benzoic acid
1393	3-Methyl-4-[6-(2-furyl)hexylamino]benzoic acid
1394	3-Bromo-4-[3-(2,4-cichlorophenyl)propyl-amino]benzoic acid
1395	2-Fluoro-4-[3-(4-benzylosyphenyl)propyl-amino]benzoic acid
1396	3-Fluoro-4-[2-(1-napthyl)ethylamino]ben-zoic acid
1397	2,5-Difluoro-4-(hexydecylamino)benzoic acid
1398	2-Fluoro-4-(tetradecylamino)benzoic acid
1399	3-Fluoro-4-(undec-10-enylamino)benzoic acid

Beispiel 1400 : 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzaldehyd

11,8 g 2-Fluor-4-aminobenzonitril und 15,3 g 1-Bromhexadecan werden in 200 ml Hexamethylphosphoramid gelöst und unter einer Stickstoffatmosphäre in einem auf 120° C gehaltenen Ölbad 22 h lang erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und stufenweise mit Wasser versetzt. Das Gemisch wird dann in einem Eisbad abgekühlt und filtriert. Der Feststoff wird gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Feststoff wird aus Ether/Hexan umkristallisiert und ergibt 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzonitril als einen hellgelben Feststoff.

54 ml Diisobutylaluminiumhydrid (25 %ige Lösung in Toluol) werden unter Rühren zu einer Lösung des 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzonitrils unter einer Stickstoffatmosphäre zugesetzt. Die Temperatur steigt während der 30 min dauernden Zugabe auf 40° C an. Das Reaktionsgemisch wird dann 1 h lang gerührt. Eine Lösung von 50 ml Methanol in Toluol (1 : 1) wird innerhalb von 30 min zugesetzt und das Gemisch wird in heftig gerührte eiskalte Schwefelsäure eingegossen (500 ml, 5 %ig). Nach 10 min werden 30 g Diatomeenerde zugesetzt, das Gemisch wird filtriert und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässerige Lösung wird 2 mal mit 100 ml Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit wässerigem Natriumbicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, mit Kohle entfärbt, filtriert und im Vakuum eingedampft und ergeben einen hellgelben kristallinen Feststoff. Umkristallisieren aus Hexan führt zu 2-Fluor-4-(hexadecylamino)-benzaldehyd als weißer Feststoff.

Beispiel 1401 : 3-Fluor-4-(hexadecylamino)acetophenon

87,6 g 3-Fluor-4-aminoacetophenon werden mit 198 g 1-Bromhexadecan in 300 ml trockenem Hexamethylphosphoramid, das 90 g Kaliumcarbonat enthält, 16 h lang auf 100° C erhitzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, zur Abtrennung von Feststoffen filtriert und das Filtrat wird mit 20 ml kaltem Wasser verdünnt. Die erhaltene bernsteinfarbene Lösung wird aufgefangen und mit Wasser gewaschen. Umkristallisieren des Feststoffes aus Ethanol und anschließend aus Dichlormethan ergibt 3-Fluor-4-(hexadecylamino)acetophenon.

Beispiel 1402: 2-[2-Fluor-4-(hexadecylamino)phenyl]-1,3-dioxolan.

1,7 g 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzaldehyd werden in 20 ml Toluol gelöst und 2,5 ml Ethylenglykol und 10 mg p-Toluolsulfonsäure werden zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 16 h lang am Rückfluß erhitzt, während das Wasser unter Anwendung einer Dean-Stark-Falle abgenommen wird. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 70 ml Toluol verdünnt und mit wässeriger Natriumbicarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, mit Kohle entfärbt und durch wasserfreies Magnesiumsilikat filtriert. Nach Abtrennen des Lösungsmittels in Vakuum erhält man einen hellgelben Feststoff, der aus Hexan umkristallisiert wird und 2-[2-Fluor-4-(hexadecylamino)phenyl]-1,3-dioxolan ergibt.

Beispiel 1403: 3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl-chlorid-hydrochlorid

Eine kalte Lösung von 25 g 3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoesäure in 500 ml Dimethoxyethan/Methylenchlorid (4 : 1) wird hergestellt und trockenes Salzsäuregas durch die Lösung perlen gelassen, bis kein weiterer Niederschlag mehr gebildet wird. Die Lösung wird mit 25 ml Thionylchlorid behandelt und am Rückfluß gekocht bis der gesamte Niederschlag sich aufgelöst hat. Die Lösungsmittel werden entfernt und hinterlassen 3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoylchlorid-Hydrochlorid als orangefarbene , halbkristalline Masse.

Beispiel 1404: N-Trifluoracetyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoylchlorid

Eine gerührte, eiskalte Suspension von 9 g 3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoesäure, 100 ml Dimethoxyethan und 16 ml Pyridin wird mit 18 ml Trifluoressigsäureanhydrid bei 0° C behandelt. Die Lösung wird 30 min lang bei 0° C gerührt, dann bei Raumtemperatur und hierauf mit 300 ml Ether und 100 g Eis verdünnt. Nach 15 min langem heftigem Rühren werden die Phasen getrennt, die Etherlösung wird mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem weißen amorphen Feststoff eingedampft.

Zu einer Lösung von 9,2 g des erhaltenen Feststoffes in 30 ml Methylenchlorid und 0,5 ml Dimethylformamid werden 5,7 ml Thionylchlorid zugesetzt. Nach 20 stündigem Rückflußkochen werden die Lösungsmittel verdampft und ergeben N-Trifluoracetyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoylchlorid als ein hellgelbes, mobiles Öl.

Beispiel 1405: N-Carbobenzyloxy-2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoylchlorid

Zu 15 g 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoesäure in 200 ml warmem Chloroform wird eine Lösung von 15 g Natriumcarbonat in 150 ml Wasser zugesetzt. Zu der heftig gerührten Lösung werden 10 g Carbobenzyloxychlorid zugesetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei 70° C werden die Phasen getrennt, 3 mal mit 1N-Salzsäure gewaschen, getrocknet und zu einem Öl eingedampft. Das Öl wird in 300 ml Toluol gelöst, mit 15 ml Thionylchlorid behandelt und die Lösung wird 5 h lang am Rückfluß erhitzt. Die Lösungsmittel werden verdampft und der Rückstand wird 3 mal in Toluol gelöst, dazwischen jeweils eingedampft und ergibt schließlich N-Carbobenzyloxy-2-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoylchlorid als viskoses orangefarbenes Öl.

Beispiel 1406: 4-(N-tert.Butyloxycarbonyl-N-hexadecylamino)-3-fluorbenzoylimidazol

Eine Lösung von 10 g 3-Fluor-4-(hexadecylamino)-benzoesäure in 100 ml Dioxan wird mit 4,0 g tert.Butylazidoformiat und 100 ml Pyridin behandelt. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die geschützte Aminosäure aus der Lösung durch Zugabe von 150 ml Wasser gefällt. Der Feststoff wird gewonnen, gründlich getrocknet und in 200 ml eines Gemisches aus Methylenchlorid/Dimethoxyethan/Pyridin (1 : 4 : 1) gelöst. Zu dieser Lösung werden 5,4 g 1,1-Carbonyldiimidazol zugesetzt. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und die Lösungsmittel werden verdampft, worauf 4-(N-tert.Butyloxycarbonyl-N-hexadecylamino)-3-fluorbenzoylimidazol als orangefarbenes Öl erhalten wird.

Beispiel 1407: 2,3-Dihydroxypropyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat

Eine Lösung von 7,34 g 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoesäure, 4,80 g 25%igem wässerigem Natriumhydroxid und 12,6 g 3-Jod-1,2-propandiol in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt, mit 100 ml Ether verdünnt und 5 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser behandelt und mit Ether extrahiert. Die getrockneten Extrakte werden eingedampft und ergeben 2,3-Dihydroxypropyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat.

Beispiel 1408: Methyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat

Eine Lösung von 7,20 g 3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoesäure in 25 ml Hexamethylphosphoramid wird zu einer gerührten Lösung von 0,80 g Natriumhydrid (57 %ig in Mineralöl) und 25 ml Hexamethylphosphoramid zugesetzt. Die nach 1 h sich bildende Lösung wird mit 11 g Methyljodid behandelt und wird dann 18 h lang bei 25° C gerührt. Durch Verdünnen mit Wasser und anschließendes Filtrieren wird ein weißer Feststoff erhalten, der aus Ethanol kristallisiert wird und Methyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat in Form eines weißen Feststoffes ergibt.

Beispiel 1409: 3-Hydroxypropyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat

Ein Gemisch aus 2,25 g Methyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoat, 280 mg 1,3-Propandiol und 1,37 g p-Toluolsulfonsäure wird 18 h lang auf 180° C erhitzt und dann zwischen Ether und 3 %iger wässeriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die Etherphase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft und führt zu 3-Hydroxypropyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat.

Beispiel 1410: 2-Ethanoxyethyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoat

Eine Lösung von 11,8 g 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoesäure , 1,0 g 2-Ethoxyethanol und 5,35 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Toluol wird 48 h lang unter Rückfluß gerührt.

Die Lösung wird mit weiteren 5,35 ml Bortrifluoridetherat behandelt und das Rückflußkochen wird 120 h lang fortgeführt. Durch Verdünnen mit Wasser und Methylenchlorid und anschließendes Filtrieren wird 2-Ethoxyethyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

Beispiel 1411: Methyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat

Eine Lösung von 50,5 g 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoesäure und 34,4 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Methanol wird 44 h lang am Rückfluß gerührt, abkühlen gelassen und in 1,20 l eiskalte 5 %ige wässerige Natriumcarbonatlösung eingegossen. Der weiße Feststoff wird durch Filtrieren abgetrennt und aus Benzol/Ethanol umkristallisiert und ergibt Ethyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat.

Beispiel 1412: 1-(Methoxycarbonyl)propyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat

Zu einer Lösung von 10,0 g 3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoylchlorid-Hydrochlorid in 200 ml Methylenchlorid wird tropfenweise eine Lösung von 3 g Methyl-2-hydroxybutyrat und 5 g Triehtylamin in 100 ml Ether zugesetzt. Nach 17-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Niederschlag gewonnen und mit mehreren Teilen Ether gewaschen. Die Etherlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergibt 1-(Methoxycarbonyl)-propyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 1413: 1-(Ethoxycarbonyl)ethyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat

Zu einem warmem Gemisch aus 7 g Natrium-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat in 100 ml Ethanol werden 4,7 g Ethyl-2-tosyloxypropionat zugesetzt. Nach 17-stündigem Rückflußkochen wird die abgekühlte Lösung mit einem gleichen Volumen an Wasser verdünnt und der erhaltene Niederschlag filtriert. Nach dem Waschen mit kaltem Ethanol und Trocknen wird das Produkt aus Acetonitril kristallisiert und ergibt 1-(Ethoxycarbonyl)-ethyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoat in Form farbloser Kristalle.

Beispiel 1414: 1-Carboxyethyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoat

Ein 10,0 g 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoesäure, 3,3 g Milchsäure, 500 mg Toluolsulfonsäure und 500 ml Toluol enthaltender Kolben wird mit einem Soxhlet-Extraktor versehen, der mit aktiviertem 4A-Linde-Molekularsieb befüllt ist. Die Lösung wird 24 h lang am Rückfluß gehalten, innerhalb welcher Zeit der Soxhlet-Extraktor noch 2 mal mit frischem Molekularsieb befüllt wird. Die heiße Lösung wird filtriert und abkühlen gelassen, worauf 1-Carboxyethyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoat in Form weißlicher Kristalle ausgeschieden wird.

Beispiel 1415: Diethyl-O-[2-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoyl]tartrat

Ein Gemisch aus 2-Fluor-N-trifluoracetyl-4-(hexadecylamino)-benzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 100 ml warmem Ether wird mit 2,5 g Diethyltartrat behandelt und 24 h zum Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird filtriert, der Rückstand wird mit heißem Ether gewaschen und die Lösung wird eingedampft. Nach der Behandlung mit wässerig/methanolischem Kaliumcarbonat wird das Produkt durch Ansäuern ausgefällt, filtriert und getrocknet. Umkristallisieren aus Aceton ergibt das Diethyl-O-[2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]tartrat als weißer kristalliner Feststoff.

Beispiel 1416: O-[3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl-apfelsäure

Eine warme Lösung von N-Carbobenzyloxy-3-fluor-4-(hexadecyl-amino)benzoylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether wird mit 2 g Apfelsäure behandelt. Es bildet sich sofort ein Niederschlag, doch das Gemisch wird 1 h lang am Rückfluß gekocht und noch heiß filtriert. Der Feststoff wird wiederholt mit heißem Ether gewaschen, dann wird der Ether eingedampft und ergibt einen weißen Feststoff.

Das Produkt wird in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und über 600 mg 10 %igem Pd (C) bei etwa 0,4 bar bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäure umkristallisiert und ergibt O-[3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]apfelsäure.

Beispiel 1417: 2-(Ethoxycarbonyl)vinyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat

Zu einem 4,3 g 1-[3-Fluor-4-(N-tert.butyloxycarbonyl-N-hexadecylamino)benzoyl]imidazol und 50 ml 5N -Natriumhydroxid enthaltenden Gemisch werden 3 g Ethyl-2-formylacetat zugesetzt. Die Lösung wird 24 h lang kräftig gerührt. Die Phasen werden getrennt und die Chloroformlösung wird 1 mal mit 50 ml 1N-Natriumhydroxid gewaschen. Das Lösungsmittel wird verdampft und der Rückstand 30 min lang in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure auf 40° C erhitzt. Das Lösungsmittel wird wiederum verdampft und das Öl aus Aceton kristallisiert, wobei hellgelbe Kristalle von 2-(Ethoxycarbonyl)vinyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat erhalten werden.

Tabelle XXXIII

Die nachstehenden Benzoate werden aus den entsprechenden Halogeniden, Sulfonatestern oder Hydroxyverbindungen nach den Methoden der Beispiele 1407 bis 1417 hergestellt, wie dies in der Tabelle angegeben ist. Die erforderlichen Carbonsäuren, Carboxylatsalze, Carboxylester, N-geschützten Carbonylchloride oder N-geschützten Carbonylimidazole werden nach den Methoden der Beispiele 1341 bis 1355 und 1403 bis 1406 erhalten.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1418	1409	Isopropyl 3-fluoro-4-(hexadecylamino)benzoate
1419	1412	2-Dimethylaminoethyl 2,5-difluoro-4-(undecylamino)benzoate
1420	1407	Allyl 3-chloro-4-(14-methylpentadecylamino)benzoate
1421	1408	2,3-Epoxypropoxy 3-methoxy-4-(10-undecenylamino)benzoate
1422	1407	4-Hydroxybutyl 2,6-difluoro-4-(4-hexadecenylamino)benzoate
1423	1410	4-Chlorobenzyl 3-nitro-4-(4,14-pentadecadienylamino)benzoate
1424	1412	4-(tert-Butyl)phenyl 3,5-dimethyl-4-(11-phenylundecylamino)benzoate

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1425	1413	Tetrahydropyranyl 2-fluoro-4-(4-chlorobenzylamino)benzoate
1426	1412	3-Pyridyl 3,5-dichloro-4-(1-methyl-6-heptenylamino)benzoate
1427	1408	3-Pyridylmethyl 2-fluoro-4-(cinnamylamino)benzoate
1428	1415	3-O-[3-fluoro-4-(11-cyclohexylundecylamino)benzoyl]glyceric acid
1429	1416	2,6-Dichlorophenyl 3,5-difluoro-4-[6-(2-furyl)hexylamino]benzoate
1430	1412	5-Carboxy-3-pyridyl 2-methoxy-4-(3,7,11-trimethyldodecylamino)benzoate
1431	1414	Carboxymethyl 2-fluoro-4-[2-(1-naphthyl)ethylamino]benzoate
1432	1417	2-Carboethoxy vinyl 3-fluoro-4-(9-octadecenylamino)benzoate
1433	1411	Methyl 2,4 6-trifluoro-4-(1-methyl-6-heptenylamino)benzoate
1434	1415	2,6-Dimethyl-3-pyridyl 3,6-dimethyl-4-[3-(4-benzyloxyphenyl)-propylamino]benzoate

Beispiel 1435: 3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoylpiperidin
Zu einer gekühlten Lösung von 35 ml Piperidin, 2,5 ml Triethylamin und 0,6 g Dimethylaminopyridin in 100 ml Diethylether werden innerhalb 1/2 h eine Lösung von 8,3 g 3-Fluor-4-hexadecylamino-benzoylchlorid-Hydrochlorid in 50 ml Ether zugesetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h lang auf dieser Temperatur gehalten. Die Lösung wird weitere 2 h lang auf Rückflußtemperatur erhitzt, wonach die Umsetzung vollständig ist. Die Lösung wird abgekühlt und 2 mal mit Wasser extrahiert und getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgetrennt und der Feststoff wird aus Diethylether umkristallisiert und ergibt 3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoylpiperidin.

Beispiel 1436: Ethyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)hippurat
Zu einer Lösung von 18,0 g 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoesäure in einem Gemisch aus Dioxan und Methylenchlorid wird 10 min lang gasförmiger Chlorwasserstoff zugesetzt. Die Aufschlämmung wird gekühlt und 18 ml Thionylchlorid werden zugefügt. Die Aufschlämmung wird 2 h lang zum Rückfluß erhitzt und dann unter Vakuum konzentriert, wobei 3 mal mit Dioxan verdünnt wird. Die erhaltene bernsteinfarbene Lösung wird mit 100 ml Dioxan verdünnt und diese Lösung wird zu frisch hergestelltem Ethylglycinat in 300 ml Methylenchlorid zugesetzt, das 1 g Dimethylaminopyridin und 10 ml Triethylamin enthält. Nach 16 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch 2 h lang zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt und filtriert. Die Mutterlauge wird mit Wasser und 10 %iger Salzsäure extrahiert. Die Lösung wird getrocknet und im Vakuum zu einer bernsteinfarbenen Flüssigkeit konzentriert. Eine Probe wird an Kieselsäure absorbiert und mit Ether extrahiert. Durch Eindampfen des Eluats erhält man einen Feststoff, der aus Acetonitril umkristallisiert wird und Ethyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)-hippurat als weißen Feststoff ergibt.

Beispiel 1437: N-[2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]-glycin
Ein Gemisch aus 26,4 g Ethyl-N-[2-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoyl]-glycinat, 110 ml 1N-Natriumhydroxidlösung und 100 ml Ethanol werden bei Raumtemperatur 2 h lang gerührt und dann teilweise eingedampft. Die wässerige Lösung wird mit Diethylether gewaschen, mit 6N-Salzsäure angesäuert und filtriert. Der weiße Feststoff wird im Vakuum getrocknet und auf Aceton umkristallisiert, worauf man N-[2-Fluor-4-(hexadecylamino)-benzoyl]-glycin erhält.

Beispiel 1438 : 2-Fluor-4-(hexadecylamino)-N-(phenylsulfonyl)benzamid
Eine Lösung von 31,4 g Benzolsulfonamid in 250 ml trockenem Dimethylacetamid wird tropfenweise unter Rühren und Kühlen zu einer Suspension von 5,5 g Natriumhydrid in 100 ml trockenem Dimethylacetamid innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur zugesetzt.

Das Rühren wird 30 min lang fortgesetzt. Inzwischen wird ein Gemisch aus 36,2 g 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoesäure in 100 ml Methylenchlorid, 300 ml Dimethoxyethan und 40 ml Thionylchlorid 1 h und 15 min lang am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird eingedampft und zu dem erhaltenen öligen Rückstand wird mit einer einzigen Zugabe das zuvor hergestellte Gemisch aus Natriumbenzolsulfonamid in Dimethylacetamid zugesetzt. Das Gemisch wird 30 min lang ohne Kühlen gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird dann in 2 l Wasser und 250 ml gesättigte Natriumchloridlösung eingegossen. Das Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt und dann in Methylenchlorid gelöst. Das Gemisch wird durch Diatomeenerde filtriert und Salzlösung wird zum Brechen der Emulsion zugesetzt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Toluol kristallisiert und ergibt 2-Fluor-4-(hexadecylamino)-N-(phenylsulfonyl)benzamid.

Beispiel 1439: N-[3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]-methansulfonamid

Eine Lösung von 25,2 g 3-Fluor-4-(hexadecylamino)-benzoylchlorid-Hydrochlorid und 5,6 g Methansulfonamid in 250 ml Pyridin wird 2 h lang am Rückfluß erhitzt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Diethylether verteilt. Die wässerige Phase wird mit 1N-Salzsäure angesäuert und die organische Phase wird abgetrennt, über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Durch Umkristallisierer des restlichen weißen Feststoffes aus 60 %iger wässeriger Essigsäure und dann aus Methylenchlorid/Hexan , erhält man N-[3-Fluor-4-(hexadecylamino)-benzoyl]methansulfonamid als weißen Feststoff.

Beispiel 1440: N-[3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]-alanin

Eine Lösung von 4,75 g N-Trifluoracetyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 200 ml warmem Ether wird mit 1,55 g Alaninethylester behandelt und 24 h am Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird filtriert, der Rückstand wird mit heißem Ether gewaschen und die Lösung wird eingedampft.

Nach Behandlung mit wässerig/methanolischem Kaliumcarbonat wird das Produkt durch Ansäuern ausgefällt, filtriert und getrocknet. Umkristallisieren aus Aceton führt zu N-[3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]alanin in Form eines weißen kristallinen Feststoffes.

Beispiel 1441: N-[3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]-benzamid

1 g einer 50 %igen Öldispersion von Natriumhydrid wird durch Dekantieren mit Petrolether gewaschen, getrocknet und in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Zu diesem gerührten Gemisch wird eine Lösung von 2,42 g Benzamid in 5 ml Tetrahydrofuran in einem Anteil zugegeben. Es tritt eine anfängliche Wasserstoffentwicklung ein. Während des Rührens (30 min) verschwindet das Natriumhydroxid nach und nach und es bildet sich ein weißes milchiges trübes Gemisch aus. Innerhalb von 5 min wird eine Lösung von 0,9 g N-Trifluoracetyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoylchlorid in 3 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugesetzt. Das gesamte milchige Gemisch wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff 1 h lang gerührt. Das Gemisch wird dann in Wasser eingegossen und mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wird mit Wasser und Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Eindampfen des Lösungsmittels führt zu einem blaßgelben Feststoff. Der Feststoff wird aus Ether/Acetonitril (50 : 50) und dann aus Acetonitril umkristallisiert und ergibt N-[3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]benzamid.

Beispiel 1442: N-[2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]-piperidin

Zu einer warmen Lösung von N-Carbobenzoyloxy-[2-fluor-4-(hexadecylamino)]benzoylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether werden 1,2 g Piperidin zugesetzt. Es bildet sich sofort ein Niederschlag aus, doch wird das Gemisch 1 h lang am Rückfluß erhitzt und dann filtriert. Der Feststoff wird mehrere Male mit heißem Ether extrahiert und der Ether wird eingedampft und hinterläßt einen weißen Feststoff. Der Feststoff wird in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und über 600 mg 10 % Palladium auf Kohle bei etwa 0,4 bar bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäure umkristallisiert und ergibt N-[2-Fluor-4-(hexadecylamino)-benzoyl]piperidin als kristalline Masse.

Beispiel 1443 : N-(2,3-Dihydroxypropyl)-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzamid

Zu einem 4,3 g 1-{3-Fluor-4-[N-(tert.butyloxycarbonyl)hexadecylamino]benzoyl}imidazol, 50 ml Chloroform und 50 ml 5N-Natriumhydroxid enthaltenden Gemisch werden 1,1 g 3-Amino-1,2-propandiol zugesetzt. Die Lösung wird 25 h lang kräftig gerührt die Phasen werden getrennt und die Chloroformlösung wird 1 mal mit 50 ml 1N-Natriumhydroxid gewaschen. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand wird 30 min lang in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure auf 40° C erhitzt. Das Lösungsmittel wird wiederum eingedampft und das Öl wird aus Aceton kristallisiert und ergibt hellgelbe Kristalle von N-(2,3-Dihydroxypropyl)-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzamid.

Tabelle XXXIV

Die nachfolgenden Benzamide werden aus den entsprechenden Aminen oder Aminderivaten nach den in der Tabelle angegebenen Methoden hergestellt. Die erforderlichen Carboxylatester, N-geschützten Carbonylchloride oder N-geschützten Carbonylimidazole werden nach den Methoden gemäß den Beispielen 1403 bis 1406 und 1436 erhalten.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1444	1437	N-[2,5-Difluoro-4-(hexadecylamino)benzoyl]-2-methylalanine
1445	1438	3-Chloro-4-(hexadecylamino)-N-(methylsulfonyl)benzamide
1446	1438	2-Methyl-4-(hexadecylamino)-N-(p-tolylsulfonyl)benzamide
1447	1436	3-[3-Methyl-4-(hexadecylamino)-benzoyl]-4-carbethoxythiazolidine
1448	1437	3-[3-Methyl-4-(hexadecylamino) benzoyl]-4-carboxythiazolidine
1449	1440	N-[3-Methoxy-4-(hexadecylamino) benzoyl]2-aminoethanesulfonic acid

1450	1441	3-Methoxy-4-hexadecylamino-N-acetylbenzamide
1451	1441	3,5-Dichloro-4-(undecylamino)-N-(p-chlorobenozyl)benzamide
1452	1435	2-Methoxy-4-(tetradecylamino)-N-allylbenzamide
1453	1435	3,5-Dimethyl-4-(1-methylpentadecylamino)-N-propropargylbenzamide
1454	1443	3,5-Dibromo-4-[3-(4-fluorophenyl)propylamino]-N-(2,3-dihydroxypropyl)benzamide
1455	1442	1- 2-Methyl-4-[(11-cyclohexylundecyl)amino]benzoyl piperidine
1456	1443	2-Chloro-4-(1-isopropyl-1-methyl-2-heptynylamino)-N-(2,3-dihydroxypropyl)benzamide
1457	1439	3-Fluoro-4-(13,13-dimethyltetradecyl)amino-N-(methylsulfonyl)benzamide
1458	1438	3,5-Difluoro-4-(4,14-pentadecadienylamino)-N-(phenylsulfonyl)benzamide
1459	1439	3,5-Diiodo-4-(15,15-dimethylnexadecylaminc)-N-(methylsulfonyl)benzamide
1460	1437	N-[3-Nitro-4-(15-methylhexadecylamino)benzoyl]glycine
1461	1436	3-{2,3,5-Trifluoro-4-[3-(1,3-dimethylcyclohexyl)-2-propylamino]benzoyl-4}-carboethoxythiazolidine
1462	1435	1-[2-Methyl-4-(3,7,11-trimethyldodecylamino)benzoyl]piperidine
1463	1441	3-Methoxy-4-(6-methylhexadecylamino)-N-acetylbenzamide
1464	1443	3-Chloro-4-(3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrienylamino)-N-(3-hydroxypropyl)benzamide

1465	1442	1-[3-Bromo-4-(1-ethyltetradecyl amino)benzoyl]pyrrolidine
1466	1438	2-Acetoxy-4-(4-chlorobenzyl-amino)-N-(p-tolylsulfonyl)benz-amide
1467	1435	1-(2,6-Difluoro-4-benzylamino-benzoyl)piperidine
1468	1440	N-[3,5-Difluoro-4-(4-methylben-zylamino)benzoyl]-2-aminoethane sulfonic acid
1469	1435	1-[2-Fluoro-4-(2-thienylbutyl-amino)benzoyl]piperidine
1470	1435	1-[3-Fluoro-4-(p-fluorophen-ethylamino)benzoyl]piperidine

Beispiel 1471: Diethyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl-malonat

Ene Lösung von 26,6 g Diethylmalonat und 10 ml 1,2-Dimethoxy-ethan wird zu einer Lösung von 4,0 g Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugesetzt. Dann wird eine Lösung von 17,3 g 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoylchlorid-Hydro-chlorid in 1,2-Dimethoxyethan zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 4 1/2 h lang am Rückfluß erhitzt, gekühlt, auf Eis ge-gossen, angesäuert und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene konzentriert. Bei Zugabe einer kleinen Menge Ethanol zu dem Rückstand erhält man einen Feststoff, der abfiltriert und verworfen wird. Das Ethanolfiltrat wird konzentriert und der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert und ergibt Diethyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl-malonat.

Beispiel 1472: Tert.Butylethyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoyl-malonat

Eine Lösung von 28,0 g tert.Butylethylmalonat in 10 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 4,0 g Natrium-hydrid in 1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugesetzt. Hierauf wird eine Lösung von 17,3 g 3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl-chlorid-Hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan zugesetzt.

Das Reaktionsgemisch wird 5 h lang am Rückfluß erhitzt, abgekühlt , auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert.
Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird dann aus Ether umkristallisiert und ergibt tert.Butylethyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoylmalonat.

Beispiel 1473 : Ethyl-2-[2-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoyl]acetoacetat

Eine Lösung von 21,6 g Ethylacetat und 10 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 4,0 g Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugesetzt. Dann wird eine Lösung von 17,3 g 2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoylchlorid-Hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h lang am Rückfluß erhitzt, abgekühlt, auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene konzentriert. Umkristallisieren aus Ether führt zu Ethyl-2-[2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]-acetoacetat in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 1474: Ethyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl-acetat

Eine Lösung von 3,0 g tert.Butylethyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoylmalonat in 10 ml Trifluoressigsäure wird unter Rühren 3 h lang erwärmt. Die Lösung wird auf Eis gegossen und mit Kaliumhydroxid neutralisiert. Der entstandene Niederschlag wird durch Filtrieren gewonnen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Umkristallisieren aus Ether ergibt Ethyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoylacetat.

Beispiel 1475 : 3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoylessigsäure

2 g Ethyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoylacetat werden zu einer Lösung von Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser/Ethanol (1 : 9) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt.

Durch vorsichtiges Neutralisieren mit Schwefelsäure erhält man einen Niederschlag, der filtriert wird, mit Wasser gewaschen wird und getrocknet wird und 3-Fluor-4-(hexadecylamino)-benzoylessigsäure ergibt.

Beispiel 1476: 2'-Fluor-4-(hexadecylamino)-2-(methylsulfinyl)acetophenon

Zu einer Lösung von 5,8 g Dimethylsulfoxid, das über Molekularsieb getrocknet worden war, und 50 ml Tetrahydrofuran werden langsam 28 ml n-Butyllithium (2,42 Mol in Hexan) zugesetzt. Zu diesem Gemisch werden 10 g Methyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoat in 200 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und rasch mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Konzentrieren erhält man einen Feststoff, der mit 500 ml heißem Hexan gewaschen, noch heiß filtriert und dann mit Hexan gewaschen wird. Der weiße Feststoff wird im Vakuum getrocknet und ergibt 2'-Fluor-4-(hexadecylamino)-2-(methylsulfinyl)acetophenon.

Beispiel 1477 : 3'-Fluor-4'-(hexadecylamino)-2-(phenylsulfonyl)acetophenon

Eine Lösung von 864 mg Natriumhydrid und 5,3 g Methylphenylsulfon in 20 ml 1,2-Dimethoxyethan wird 1 h lang unter Argon bei 60° C gerührt. Zu dieser Lösung wird dann eine Lösung von 5,0 g Methyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)benzoat und 50 ml Tetrahydrofuran zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird 1 1/2 h bei 60° C gerührt. Das Gemisch wird abgekühlt, auf Eis gegossen , mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 angesäuert und dann mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt 3 mal mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann zur Trocken konzentriert. Der rohe Feststoff wird an Silikagel chromatographiert und ergibt beim Eluieren mit Methylenchlorid 3'-Fluor-4'-(hexadecylamino)-2-(phenylsulfonyl)acetophenon.

Beispiel 1478 : 3'-Fluor-4'-(hexadecylamino)-2-(phenylsulfinyl)-acetophenon

Zu einer Lösung von 6,2 g über Molekularsieb getrocknetem Methylphenylsulfoxid und 50 ml Tetrahydrofuran werden langsam 28 mg n-Butyllithium (2,42 M in Hexan) zugesetzt. Zu diesem Gemisch werden 10 g Methyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoat in 200 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und rasch mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Konzentrieren erhält man einen Feststoff, der mit 500 ml heißem Hexan gewaschen, noch heiß filtriert und dann mit 50 ml Hexan gewaschen wird. Der weiße Feststoff wird im Vakuum getrocknet und ergibt 3'-Fluor-4'-(hexadecylamino)-2-(phenylsulfinyl)-acetophenon.

Beispiel 1479 : 3-[2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]-2,4-pentandion

Eine Lösung von 28,4 g 2,4-Pentandion und 20 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 13,6 g Natriumhydrid in 220 ml 1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugesetzt. Dann wird eine Lösung von 28,7 g 3-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoylchlorid-Hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 12 h lang bei Raumtemperatur gerührt, abgekühlt und auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird dann an Silikagel chromatographiert und ergibt 3-[2-Fluor-4-(hexadecylamino)-benzoyl]-2,4-pentadion.

Beispiel 1480 : Methyl-3-[2-fluor-4-(hexadecylamino)-benzoyl]propionat

Ein Gemisch aus 35 g 3-(2-Fluor-4-acetamidobenzoyl)propionsäure, 700 ml Methanol und 1,4 ml konz.Schwefelsäure wird 76 h zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird auf 35° C abgekühlt und unter Rühren auf 7 g wasserfreies Natriumacetat gegossen.

Das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad gerührt. Der Feststof wird gesammelt und mit kaltem Methanol gewaschen und ergibt Methyl-3-(2-fluor-4-aminobenzoyl)propionat in Form eines weißen Feststoffes. Ein Gemisch aus diesem Feststoff, 9,2 g Hexadecylbromid und 4,2 g Kaliumcarbonat wird 20 h lang bei 125° C unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wird dann auf 25°C abgekühlt und 30 ml Wasser werden zugesetzt. Nach dem Rühren wird das Produkt filtriert und mit Wasser gewaschen. Umkristallisieren aus Ethanol führt zu Methyl-3-[2-fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]propionat in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 1481 : 3-[2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]-propionsäure

Eine Lösung von 5,4 g Methyl-3-[2-Fluor-4-(hexadecylamino)-benzoyl]propionat wird mit 5,4 g Kaliumhydroxid in 100 ml 95 %igem Ethanol 3 h lang unter Rückfluß gerührt. Das Reaktions gemisch wird gekühlt, mit 50 ml Ethanol und 100 ml Wasser verdünnt und mit Salzsäure neutralisiert. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Der weiße Feststoff wird mit 50 %igem wässerigem Ethanol gewaschen und getrocknet. Das Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert und ergibt 3-[2-Fluor-4-(hexadecylamino)benzoyl]propionsäure als weißen kristallinen Feststoff.

Tabelle XXXV

Einige der nachstehenden Acetophenonderivate werden durch Umsetzen von Säurechlorid-hydrochloriden, hergestellt gemäß der Methode von Beispiel 1403, oder von Methylestern, erhalten nach der Methode von Beispiel 1342, mit geeigneten anionischen acylierbaren Substraten erhalten. Andere werden durch Alkylieru von vorgebildeten Acetophenonen gemäß der Methode von Beispiel 1480 oder durch chemische Umwandlungen verschiedener Acetophenone nach der Art der Beispiele 1474, 1475 oder 1481 erhalten.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1482	1471	Diethyl 2,6-difluoro-4-(undecylamino)benzoylmalonate

1483	1473	Ethyl 2,3,5-trifluoro-4-(tetradecylamino)benzoylacetoacetate
1484	1474	Ethyl 2-chloro-4-(1-methylpentadecylamino)benzoylacetate
1485	1475	2-Chloro-4-(1-methylpentadecylamino)benzoylacetic acid
1486	1472	tert-Butyl ethyl 3-chloro-4-(3,7,11-trimethyldodecylamino)-benzoylmalonate
1487	1477	3',5'-Dimethyl-4'-(15,15-dimethylhexadecylamino)-2-(p-tolylsulfonyl)acetophenone
1488	1476	3',5'-Dichloro-4'-(1-methyl-6-heptenylamino)-2-(methylsulfinyl)acetophenone
1489	1480	Methyl 3-[3-methyl-4-(4-hexadecenylamino)benzoyl]propionate
1490	1481	3-[3-Methyl-4-(4-hexadecenylamino)-benzoyl]propionic acid
1491	1479	3-[3-Nitro-4-(9-octadecenylamino)-benzoyl]-2,4-pentanedione
1492	1476	3'-Fluoro-4'-(4-chlorobenzylamino)-2-(methylsulfinyl)acetophenone
1493	1474	Ethyl 2-chloro-4-(11-cyclohexylundecylamino)benzoyl acetate
1494	1479	3-[2,6-Difluoro-4-(4-decyloxybenzylamino)benzoyl]-2,4-pentanedione
1495	1480	Methyl 3-[2-methoxy-4-(4-methylbenzylamino)benzoyl]propionate
1496	1481	3-[3,5-Dichloro-4-(cinnamylamino)-benzoyl]propionic acid
1497	1477	3'-Fluoro-4'-[4-(2-thienyl)butylamino]-2-(phenylsulfonyl)acetophenone
1498	1491	Diethyl 3-bromo-4-[(4-cyclohexyl-2-butenyl)amino]benzoylmalonate

1499	1473	Ethyl 2,3,5,6-tetrafluoro-4-[3-(3-trifluoromethylphenyl)propylamino]benzoylmalonate
1500	1472	tert-Butyl ethyl 2-methoxy-4-(4-fluorobenzylamino)benzoylmalonate
1501	1472	tert-Butyl ethyl 3,5-dimethyl-4-[6-(2-furyl)hexylamino]benzoylmalonate
1502	1474	Ethyl 2,5-difluoro-4-[2-(1-naphthyl)ethylamino]benzoylacetate
1503	1478	3',5'-Diiodo-4'-(cyclotetradecylamino)-2-(p-tolylsulfinyl)acetophenone
1504	1481	4-[2-Fluoro-4-(tetradecylamino)-benzoyl]butyric acid
1505	1476	2',3',6'-Trifluoro-4'-(3,7,11-trimethyldodecylamino)-2-(methylsulfinyl)acetophenone
1506	1475	3-[4-(tert-butylbenzylamino)-2-fluoro]benzoylacetic acid

Beispiel 1507 : Ethyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)-phenylacetat

Eine Lösung von 8,2 g 2-Fluor-4-aminophenylessigsäure, 160 ml abs.Ethanol und 3 ml Bortrifluoridetherat wird 15 h lang zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird durch Destillieren konzentriert und dann im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylether gelöst, mit wässerigem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet und eingedampft und führt so zu Ethyl-2-fluor-4-aminophenylacetat. Ein Gemisch aus 5,0 g dieses Amins, 9,4 g 1-Bromhexadecan , 4,2 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 40 ml Hexamethylphosphoramid wird 7 h lang auf 80° C erhitzt. Das Gemisch wird dann gekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylether extrahiert. Die Etherextrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus einem Gemisch aus Chloroform und Hexan umkristallisiert und führt zu Ethyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)phenylacetat .

Beispiel 1508: 2-Fluor-4-(hexadecylamino)phenyl-essigsäure

Ein Gemisch aus 6,0 g Ethyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)-phenylacetat, 7,0 g Kaliumhydroxid und 100 ml Ethanol/Wasser wird 4 h lang zum Rückfluß erhitzt. Im heißen Gemisch wird der pH-Wert mit konz.Salzsäure auf 7 eingestellt. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt, abgekühlt und filtriert. Umkristallisieren des Niederschlages führt zu 2-Fluor-4-(hexadecylamino)-phenyl-essigsäure.

Beispiel 1509: Ethyl-3-fluor-4-aminohydrocinnamat

Ein Gemisch aus 5,0 g 3-Fluor-4-nitrozimtsäure und 100 mg 10 %iges Palladium auf Kohle in 200 ml Ethanol, das 5 Tropfen 5,5 N ethanolische Salzsäure enthält, wird in einer Parr-Vorrichtung bei Raumtemperatur 3 h lang mit Wasserstoff behandelt. Das Gemisch wird dann über Celite filtriert und das Filtrat wird konzentriert und ergibt 3-Fluor-4-aminohydrozimtsäure. Eine Lösung dieser Verbindung in 100 ml abs.Ethanol mit einem Gehalt an 16 ml Bortrifluoridetherat wird 48 h zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird dann gekühlt, in 5 %ige wässerige Natriumcarbonatlösung eingegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Das Eindampfen der organischen Extrakte führt zu Ethyl-3-fluor-4-aminohydrocinnamt.

Beispiel 1510 : 3-Fluor-4-(hexadecylamino)hydrozimtsäure

Analog zu der in Beispiel 1346 beschriebenen Methode wird Ethyl-3-fluor-4-aminohydrocinnamat mit Hexadecylbromid alkyliert,unter Ausbildung von Ethyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)hydrocinnamat. Anschließend wird analog zu der im Beispiel 1347 beschriebenen Methode das Ethyl-3-fluor-4-(hexadecylamino)hydrocinnamat zu 3-Fluor-4-(hexadecylamino)-hydrozimtsäure hydrolysiert.

Beispiel 1511: 2-Fluor-4-(hexadecylamino)zimtsäure

Ein Gemisch aus Ethyl-2-fluor-4-aminocinnamat, einem Äquivalent

1-Bromhexadecan und einem Äquivalent wasserfreiem Kaliumcarbon in Hexamethylphosphoramid wird 20 h lang auf 60° C erhitzt. Das Gemisch wird dann gekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinten Etherextrakte werden getrockne filtriert und eingedampft und ergeben Ethyl-4-(Hexadecylamino) cinnamat. Der Ester wird am Dampfbad 10 h lang mit Natrium-hydroxid in einem 1 : 9 Wasser/Ethanol-Gemisch hydrolysiert. Die heiße Lösung wird dann mit Essigsäure angesäuert, gekühlt und filtriert und der Feststoff wird mit Wasser gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Chloroform erhält man 2-Fluor-4-(hexadecylamino)zimtsäure.

Beispiel 1512: 2-Fluor-4-(hexadecylamino)phenylpropiolsäure

50 g Ethyl-2-fluor-4-aminocinnamat werden in 500 ml Ethylether gelöst und eine Lösung von 28 g Trifluoressigsäureanhydrid in 30 ml Ether wird tropfenweise zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde lang gerührt. Das Gemisch wird dann mit Hexan verdünnt und filtrier wobei Ethyl-2-fluor-4-trifluoracetamidocinnamat erhalten wird. Eine Lösung von 40 g Ethyl-2-fluor-4-trifluoracetamidocinnamat in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff wird in Eis gekühlt. 28 g Brom werden tropfenweise zugesetzt, das Reaktionsgemisch wird eine weitere Stunde lang gerührt und dann wird das Lösungsmittel abgedampft. Der kristalline Rückstand ist der Dibromester.

Eine Lösung von 11,4 g Kaliumhydroxid in 300 ml 95 %igem Ethanol wird auf 40° C gekühlt und 20 g des obigen rohen Dibromesters werden zugesetzt. Nach 30 min wird das Reaktionsgemisch 5 h lang zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird dann gekühlt und filtriert. Das Filtrat wird mit Essigsäure behandelt, bis die Lösung gegenüber Lackmus neutral ist, dann wird sie konzentriert, abgekühlt und filtriert und ergibt 2-Fluor-4-aminophenylpropiolsäure.

In alternativer Weise kann die 2-Fluor-4-aminophenylpropiolsäure hergestellt werden aus 2-Fluor-4-nitrozimtsäure durch aufeinanderfolgende Behandlung mit Brom in Essigsäure, wässeri

Natriumhydroxid, Eisen(III)-sulfat und Ammoniumhydroxid und ethanolischem Chlorwasserstoff. Die Propiolsäure wird dann in den entsprechenden Ethylester umgewandelt und nach der Methode von Beispiel 1346 mit 1-Bromhexadecan alkyliert. Das gebildete Ethyl-2-fluor-4-(hexadecylamino)phenylpropiolat wird nach der Methode von Beispiel 1347 zu 2-Fluor-4-(hexadecylamino)phenylpropiolsäure hydrolysiert.

Beispiel 1513 : 4-Amino-2-cyanothiophen

Ein Gemisch aus 15,4 g 2-Cyano-4-nitrothiophen in 160 ml konz.Salzsäure wird auf 5° C in einem Eisbad abgekühlt. Zu diesem Gemisch werden 12 g metallisches Zinn zugesetzt. Das Rühren wird fortgesetzt, bis sich alles Zinn gelöst hat. Zu diesem Zeitpunkt wird das Reaktionsgemisch filtriert und der Feststoff mit Ether gewaschen. Das Hydrochlorid wird durch Umkristallisieren aus Methanol erhalten. Zu 100 ml Wasser werden 11,5 g 4-Amino-2-cyanothiophen-Hydrochlorid zugesetzt und dieses Gemisch wird in einem Eisbad abgekühlt. Zu dem Gemisch werden 7,2 ml 10N-Natriumhydroxid tropfenweise zugesetzt. Bei Rühren und fortgesetztem Kühlen wird ein kristallines Produkt erhalten. Das Produkt wird filtriert und aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert.

Beispiel 1514: 4-Hexadecylamino-2-cyanothiophen

Zu 13,6 g 4-Amino-2-cyanthiophen und 13,8 g Kaliumcarbonat werden 50 ml Hexamethylphosphoramid, das zuvor über Molekularsieb getrocknet worden ist , zugesetzt. Zu diesem Gemisch werden 31,4 g 1-Bromhexadecan zugefügt und das Reaktionsgemisch wird auf 130° C erhitzt. Die Temperatur wird 20 h lang auf 130° C gehalten. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen, der Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wird in Methylenchlorid gelöst und diese Lösung wird dann über Natriumsulfat getrocknet, durch Magnesol filtriert und mit Darco behandelt. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert und ergibt das gewünschte Produkt.

Beispiel 1515 : 4-Hexadecylamino-2-formylthiophen

14 ml Diisobutylaluminiumhydrid (25 %ige Lösung in Toluol) werden unter Rühren zu einer Lösung von 2,9 g 4-Hexadecylamino-2-cyanothiophen in Toluol unter Stickstoff zugesetzt. Die Temperatur steigt während der Zugabe an und das Reaktionsgemisch wird 1 h lang gerührt.

14 ml einer 1 : 1 -Lösung von Methanol in Toluol werden innerhalb 30 min zugesetzt und das Gemisch wird in heftig gerührte eiskalte wässerige Schwefelsäure eingerührt (125 ml, 5 %). Nach 10 min werden 7,5 g Diatomeenerde zugesetzt, das Gemisch wird filtriert und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässerige Lösung wird 2 mal mit 25 ml Toluol extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit wässerigem Natriumbicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, mit Kohle entfärbt, filtriert und im Vakuum zum Rohprodukt eingedampft. Das Endprodukt wird durch Umkristallisieren aus Dichlormethan / Hexan erhalten.

Beispiel 1516: 2-Carbamyl-4-hexadecylaminothiophen

Ein Gemisch aus 6,9 g 4-Hexadecylamino-2-cyanothiophen, 80 ml Methylcellosolve und 80 ml 1N-Natriumhydroxid wird 21 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Kühlen in einem Eisbad wird der Feststoff abfiltriert und gründlich mit Methylenchlorid gewaschen. Der Feststoff wird dann zu 100 ml Wasser und 5 ml konz.Salzsäure zugesetzt und 8 h lang gerührt. Der Feststoff wird filtriert und aus Isopropanol umkristallisiert.

Beispiel 1517: 4-Hexadecylamino-2-thiophencarbonsäure

Ein Gemisch aus 4,4 g 2-Carbamyl-4-hexadecylaminothiophen, 50 ml Methylcellosolve und 50 ml 6N-Salzsäure wird 40 h am Rückfluß erhitzt und dann abkühlen gelassen. Der Feststoff wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Der Feststoff wird dann in heißer Natriumbicarbonatlösung gelöst, filtriert und das Filtrat wird mit konz.Salzsäure angesäuert. Der entstandene Niederschlag wird gesammelt und aus Isopropanol zu dem gewünschten Produkt umkristallisiert.

Beispiel 1518 : Ethyl-5-nitro-2-thiophencarboxylat

Zu 160 ml in einem Eis/Salz-Bad auf -5° C gekühltem Essigsäureanhydrid werden 34 ml 90 %ige Salpetersäure tropfenweise so zugesetzt, daß die Temperatur nicht über 0° C steigt.

Zu diesem Gemisch werden 62,7 g Ethyl-2-thiophencarboxylat tropfenweise zugesetzt, so daß die Temperatur unter -5° C bleibt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h lang gerührt und auf Eis gegossen. Das Produkt wird filtriert, getrocknet und aus Hexan umkristallisiert.

Beispiel 1519 : Ethyl-5-amino-2-thiophencarboxylat

Ein Gemisch aus 60,4 g Ethyl-5-nitro-2-thiophencarboxylat und 480 ml konz.Salzsäure wird in einem Eis/Salz-Bad auf unter = -5° C gekühlt. Zu diesem Gemisch werden 72 g Zinngranalien in kleinen Anteilen zugesetzt, wobei die Temperatur nahe -5° C gehalten wird. Nach 6-stündigem Rühren werden 575 ml 10N-Natriumhydroxid zum Neutralisieren des Gemisches zugefügt. Hierauf werden Methylenchlorid und Celite zugesetzt und das Gemisch wird filtriert. Die Methylenchloridphase des Filtrates wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und über Magnesol filtriert. Beim Eindampfen erhält man ein Öl, das destilliert wird und das gewünschte Produkt ergibt.

Beispiel 1520 : Ethyl-5-hexadecanamido-2-thiophencarboxylat

Zu einer Lösung von 8,6 g Ethyl-5-amino-2-thiophencarboxylat und 25 ml Triethylamin in 100 ml Methylenchlorid werden tropfenweise 16,5 g Palmitoylchlorid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 20 h lang gerührt. Beim Eindampfen erhält man ein Öl. Eine Methylenchloridlösung des Öls wird filtriert und das Filtrat über Magnesol geleitet. Durch Abdampfen des Lösungsmittels erhält man einen Feststoff, der aus Hexan umkristallisiert wird. Ein zweites Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff ergibt das gewünschte Produkt.

Beispiel 1521 : Ethyl-5-hexadecylamino-2-thiophencarboxylat

Zu 1,1 g Ethyl-5-hexadecanamido-2-thiophencarboxylat werden 5 ml 1N-Boran in Tetrahydrofuran zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h lang zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Kühlen wird das Reaktionsgemisch in 50 ml 1N-Salzsäure gegossen. Der Feststoff wird gesammelt und dann aus Tetrachlorkohlenstoff und Ethanol umkristallisiert und ergibt das gewünschte Produkt.

Beispiel 1522 : 5-Hexadecylamino-2-thiophencarbonsäure
Ein Gemisch aus 0,1 g Ethyl-5-hexadecylamino-2-thiophencarboxylat, 10 ml abs.Ethanol und 10 ml 0,5N-Natriumhydroxid wird 3 h lang zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und dann konzentriert. Der pH-Wert der Lösung wird auf 5,3 eingestellt, der erhaltene Feststoff wird abfiltriert, getrocknet und ergibt das gewünschte Produkt.

Beispiel 1523 : Ethyl-5-nitro-2-furancarboxylat
Zu einer Lösung von 39 g 5-Nitro-2-furancarbonsäure in 200 ml Ethanol werden 2 ml p-Toluolsulfonsäure zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 48 h lang erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und Methylenchlorid wird zum Rückstand zugesetzt. Die Lösung wird mit 10 %igem Natriumbicarbonat extrahiert und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wird konzentriert und dann über Magnesol filtriert. Das gewünschte Produkt wird durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid und Hexan erhalten.

Beispiel 1524: Ethyl-5-amino-2-furancarboxylat
Ein Gemisch aus 53,3 g Ethyl-5-nitro-2-furancarboxylat, 5 g 10 %igem Palladium auf Kohle und 250 ml abs.Ethanol wird in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis kein weiterer Wasserstoff aufgenommen wird. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat wird eingedampft. Der dicke, ölige Rückstand wird in einer Menge Methylenchlorid gelöst und die Lösung wird über Magnesol filtriert. Das Lösungsmittel wird abgedampft und hinterläßt das gewünschte Produkt.

Beispiel 1525: Ethyl-5-hexadecanamido-2-furancarboxylat
Zu einer Lösung von 28,7 g Ethyl-5-amino-2-furancarboxylat, 50 ml Triethylamin und 300 ml Methylenchlorid werden tropfenweise 51,7 g Palmitoylchlorid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 48 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand wird in einer kleinen Menge Methylenchlorid gelöst.

Die Methylenchloridlösung wird durch Magnesol filtriert und zu einem Öl konzentriert. Das Produkt wird durch Kristallisiere des Öls aus Hexan erhalten.

Beispiel 1526: Ethyl-5-hexadecylamino-2-furancarboxylat
Ein Gemisch aus 1,1 g Ethyl-5-hexadecanamido-2-furancarboxylat und 5 ml 1M-Boran in Tetrahydrofuran wird auf dem Dampfbad 3 h lang zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Kühlen wird das Reaktionsgemisch in verdünnte Salzsäure eingegossen und der gebildete Feststoff wird abfiltriert. Der Feststoff wird in Methylenchlorid gelöst und die Lösung wird über Magnesol filtriert. Das Lösungsmittel wird verdampft und hinterläßt das gewünschte Produkt.

Beispiel 1527 : 5-Hexadecylamino-2-furancarbonsäure
Ein Gemisch aus 2,0 g Ethyl-5-hexadecylamino-2-furancarboxylat, 10 ml Ethanol und 2,0 ml 1N-Natriumhydroxid wird unter Rückfluß 3 h gerührt und dann abkühlen gelassen. Das Gemisch wird im Vakuum konzentriert, mit Wasser verdünnt und der pH-Wert wird durch tropfenweise Zugabe von verdünnter Salzsäure auf 5 eingestellt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und zu dem gewünschten Produkt getrocknet.

Beispiel 1528: Ethyl-1-methyl-4-nitro-2-pyrrolcarboxylat
Eine Lösung von 2,5 g Natriumhydroxid in 25 ml Methanol wird auf 10° C gekühlt und ein Gemisch aus 7,0 g Ethyl-4-nitro-2-pyrrolcarboxylat in 15 ml Methanol hinzugesetzt. Nach 10 min werden 18,6 g Methyljodid zugefügt. Die dunkel gefärbte Lösung wird 1/2 h lang auf 35° C erwärmt, dann abgekühlt und bei Raumtemperatur 16 h lang gerührt. Durch Abkühlen und Filtrieren erhält man einen Feststoff, der abfiltriert wird und aus Ethanol zu dem gewünschten Produkt umkristallisiert wird.

Beispiel 1529: Ethyl-4-hexadecanamido-1-methyl-1-pyrrol-carboxylat

Eine Lösung von 1,5 g Ethyl-1-methyl-4-nitro-1-pyrrol-carboxylat in 17 ml trockenem Tetrahydrofuran wird 15 min mit Stickstoff gespült. Eine katalytische Menge von 5 %igem Palladium auf Kohle wird zugesetzt und ein langsamer Wasserstoffstrom wird eingperlen gelassen. Sobald die Dünnschichtchromatographie das Ende der Reaktion anzeigt, wird das System wiederum mit Stickstoff gespült und die Lösung wird über Celite filtriert. Dieses Filtrat wird dann zu einer milchigen Lösung von 2,5 g Palmitoylchlorid, 1 ml Triethylamin und 10 ml trockenem Tetrahydrofuran zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei 25° C gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft und ergibt das Produkt als weißen Feststoff.

Beispiel 1530 : Ethyl-4-hexadecylamino-1-methyl-2-pyrrol-carboxylat

Eine Lösung von 1,0 g Ethyl-4-hexadecanamido-1-methyl-2-pyrrol-carboxylat in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran wird tropfenweise zu einer Lösung von 6 ml 1M-Boran in Tetrahydrofuran unter Stickstoff zugegeben. Die blaßgelbe Lösung wird über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und Ansäuern mit 1N-wässeriger Salzsäure und anschließender Neutralisation mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, wird die Lösung mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft . Der Rückstand wird aus Hexan umkristallisiert und ergibt das gewünschte Produkt als weißen Feststoff.

Beispiel 1531: 4-Hexadecylamino-1-methyl-2-pyrrol-carbonsäure

Ein Gemisch aus 1,0 g Ethyl-4-hexadecylamino-1-methyl-2-pyrrol-carboxylat und 10 ml 40 %iger wässeriger Schwefelsäure wird 24 h zum Rückfluß erhitzt, abkühlen gelassen und mit Natriumacetat neutralisiert.

Das Gemisch wird mit Chloroform extrahiert und der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule gereinigt und mit Chloroform/Essigsäure-Gemischen eluiert. Das Eindampfen des Eluats ergibt das Produkt.

Beispiel 1532: 5-Hexadecylamino-1-methyl-2-pyrrolcarbonsäure

Analog zu den in den Beispielen 1529 bis 1531 beschriebenen chemischen Umsetzungen wird Methyl-1-methyl-5-nitropyrrolcarboxylat in die 5-Hexadecylamino-1-methyl-2-pyrrolcarbonsäure umgewandelt.

Beispiel 1533: 2-Hexadecylamino-5-pyrimidincarbonsäurehydrochlorid

Ein Gemisch aus 2,0 g Ethyl-2-methylthio-5-pyrimidincarboxylat, 3,0 g Hexadecylamin und 20 ml Hexamethylphosphoramid wird 10 h lang auf 110° C erhitzt, abkühlen gelassen und mit Wasser verdünnt. Durch Filtrieren erhält man einen Feststoff, der aus Hexan umkristallisiert wird und Ethyl-2-hexadecylamino-5-pyrimidin-carboxylat als dunklen Feststoff ergibt. Dieser Feststoff wird zu einer Lösung von 1,2 g Kaliumhydroxid in 50 ml 95 %igem Ethanol zugesetzt und das Gemisch wird unter Rückfluß 3 h lang gerührt, mit 50 ml Wasser verdünnt und mit 1,0 ml konz.Salzsäure behandelt. Das warme Gemisch wird dann abkühlen gelassen und der gebildete Niederschlag wird durch Filtrieren gewonnen und getrocknet und stellt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffes dar.

Beispiel 1534: 6-Hexadecylamino-3-pyridincarbonsäurehydrochlorid

Ein Gemisch aus 5,13 g Methyl-6-chlornicotinat, 7,23 g Hexadecylamin und 150 ml Hexamethylphosphoramid wird 6 h lang bei 31° C gerührt. Durch Abkühlen und Verdünnen mit Wasser erhält man einen Niederschlag, der durch Filtrieren gewonnen wird, aus Ethylacetat und dann aus Aceton umkristallisiert wird und Methyl-6-hexadecylamino-3-pyridincarboxylat als dunklen Feststoff ergibt.

Ein Gemisch aus dem Feststoff, 1,9 g Kaliumhydroxid, 5,0 ml Wasser und 50 ml Methanol wird 3 h lang unter Rückfluß gerührt, abkühlen gelassen und filtriert. Der Feststoff wird mit 55 ml 10 %iger Salzsäure 2 h lang erwärmt. Das Gemisch wird abgekühlt und filtriert und der Feststoff wird aus Aceton umkristallisiert und ergibt das Produkt als einen weißen Feststoff.

Tabelle XXXVI

Die folgenden Heteroarylcarbonsäuren werden aus den entsprechenden Aminoheteroaryl-Verbindungen und Alkylhalogeniden, Acylhalogeniden oder Alkylaminen nach den Methoden der Beispiele 1513 bis 1534 gemäß näherer Angaben in der Tabelle erhalten.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1535	1513-1517	4-Hexylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1536	1513-1517	4-Octylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1537	1513-1517	4-Decylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1538	1513-1517	4-Undecylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1539	1513-1517	4-Tetradecylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1540	1513-1517	4-Octadecylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1541	1513-1517	4-(1-Methylpentadecylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1542	1513-1517	4-(15-Methylhexadecylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1543	1513-1517	4-(13,13-Dimethyltetradecylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1544	1513-1517	4-(15,15-Dimethylhexadecylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1545	1513-1517	4-(10-Undecenylamino)-2-thiopehenecarboxylic acid

1546	1513-1517	4-(3,7-Dimethyl-6-octenylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1547	1513-1517	4-(2,6,10-Trimethyl-11-dodecenylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1548	1513-1517	4-(1-Methyl-6-heptenylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1549	1513-1517	4-(1,1-Diisopropyl-2-propenylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1550	1513-1517	4-(1,3-Dimethyl-1-ethyl-2-pentenylamino)-2-thiopenecarboxylic acid
1551	1513-1517	4-(11-Hexadecynylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1552	1513-1517	4-(6-Methyl-2-heptynylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1553	1513-1517	4-(1-Isopropyl-1-methyl-2-heptynylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1554	1513-1517	4-[3-(1,3-Dimethylcyclohexyl)-2-propylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1555	1513-1517	4-(13-Cyclopentyltridecylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1556	1513-1517	4-(11-Cyclohexylundecylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1557	1513-1517	4-(4-Cyclohexyl-2-butenylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1558	1513-1517	4-(11-Phenylundecylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1559	1513-1517	4-(4-Chlorobenzylamino)-2-thiophenecarboxlic acid
1560	1513-1522	4-[3-(4-Fluorophenyl)propylamino-2-thiophenecarboxylic acid

1561	1513-1517	4-(4-Decyloxybenzylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1562	1513-1517	4-(4-Methylbenzylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1563	1517-1517	4-[3-(3-Trifluoromethyl)propylamino]-2-thiophenecarboxylic acid
1564	1513-1517	4-Cinnamylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1565	1513-1517	4-[3-(2,4-Dichloropheneyl)propylamino]-2-thiophenecarboxylic acid
1566	1513-1517	4-[3-(4-Benzyloxyphenyl)propylamino]-2-thiophenecarboxylic acid
1567	1513-1517	4-[2-(1-Napthyl)ethylamino]-2-thiophrenecarboxylic acid
1568	1518-1522	5-Heptylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1569	1518-1522	5-Nonylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1570	1518-1522	5-Undecylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1571	1518-1522	5-Dodecylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1572	1518-1522	5-Tridecylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1573	1518-1522	5-Tetradecylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1574	1518-1522	5-Pentadecylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1575	1518-1522	5-Octadecylamino-2-thiophenecarboxylic acid
1576	1518-1522	5-(3-Methylheptadecylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1577	1518-1522	5-(15-Methylhexadecylamino)-2-thiophenecarboxylic acid

1578	1518-1522	5-(14-Methylpentadecylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1579	1518-1522	5-(2,2,3-Trimethylnonylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1580	1518-1522	5-(2-Methyloctylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1581	1518-1522	5-(3,7-Dimethyl-7-octenylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1582	1518-1522	5-(2-Tetradecenylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1583	1518-1522	5-(6-Hexadecynylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1584	1518-1522	5-(15-Hexadecenylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1585	1518-1522	5-(11-Phenylundecylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1586	1518-1522	5-[3-Isopropyl-3-(4-tert-butylphenyl)propylamino]-2-thiophenecarboxylic acid
1587	1518-1522	5-[3-Ethyl-3-(4-tert-butylphenyl)propylamino]-2-thiophenecarboxylic acid
1588	1518-1522	5-(11-Cyclopropylundecylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1589	1518-1522	5-(8-Cyclopropyl-2-hexyloctylamino)-2-thiophenecarboxylic acid
1590	1523-1527	5-Octylamino-2-furancarboxylic acid
1591	1523-1527	5-Nonylamino-2-furancarboxylic acid
1592	1523-1527	5-Decylamino-2-furancarboxylic acid
1593	1523-1527	5-Undecylamino-2-furancarboxylic acid
1594	1523-1527	5-Tridecylamino-2-furancarboxylic acid

1595	1523-1527	5-Tetradecylamino-2-furancarboxylic acid
1596	1523-1527	5-Pentadecylamino-2-furancarboxylic acid
1597	1523-1527	5-Heptadecylamino-2-furancarboxylic acid
1598	1523-1527	5-Nonadecylamino-2-furancarboxylic acid
1599	1523-1527	5-(2-Methyloctylamino)-2-furancarboxylic acid
1600	1523-1527	5-(2,2,3-Trimethylnonylamino)-2-furancarboxylic acid
1601	1523-1527	5-(14-Methylpentadecylamino)-2-furancarboxylic acid
1602	1523-1527	5-(15-Methylhexadecylamino)-2-furancarboxylic acid
1603	1523-1527	5-(3-Methylheptadecylamino)-2-furancarboxylic acid
1604	1523-1527	5-(3,7-Dimethyl-7-octenylamino)-2-furancarboxylic acid
1605	1523-1527	5-(2-Tetradecenylamino-2-furancarboxylic acid
1606	1523-1527	5-(6-Hexadecynylamino)-2-furancarboxylic acid
1607	1523-1527	5-(15-Hexadecenylamino)-2-furancarboxylic acid
1608	1523-1527	5-(11-Phenylundecylamino)-2-furancarboxylic acid
1609	1523-1527	5-[3-Isopropyl-3-(4-tert-butylphenyl)propylamino]-2-furancarboxylic acid
1610	1523-1527	5-[3-Ethyl-3-(4-tert-butylphenyl)propylamino]-2-furancarboxylic acid
1611	1523-1527	5-(11-Cyclopropylundecylamino)-2-furancarboxylic acid

1612	1523-1527	5-(8-Cyclopropyl-2-hexyloctyl-amino)-2-furancarboxylic acid
1613	1528-1531	4-Hexylamino-1-methyl-2-pyrrole-carboxylic acid
1614	1528-1531	4-Decylamino-1-methyl-2-pyrrole-carboxylic acid
1615	1528-1531	4-Undecylamino-1-methyl-2-pyr-rolecarboxylic acid
1616	1528-1531	4-Tetradecylamino-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1617	1528-1531	4-Pentadecylamino-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1618	1528-1531	4-Octadecylamino-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1619	1528-1531	4-(3-Methylheptadecylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1620	1528-1531	4-(14-Methylpentadecylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1621	1528-1531	4-(13,13-Dimethyltetradecyl-amino)-1-methyl-2-pyrrolecarbox-ylic acid
1622	1528-1531	4-(10-Undecenylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1623	1528-1531	4-(1,1-Diisopropyl-2-propenyl-amino)-1-methyl-2-pyrrolecarb-oxylic acid
1624	1528-1531	4-(11-Hexadecynylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1625	1528-1531	4-[3-(1,3-Dimethylcyclohexyl)-2-propylamino]-1-methyl-2-pyrrole-carboxylic acid
1626	1528-1531	4-(13-Cyclopentyltridecylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1627	1528-1531	4-(11-Phenylundecylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid

1628	1528-1531	4-[3-(4-Benzyloxyphenyl)propylamino]-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1629	1532	5-Heptylamino-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1630	1532	5-Nonylamino-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1631	1532	5-Dodecylamino-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1632	1532	2-Tridecylamino-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1633	1532	5-Pentadecylamino-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1634	1532	5-Octadecylamino-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic
1635	1532	5-(1-Methylpentadecylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1636	1532	5-(13,13-Dimethyltetradecylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1637	1532	5-(10-Undecencylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1638	1532	5-(6-Methyl-6-heptynylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1639	1532	5-(13-Cyclopentyltridecylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1640	1532	5-(11-Phenylundecylamino)-1-methyl-2-pyrolecarboxylic acid
1641	1532	5-(4-Methylbenzylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylic acid
1642	1533	2-Heptylamino-5-pyrimidinecarboxylic acid
1643	1533	2-Octylamino-5-pyrimidinecarboxylic acid
1644	1533	2-Decylamino-5-pyrimidinecarboxylic acid

1645	1533	2-Tridecylamino-5-pyrimidine-carboxylic acid
1646	1533	2-Tetradecylamino-5-pyrimidine-carboxylic acid
1647	1533	2-Octadecylamino-5-pyrimidine-carboxylic acid
1648	1533	2-(1-Methylpentadecylamino)-5-pyrimidinecarboxylic acid
1649	1533	2-(15-Methylhexadecylamino)-5-pyrimidinecarboxylic acid
1650	1533	2-(13,13-Dimethyltetradecyl-amino)-5-pyrimidinecarboxylic acid
1651	1533	2-(10-Undecenylamion)-5-pyrim-idinecarboxylic acid
1652	1533	2-(3,5-Dimethyl-6-octenylamino)-5-pyrimidinecarboxylic acid
1653	1533	2-(6-Methyl-6-heptynylamino)-5-pyrimidinecarboxylic acid
1654	1533	2-(13-Cyclopentyltridecylamino)-5-pyrimidinecarboxylic acid
1655	1533	2-(11-Phenylundecylamino)-5-pyrimidinecarboxylic acid
1656	1533	2-(4-Methylbenzylamino)-5-pyri-midinecarboxylic acid
1657	1534	6-Hexylamino-3-pyridinecarbox-ylic acid
1658	1533	6-Nonylamino-3-pyridinecarbox-ylic acid
1659	1533	6-Undecylamino-3-pyridinecarbox-ylic acid
1660	1534	6-Tetradecylamino-3-pyridine-carboxylic acid
1661	1534	6-Pentadecylamino-3-pyridine-carboxylic acid
1662	1534	6-(3-Methylheptadecylamino)-3-pyridinecarboxylic acid

1663	1534	6-(15-Methylhexadecylamino)-3-pyridinecarboxylic acid
1664	1534	6-(14-Methylpentadecylamino)-3-pyridinecarboxylic acid
1665	1534	6-(2,2,3-Trimethylnonylamino)-3-pyridiencarboxylic acid
1666	1534	6-(1,1-Diisopropy)-2-(propenyl-amino)-3-pyridinecarboxylic acid
1667	1534	6-(11-Hexadecynylamino)-3-pyridinecarboxylic acid
1668	1534	6-[3-(1,3-Dimethylcyclohexyl)-2-propylamino]-3-pyridinecarboxylic acid
1669	1534	6-(11-Phenylundecylamino)-3-pyridinecarboxylic acid
1670	1534	6-[3-(4-Fluorophenyl)propyl-amino]-3-pyridinecarboxylic acid
1671	1534	6-[3-(4-Benzyloxyphenyl)propyl-amino-3-pyridiencarboxylic acid

Beispiel 1672: 4-Hexadecylamino-2-thiophencarbonyl-chlorid-hydrochlorid

Eine kalte Lösung von 25 g 4-Hexadecylamino-2-thiophen-carbonsäure in 500 ml 1,2-Dimethoxyethan/Methylenchlorid (4:1) wird gebildet und trockener Chlorwasserstoff durch die Lösung durchperlen gelassen, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Die Lösung wird mit 25 ml Thionylchlorid behandelt und am Rückfluß gekocht, bis der gesamte Niederschlag aufgelöst ist. Die Lösungsmittel werden abgedampft und ergeben das Produkt als eine orangefarbene halbkristalline Masse.

Beispiel 1673 : 4-[N-(Trifluoracetyl)-N-(hexadecyl)-amino]-2-thiophencarbonylchlorid

Eine gerührte eiskalte Suspension von 9 g 4-(Hexadecylamino)-2-thiophencarbonsäure in 100 ml Dimethoxyethan und 16 ml Pyridin wird mit 18 ml Trifluoressigsäureanhydrid bei 0° C behandelt. Die Lösung wird 30 min lang bei Raumtemperatur

gerührt und dann mit 300 ml Ether und 100 g Eis verdünnt. Nach 15 min heftigem Rühren werden die Phasen getrennt, die Etherlösung wird mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem weißen amorphen Feststoff eingedampft.

Zu einer Lösung von 9,2 g dieses Feststoffes in 30 ml Methylenchlorid und 0,5 ml Dimethylformamid werden 5,7 ml Thionylchlorid zugesetzt. Nach 20 h Rückflußkochen werden die Lösungsmittel verdampft und hinterlassen 4-[N-(Trifluoracetyl)-N-(hexadecyl)-amino]-2-thiophencarbonylchlorid als hellgelbes bewegliches Öl.

Beispiel 1674 : 4-[N-(Carbobenzyloxy)-N-(hexadecyl)-amino]-2-thiophencarbonylchlorid

Zu 15 g 4-(Hexadecylamino)-2-thiophencarbonsäure in 200 ml warmem Chloroform wird eine Lösung von 15 g Natriumcarbonat in 150 ml Wasser zugesetzt. Zu der stark gerührten Lösung werden 10 g Carbobenzyloxychlorid zugefügt. Nach 2 h Rühren beim 40° C wird die organische Phase abgetrennt, 3 mal mit 1N-Salzsäure gewaschen, getrocknet und zu einem Öl eingedampft. Das Öl wird in 300 ml Toluol gelöst, mit 15 ml Thionylchlorid behandelt und die Lösung wird 5 h zum Rückfluß erhitzt. Die Lösungsmittel werden verdampft und der Rückstand wird 3 mal in Toluol mit jeweiligem Eindampfen gelöst und ergibt schließlich 4-[N-(Carbobenzyloxy)-N-(hexadecyl)amino]-2-thiophencarbonylchlorid in Form eines viskosen orangen Öles.

Beispiel 1675 : 1-{4-[N-(tert.Butyloxycarbonyl)-N-(hexadecyl)amino]-2-thiophenylcarbonyl}-imidazol

Eine Lösung von 10 g 4-Hexadecylamino-2-thiophencarbonsäure in 100 ml Dioxan wird mit 4,0 g tert.Butylazidoformiat und 10 ml Pyridin behandelt. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die geschützte Amidosäure aus der Lösung durch Zugabe von 150 ml Wasser ausgefällt. Der Feststoff wird gesammelt, sorgfältig getrocknet und in 200 ml eines Gemisches aus Methylenchlorid/Dimethoxyethan/Pyridin (1: 4 : 1) gelöst.

Zu dieser Lösung werden 5,4 g 1,1'-Carbonyldiimidazol zugesetzt. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und die Lösungsmittel werden eingedampft und ergeben 1-{4-[N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-N-(hexadecyl)amino]-2-thiophenylcarbonyl}-imidazol als orangefarbenes Öl.

Beispiel 1676 : Ethyl-4-hexadecylamino-2-thiophencarboxylat

Eine Lösung von 7,20 g 4-(Hexadecylamino)-2-thiophencarbonsäure in 25 ml Hexamethylphosphoramid wird zu einem gerührten Gemisch aus 0,80 g Natriumhydrid (57 %ig in Mineralöl) und 25 ml Hexamethylphosphoramid zugesetzt. Die nach 1 h gebildete Lösung wird mit 11,0 g Ethyljodid behandelt und dann 18 h lang bei 25° C gerührt. Durch Verdünnen mit Wasser und anschließendes Filtrieren erhält man einen weißen Feststoff, der aus Ethanol kristallisiert wird und Ethyl-4-hexadecylamino-2-thiophencarboxylat als weißen Feststoff ergibt.

Beispiel 1677 : Methyl-4-hexadecylamino-2-thiophencarboxylat

Eine Lösung von 50,5 g 4-(Hexadecylamino)-2-thiophencarbonsäure und 34,4 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Methanol wird 44 h unter Rückfluß gerührt, abkühlen gelassen und in 1,2 l eiskalte 5 %ige wässerige Natriumcarbonatlösung eingegossen. Der weiße Feststoff wird durch Filtrieren abgetrennt und aus Benzol/Ethanol umkristallisiert und ergibt Methyl-4-hexadecylamino-2-thiophencarbonsäure als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1678 : 2,3-Dihydroxypropyl-4-hexadecylamino-2-thiophencarboxylat

Eine Lösung von 7,34 g 4-(Hexadecylamino)-2-thiophencarbonsäure, 4,80 g 25 %igem wässerigem Natriumhydroxid und 12,6 g 3-Jod-1,2-propandiol in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 100 ml Ether verdünnt.

und 5 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser behandelt und mit Ether extrahiert. Die getrockneten Extrakte werden eingedampft und ergeben 2,3-Dihydroxypropyl-4-hexadecylamino-2-thiophencarboxylat als einen weißen Feststof

Beispiel 1679 : 2-Ethoxyethyl-4-hexadecylamino-2-thiophencarboxylat

Eine Lösung von 11,8 g 4-(Hexadecylamino)-2-thiophencarbonsäure 1,0 g 2-Ethoxyethanol und 5,35 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Toluol wird 48 h unter Rückfluß gerührt. Die Lösung wird mit weiteren 5,35 ml Bortrifluoridetherat behandelt und weitere 120 h am Rückfluß gerührt. Durch Verdünnen mit Wasser und Methylenchlorid und anschließendes Filtrieren erhält man 2-Ethoxyethyl-4-hexadecylamino-2-thiophencarboxylat als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1680 : 1-(Methoxycarbonyl)propyl-4-hexadecylamino-2-thiophencarboxylat

Zu einer Lösung von 10 g 4-Hexadecylamino-2-thiophencarbonylchlorid-Hydrochlorid in 200 ml Methylenchlorid wird tropfenweise eine Lösung von 3 g Methyl-2-hydroxybutyrat und 5 g Triethylamin in 100 ml Ether zugesetzt. Nach 17 h langem Rühren bei Raumtemperatur wird der Niederschlag gesammelt und mit mehreren Anteilen Ether gewaschen. Die Etherlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergibt 1-(Methoxycarbonyl)propyl-4-hexadecylamino-2-thiophencarboxylat als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1681 : Diethyl-O-(4-hexadecylamino-2-thiophencarbonyl)-tartrat

Ein Gemisch aus 4-[N-(Trifluoracetyl)-N-(hexadecyl)amino]-2-thiophencarbonylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 100 ml warmem Ether wird mit 2,5 g Diethyltartrat behandelt und 24 h zum Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird filtriert, der Rückstand wird mit heißem Ether gewaschen und die Lösung wird eingedampft. Nach Behandlung mit wässerigem methanolischem Kaliumcarbonat wird das Produkt durch Ansäuern ausgefäll abfiltriert und getrocknet. Umkristallisieren aus Aceton ergibt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffes

Beispiel 1682 : O-(4-Hexadecylamino-2-thiophen-carbonyl)-apfelsäure

Eine warme Lösung von 4-[N-(Carbobenzyloxy)-N-(hexadecyl)-amino]-2-thiophencarbonylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether wird mit 2 g Apfelsäure behandelt. Es bildet sich sofort ein Niederschlag aus, doch wird das Gemisch 1 h lang zum Rückfluß erhitzt und noch heiß filtriert. Der Feststoff wird mehrere Male mit heißem Ether gewschen, dann wird der Ether eingedampft und hinterläßt einen weißen Feststoff. Das Produkt wird in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und über 600 mg 10 %igem Palladium auf Kohle bei etwa 0,4 bar hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung wird eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäure umkristallisiert und ergibt das Produkt als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1683 : 2-(Ethoxycarbonyl)vinyl-4-hexadecylamino-2-thiophencarboxylat

Zu einem Gemisch aus 4,3 g 1-4-[N-(tert.Butyloxy-carbonyl)-N-(hexadecyl)amino]-2-thiophencarbonyl)-imidazol und 50 ml 5N-Natriumhydroxid werden 3 g 2-Ethylformylacetat zugesetzt. Die Lösung wird 24 h lang heftig gerührt. Die Phasen werden getrennt und die Chloroformlösung wird 1 mal mit 50 ml 1N-Natriumhydroxid gewaschen. Das Lösungsmittel wird verdampft und der Rückstand wird 30 min lang in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure auf 40° C erhitzt. Das Lösungsmittel wird wiederum verdampft und das Öl wird aus Aceton kristallisiert und ergibt das Produkt als einen hellgelben Feststoff.

Tabelle XXXVII

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1684	1676	Ethyl 4-undecylamino-2-thiophenecarboxylate
1685	1677	Methyl 4-(15-methylpentadecylamino)-2-thiophenecarboxylate

1686	1678	2,3-Dihydroxypropyl 4-(10-undecenylamino)-2-thiophenecarboxylat
1687	1679	2-Ethoxyethyl 4-(11-hexadecynylamino)-2-thiophenecarboxylate
1688	1680	1-(Carbomethoxy)propyl 4-(13-cyclopentyltridecylamino)-2-thiophenecarboxylate
1689	1681	Diethyl O- 4-[3-(1,3-dimethylcyclohexyl propylamino]-2-thiophenecarboxyl tartrate
1690	1682	O-[4-(11-Phenylundecylamino)-2-thiophenecarbonyl]malic acid
1691	1683	2-(Carboethoxy)vinyl 4-(4-methylbenzylamino)-2-thiophenecarboxylate
1692	1676	Ethyl 4-(8-cyclopropyl-2-hexyloctylamino)-2-thiophenecarboxylate
1693	1676	Isopropyl 5-(15-hexadecenylamino)-2-thiophenecarboxylate
1694	1677	Methyl 5-(2,2,3-trimethylnonylamino)-2-thiophenecarboxylate
1695	1678	3-Hydroxypropyl 5-pentadecylamino-2-thiophenecarboxylate
1696	1679	2-Ethoxyethyl 5-octylamino-2-thiophenecarboxylate
1697	1680	1-(Carboethoxy)ethyl 5-(3-methylheptadecylamino)-2-thiophenecarboxylate
1698	1681	Diethyl O-(5-hexadecylamino-2-thiophenecarbonyl)tartrate
1699	1682	O-[5-(6-Hexadecynylaino)-2-thiophenecarbonyl]malic acid
1700	1683	2-(Carboethoxy)vinyl 5-(2-methyloctylamino)-2-thiophenecarboxylate
1701	1676	3-Hydroxypropyl 5-hexadecylamino-2-furancarboxylate

1702	1676	Methyl 5-undecylamino-2-furancarboxylate
1703	1678	2,3-Dihydroxypropyl 5-(11-phenylundecylamino)-2-furancarboxylate
1704	1678	2-Ethoxyethyl 5-[3-isopropyl-3-(4-tert-butylphenyl)propylamino]-2-furancarboxylate
1705	1681	1-(Carbomethoxy)propyl 5-(3 7-dimethyl-7-octenylamino)-2-furancarboxylate
1706	1681	Diethyl O-[5-(14-methylpentadecylamino)-2-furancarbonyl)-tartrate
1707	1682	O-[5-(2-Tetradecenylamino)-2-furancarbonyl)malic acid
1708	1682	2-(Carboethoxy)vinyl 5-(15-hexadecenylamino)-2-furancarboxylate
1709	1681	2-(Carboethoxy)vinyl 5-octylamino-2-furancarboxylate
1710	1676	Methyl 4-tetradecyl-1-methyl-2-pyrrolecarboxylate
1711	1677	Methyl 4-(13,13-dimethyltetradecylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylate
1712	1678	2,3-Dihydroxypropyl 4-(11-hexadecynylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylate
1713	1679	2-Ethoxyethyl 4-[3-(1,3-dimethylcyclohexyl)-2-propylamino]-1-methyl-2-pyrrolecarboxylate
1714	1680	Carbomethoxymethyl 4-[3-(4-benzyloxyphenyl)propylamino]-2-methyl-2-pyrrolecarboxylate
1715	1681	Diethyl O-[4-(13-cyclopentyltridecylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarbonyltartrate
1716	1682	O-[4-(10-Undecenylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarbonyl]malic acid

1717	1683	2-(Carboethoxy)vinyl 4-(hexadecylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylate
1718	1676	Methyl 5-pentadecyl-1-methyl-2-pyrrolecarboxylate
1719	1677	Methyl 5-(6-methyl-6-heptynylamino-1-methyl-2-pyrrolecarboxylate
1720	1678	2,3-Dihydroxypropyl 5-hexadecylamino 1-methyl-2-pyrrolecarboxylate
1721	1679	2-Ethoxyethyl 5-(10-undecnylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylate
1722	1680	1-(Carbomethoxy)ethyl 5-(13-cyclopentyltridecylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxylate
1723	1681	Diethyl O-[5-(13,13-dimethyltetradecylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarbonyl]tartrate
1724	1682	O-[5-(4-Methylbenzyl)-1-methyl-2-pyrrolecarbonyl]malic acid
1425	1683	2-(Carboethoxy)vinyl 5-hexadecylamino-1-methyl-2-pyrrolecarboxylate
1726	1677	Methyl 2-hexadecylamino-5-pyrimidinecarboxylate
1727	1677	Methyl 2-tetradecylamino-5-pyrimidinecarboxylate
1728	1677	2,3-Dihydroxypropyl 6-pentadecylamino-3-pyridinecarboxylate
1729	1677	2,3-Dihydroxypropyl 2-(11-phenylundecylamino)-5-pyrimidinecarboxylate
1730	1679	2-Ethoxyethyl 6-(15-methylpentadecylamino)-3-pyridinecarboxylate
1731	1680	1-(Carbomethoxy)ethyl 6-(2,2,3-trimethylnonylamino)-3-pyridinecarboxylate

1732	1681	Diethyl O-{6-[3-(1,3-dimethylcyclohexyl)-2-propylamino]-3-pyridinecarbonyl}tartrate
1733	1682	O-[2-(6-Methyl-6-heptynylamino)-5-pyrimidinecarbonyl]malic acid
1734	1683	2-(Carboethoxy)vinyl 6-[3-(4-fluorophenyl)proxylamino]-3-pyridinecarboxylate
1735	1677	2,3-Dihydroxypropyl 6-(10-undecenylamino)-3-pyridinecarboxylate
1736	1679	2,3-Dihydroxypropyl 2-(4-methylbenzylamino)-5-pyrimidinecarboxylate

Beispiel 1737 : 1-(4-Hexadecylamino-2-thiophencarbonyl)-piperidin

Zu einer gekühlten Lösung von 35 ml Piperidin, 2,5 ml Triethylamin und 0,6 g Dimethylaminopyridin in 100 ml Diethylether wird innerhalb 1/2 h eine Lösung von 8,3 g 4-Hexadecylamino-2-thiophencarbonylchlorid-Hydrochlorid in 50 ml Ether zugesetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h dort gehalten. Die Lösung wird weitere 2 h lang zum Rückfluß erhitzt , wonach die Umsetzung vollständig ist. Die Lösung wird abgekühlt, 2 mal mit Wasser extrahiert und getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgetrennt und der Feststoff wird aus Ether umkristallisiert und ergibt das Produkt als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1738 : Ethyl-N-(4-hexadecylamino-2-thiophencarbonyl)-glycinat

Zu einer Lösung von 18 g 4-Hexadecylamino-2-thiophencarbonsäure in Dioxan/Methylenchlorid (1:1) wird 10 min lang Chlorwasserstoffgas zugesetzt. Die Aufschlämmung wird gekühlt und 18 ml Thionylchlorid werden zugefügt. Die Aufschlämmung wird 2 h zum Rückfluß erhitzt und dann unter Vakuum konzentriert (3 malige Verdünnung mit Dioxan). Die erhaltene bernsteinfarbene Lösung wird mit 100 ml Dioxan verdünnt und diese Lösung wird zu frisch hergestelltem Ethylglycinat in 300 ml Methylenchlorid zugesetzt, das 1 g Dimethylaminopyridin und 10 ml Triethylamin enthält.

Nach 16 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch 2 h zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt und filtriert. Die Mutterlauge wird mit Wasser und 10 %iger Salzsäure extrahiert. Die Lösung wird getrocknet und im Vakuum zu einer bernsteinfarbenen Flüssigkeit konzentriert. Eine Probe wird auf Kieselsäure absorbiert und mit Ether eluiert. Das Eindampfen des Eluats füh zu einem Feststoff, der aus Acetonitril umkristallisiert wird, und das Produkt in Form eines weißen Feststoffes darstellt.

Beispiel 1739 : N-(4-Hexadecylamino-2-thiophencarbonyl)-glycin

Ein Gemisch aus 26 g Ethyl-N-(4-Hexadecylamino)2-thiophencarbonyl)-glycinat, 110 ml 1N-Natriumhydroxidlösung und 100 ml Ethanol wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann teilweise eingedampft. Die wässerige Lösung wird mit Diethylether gewaschen, mit 6N-Salzsäure angesäuert, und filtriert. Der weiße Feststoff wird im Vakuum getrocknet und aus Aceton umkristallisiert und ergibt das Produkt als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1740 : 4-(Hexadecylamino)-N-(phenylsulfonyl)-2-thiophencarboxamid

Eine Lösung von 31,4 g Benzolsulfonamid in 250 ml trockenem Dimethylacetamid wird tropfenweise unter Rühren und Kühlen zu einer Suspension von 5,5 g Natriumhydrid in 100 ml trockenem Dimethylacetamid innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur zugesetzt. Das Rühren wird 30 min lang fortgesetzt. Inzwischen wird ein Gemisch aus 36,2 g 4-(Hexadecylamino)-2-thiophencarbonsäure in 100 ml Methylenchlorid, 300 ml Dimethoxyethan und 40 ml Thionylchlorid 1 h und 15 min zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird eingedampft und zu dem erhaltenen öligen Rückstand wird in einer einzigen Zugabe das zuvor hergestellte Gemisch aus Natriumbenzolsulfonamid in Dimethylacetamid zugefügt. Das Gemisch wird 30 min ohne Kühlen gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird in 2 l Wasser und 250 ml gesättigte Natriumchloridlösung eingegossen.

Das Produkt wird durch Filtrieren gewonnen und dann in Methylenchlorid gelöst. Das Gemisch wird durch Diatomeenerde filtriert und Salzlösung wird zum Brechen der Emulsion zugesetzt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert und ergibt das Produkt als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1741 : N-(4-Hexadecylamino-2-thiophencarbonyl)-methansulfonamid

Eine Lösung von 25 g 4-Hexadecylamino-2-thiophencarbonylchlorid-Hydrochlorid und 5,6 g Methansulfonamid in 250 ml Pyridin wird 2 h unter Rückfluß gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Diethylether verteilt, die wässerige Phase wird mit 1N-Salzsäure angesäuert und die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Umkristallisieren des verbliebenen weißen Feststoffes aus 60 %iger wässeriger Essigsäure und dann aus Methylenchlorid/Hexan führt zu dem Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 1742 : N-(4-Hexadecylamino-2-thiophencarbonyl)-benzamid

1 g einer 50 %igen Öldispersion von Natriumhydrid wird mit Petrolether durch Dekantieren gewaschen, getrocknet und in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Zu diesem gerührten Gemisch wird eine Lösung von 2,42 g Benzamid in 5 ml Tetrahydrofuran in einem Ansatz zugegeben. Eine anfängliche Wasserstoffentwicklung tritt ein. Während des 30 min langen Rührens. verschwindet das Natriumhydrid nach und nach und es bildet sich ein weißes, milchiges , trübes Gemisch aus. Eine Lösung von 0,9 g 4-[N-(Trifluoracetyl)-4-(hexadecyl)amino]-2-thiophencarbonylchlorid in 3 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise innerhalb von 5 min dem Gemisch zugesetzt. Das ganze milchige Gemisch wird unter Stickstoff 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird dann in Wasser eingegossen und mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wird mit Wasser und Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Das Eindampfen des Lösungsmittels ergibt einen blaßgelben Feststoff. Der Feststoff wird aus Ether/Acetonitril (50 : 50) und dann aus Acetonitril umkristallisiert und ergibt das Produkt als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1743 : N-(4-Hexadecylamino-2-thiophencarbonyl)-pyrrolidin

Eine warme Lösung von 1,0 g 4-[N-(Carbobenzyloxy)-N-hexadecylamino]-2-thiophencarbonylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether wird zu 1,2 g Pyrrolidin zugesetzt. Es bildet sich ein Niederschlag aus. Das Gemisch wird 1 h unter Rückfluß gerührt, filtriert und mit heißem Ether extrahiert. Der Extrakt wird eingedampft und eine Lösung des erhaltenen Rückstandes in 100 ml Tetrahydrofuran wird in Gegenwart von 0,6 g 10 %igem Palladium auf Kohle bei einem Wasserstoffdruck von etwa 0,4 bar geschüttelt. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäure umkristallisiert und ergibt das Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 1744 : N-(2,3-Dihydroxypropyl)-4-hexadecylamino-2-thiophencarboxamid

Zu einem 4,1 g 1-{4-[N-(tert.Butyloxycarbonyl)-N-(hexadecyl)-amino]-2-thiophencarbonyl}-imidazol , 50 ml Chloroform und 50 ml 1N-Natriumhydroxid enthaltenden Gemisch werden 1,1 g 3-Amino-1,2-propandiol zugesetzt. Die Lösung wird 24 h kräftig gerührt, die Phasen werden getrennt und die Chloroformlösung wird 1 mal mit 50 ml 1N-Natriumhydroxid gewaschen. Das Lösungsmittel wird verdampft und der Rückstand wird 30 min in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure auf 40° C erhitzt. Das Lösungsmittel wird wiederum verdampft und das Öl wird aus Aceton zu hellgelben Kristallen von 1-{4-[N-(tert.Butyloxycarbonyl)-N-(hexadecyl)amino]-2-thiophencarbonyl}-imidazol kristallisiert.

Tabelle XXXVIII

Die folgenden Heteroarylcarboxamide werden aus den entsprechenden Carbonsäuren (Tabelle XXXVI) nach den Methoden der Beispiele 1737 bis 1744 gemäß näherer Angabe in der Tabelle erhalten. Die erforderlichen Carbonsäurederivate werden nach den Methoden der Beispiele 1672 bis 1675 erhalten.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1745	1737	1-[4-(13,13-Dimethyltetradecylamino)-2-thiophenecarbonyl]piperidine
1746	1738	Ethyl N-[4-(10-undecenylamino)-2-thiophenecarbonyl]glycinate
1747	1739	N-[4-(10-Undecenylamino)-2-thiophenecarbonyl]glycine
1748	1740	4-(11-Cyclohexylundecylamino)-N-(phenylsulfonyl)-2-thiophenecarboxamide
1749	1741	N-[4-(6-Methyl-2-heptynylamino)-2-thiophenecarbonyl]methanesulfonamide
1750	1742	N-[4-(11-Phenylundecylamino)-2-thiophenecarbonyl]benzamide
1751	1743	1-[4-(4-Methylbenzylamino)-2-thiophenecarbonyl]pyrrolidine
1752	1744	N-(2,3-Dihydroxyproply)-4-[2-(1-naphthyl)ethylamino]-2-thiophenecarboxamide
1753	1737	1-[5-(15-Hexadecenylamino)-2-thiophenecarbonyl]pyrrolidine
1754	1738	Ethyl N-[5-(2,2,3-trimethylnonylamino)-2-thiophenecarbonyl]-glycinate
1755	1738	Ethyl N-(5-hexadecylamino-2-thiophenecarbonyl)glycinate
1756	1739	N-(5-Hexadecylamino-2-thiophenecarbonyl)glycine
1757	1740	5-(11-Phenylundecyl)-N-(phenylsulfonyl)-2-thiophenecarboxamide
1758	1741	N-[5-(15-Hexadecenylamino)-2-thiophenecarbonyl]methanesulofonamide

1759	1742	N-[5-(8-Cyclopropyl-2-hexyl-octylamino)-2-thiophenecarbon-yl]benzamide
1760	1743	1-[5-[3-Ethyl-3-(4-tert-butyl-phenyl)propylamino]-2-thiophe-necarbonyl]pyrrolidine
1761	1744	5-[3-Isopropyl-3-(4-tert-bu-tylphenyl)propylamino]-N-(2,-3-dihydroxypropyl)-2-thiophe-necarboxamide
1762	1742	1-(5-Octylamino-2-furancarbon-yl)-piperidine
1763	1738	Ethyl N-(5-hexadecylamino-2-furancarbonyl)glycinate
1764	1743	N-(5-Hexadecylamino-2-furan-carbonyl)glycine
1765	1742	5-(15-Hexadecenyl)-N-(phenyl-sulfonyl)-2-furancarboxamide
1766	1742	N-[5-(11-Phenylundecylamino)-2-furancarbonyl]benzamide
1767	1743	1-[5-(8-Cyclopropyl-2-hexyloc-tylamino)-2-furancarbonyl]pi-perdine
1768	1737	1-(4-Hexadecylamino-1-methyl-2-pyrrolecarbonyl)piperidine
1769	1738	Ethyl N-[5-(10-undecenylami-no)-1-methyl -2-pyrrolecarbo-nyl]glycinate
1770	1739	N-[5-(10-Undecenylamino)-1-methyl-2-pyrrolocarbonyl]gly-cine
1771	1740	4-(14-Methylpentadecylamino)-1-meth-yl-N-(phenysulfonyl)-2-pyrrolecarboxamide
1772	1741	N-(5-Hexadecylamino-1-methyl-2-pyrrolecarbonyl)methanesul-fonamide
1773	1742	N-[5-(11-Phenylundecylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarbonyl]-benzamide

1774	1743	1-(4-Hexylamino-2-methyl-2-pyrrolecarbonyl)pyrrolidine
1775	1744	5-(11-Hexadecynylamino)-1-methyl-N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-pyrrolecarboxamide
1776	1737	1-[2-(15-Methylhexadecylamino)-5-pyrimidinecarbonyl]pyrrolidine
1777	1738	Ethyl N-(2-hexadecylamino-5-pyrimidinecarbonyl)glycinate
1778	1739	N-(2-Hexadecylamino-5-pyridinecarbonyl)glycine
1779	1740	6-(11-Phenylundecylamino)-N-(phenylsulfonyl)-3-pyridinecarboxamide
1780	1741	N-(6-Octylamino-3-pyridinecarbonyl)methanesulfonamide
1781	1742	N-[6-(11-Hexadecynylamino)-3-pyridinecarbonyl)benzamide
1782	1743	1-[2-(13-Cyclopentyltridecylamino)-5-pyrimidinecarbonyl]-piperidine
1783	1744	6-Tetradecyl-N-(2,3-dihydroxylpropyl)-3-pyridinecarboxamide

Tabelle XXXIX

Die folgenden Heteroarylcarboxaldehyde werden aus den entsprechenden Aminoheteroarylcarbonitrilen und Alkylhalogeniden nach den Methoden der Beispiele 1514 und 1515 erhalten, ausgenommen die Beispiele 1789, 1790, 1796 und 1797. Die Zwischenprodukte für die Beispiele 1790 und 1797 werden unter Verwendung von 6-Chlornicotinonitril nach der Methode von Beispiel 1534 erhalten. Für die Beispiele 1789 und 1796 werden die Zwischenverbindungen unter Verwendung von 2-Chlor-5-cyanpyrimidin nach der Methode von Beispiel 1533 hergestellt.

Beispiel Nr.	Verbindung
1784	4-Hexylamino-2-thiophenecarboxaldehyde
1785	5-Heptylamino-2-thiophenecarboxaldehyde

1786 5-Octylamino-2-furancarboxaldehyde

1787 4-Nonylamino-1-methyl-2-pyrrolecarboxaldehyde

1788 5-Decylamino-1-methyl-2-pyrrolecarboxaldehyde

1789 2-Undecylamino-5-pyrimidinecarboxaldehyde

1790 6-Dodecylamino-3-pyridinecarboxaldehyde

1791 4-Tridecylamino-2-thiophenecarboxaldehyde

1792 5-Tetradecylamino-2-thiophenecarboxaldehyde

1793 4-Pentadecyl-1-methyl-2-pyrrolecarboxaldehyde

1794 5-Hexadecylamino-2-furancarboxaldehyde

1795 5-Heptadecylamino-1-methyl-2-pyrrolecarboxaldehyde

1796 2-Octadecylamino-5-pyrimidinecarboxaldehyde

1797 6-Nonadecylamino-3-pyridinecarboxaldehyde

1798 4-(1-Methylpentadecylamino)-2-thiophenecarboxaldehyde

1799 5-(3-Methylheptadecylamino)-2-thiophenecarboxaldehyde

1800 5-(14-Methylpentadecylamino)-2-furancarboxaldehyde

1801 4-(13,13-Dimethyltetradecylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxaldehyde

1802 5-(10-Undecenylamino)-2-furancarboxaldehyde

1803 5-(10-Undecenylamino)-2-thiophenecarboxaldehyde

1804 5-(6-Hexadecynylamino)-1-methyl-2-pyrrolecarboxaldehyde

1805	4-(3 7-Dimethyl-6-octenylamino)-2-thiophenecarboxaldehyde
1806	5-(11-Phenylundecylamino)-2-furancarboxaldehyde

Beispiel 1807 : Methyl-16-bromhexadecanoat

Ein Gemisch aus 22 g 16-Bromhexadecansäure und 20 ml Methanol wird mit 1,0 ml konz.Schwefelsäure behandelt und 24 h unter Rückfluß gerührt. Das Gemisch wird mit 10 g Natriumacetat behandelt und das Lösungsmittel wird verdampft. Der Rückstand ist in 300 ml Ether teilweise löslich und das Gemisch wird filtriert. Die Etherlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Petrolether umkristallisiert und ergibt Methyl-16-bromhexadecanoat als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1808 : 1-(16-Bromhexadecanoyl)pyrrolidin

Eine Lösung von 20 g 16-Bromhexadecansäure und 27,5 ml Thionylchlorid in 20 ml Toluol wird 5 h unter Rückfluß gerührt und zu einem hellgelben Öl eingedampft. Eine Lösung des Öls in 200 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von 10 g Pyrrolidin in 200 ml Tetrahydrofuran bei 0° C zugesetzt. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird aus Petrolether kristallisiert und ergibt 1-(16-Bromhexadecanoyl)-pyrrolidin als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1809 : 12-Hydroxydodecanonitril

Eine Lösung von 4,6 g 11-Bromundecanol und 1,6 g Natriumcyanid in 40 ml Dimethylformamid wird 18 h auf 80° C erwärmt, abgekühlt und in Eiswasser eingegossen. Das Gemisch wird mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Eindampfen der Lösung führt zu 12-Hydroxydodecanonitril als gelbes Öl.

Beispiel 1810 : 12-(Methansulfonyloxy)dodecanonitril

Eine Lösung von 15 g 12-Hydroxydodecanonitril und 14 ml Triethylamin in 320 ml Methylenchlorid wird bei 0° C gerührt, während 5,7 ml Methansulfonylchlorid tropfenweise zugesetzt werden. Das Gemisch wird 1 h lang bei 0° C gerührt, mit Methylenchlorid verdünnt und mit Wasser, kalter verdünnter Salzsäure, gesättigter wässeriger Natriumbicarbonatlösung

und Salzlösung extrahiert. Die Lösung wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft und ergibt 12-(Methansulfonyloxy)-dodecanonitril als ein gelbes Öl.

Beispiel 1811 : Natrium-2-bromethansulfonat

Ein Gemisch aus 6,2 g 1,2-Dibromethan, 12,5 ml Ethanol und 4,5 ml Wasser wird unter Rückfluß gerührt, während eine Lösung von 1,25 g wasserfreiem Natriumsulfit in 4,5 ml Wasser tropfenweise zugesetzt wird. Nach beendeter Zugabe wird noch weitere 2 h zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird eingedampft und der feste Rückstand wird wiederholt mit 20 ml siedendem 95 %igem Ethanol extrahiert. Das Kristallisieren aus Ethanol führt zu Natrium-2-bromethansulfonat als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1812 : N-Phenyl-2-bromethansulfonamid

Ein Gemisch aus 10 g Natrium-2-bromethansulfonat und 12 g feingepulvertem Phosphorpentachlorid wird auf einem Dampfbad erhitzt , bis es flüssig wird und dann noch weitere 4 h danach. Das Gemisch wird durch Destillieren konzentriert und der Rückstand wird mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser und 5 %iger wässeriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und zu einem gelben Öl eingedampft.

Eine Lösung des gelben Öls in 100 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 18 g Anilin in 150 ml Tetrahydrofuran bei 0° C zugesetzt. Das Gemisch wird filtriert und das Filtrat wird eingedampft. Das Kristallisieren des Rückstandes aus Ether/Petrolether führt zu N-Phenyl-2-bromethansulfonamid in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 1813 : Ethyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)-benzoat

Eine Lösung von 21 g Methyl-16-bromhexadecanoat und 20 g Ethyl-4-aminobenzoat in 150 ml Hexamethylphosphoramid wird 20 h lang bei 120° C gerührt, abgekühlt, mit Wasser verdünnt und filtriert.

Eine Methylenchloridlösung des Feststoffes wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit aktivierter Kohle geklärt und über Silikagel filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert und ergibt 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoat als einen weißen kristallinen Feststoff.

Beispiel 1814 : 4-(15-Carboxypentadecylamino)-benzoesäure =

Eine Lösung von 8,8 g Ethyl-4-(15-carbomethoxy-pentadecylamino)-benzoat, 4,5 g Kaliumhydroxid und 10 ml Wasser in 90 ml Ethanol wird 10 h bei 75° C gerührt, abgekühlt, mit Wasser verdünnt, mit verdünnter Salzsäure auf pH 4 gebracht und filtriert. Der Feststoff wird getrocknet und aus Essigsäure kristallisiert und ergibt 4-(15-Carboxypentadecylamino)benzoesäure als einen weißen kristallinen Feststoff.

Beispiel 1815 : Dinatriumsalz von 4-(15-Carboxypentadecylamino)benzoesäure

Eine Lösung von 4 g 4-(15-Carboxypentadecylamino)benzoesäure, 25 ml 1N-Natriumhydroxid und 75 ml Wasser in 250 ml Ethanol wird durch Rückflußkochen gebildet und dann abkühlen gelassen. Der Niederschlag wird durch Filtrieren gewonnen und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert und ergibt das Dinatriumsalz von 4-(15-Carboxypentadecylamino)benzoesäure in Form eines weißen kristallinen Feststoffes.

Beispiel 1816 : Ethyl-4-(15-carboxypentadecylamino)-benzoat

Eine Lösung von 5 g Ethyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)-benzoat und 0,8 g Kaliumhydroxid in 50 ml 95 %igem Ethanol wird 10 h bei 50° C gerührt , mit 100 ml Wasser verdünnt und mit konz.Salzsäure angesäuert. Der Feststoff wird durch Filtrieren gewonnen, getrocknet und aus Toluol umkristallisiert und ergibt Ethyl-4-(15-carboxypentadecylamino)benzoat als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1817 : 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzonitril

Eine Lösung von 12 g 4-Aminobenzonitril und 15 g Methyl-16-bromhexadecanoat in 200 ml Hexamethylphosphoramid wird 22 h auf 120° C erhitzt, abkühlen gelassen und mit Wasser verdünnt. Das Gemisch wird abgekühlt und der gebildete Niederschlag wird gewonnen, getrocknet und aus Ether/Hexan umkristallisiert und ergibt 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzonitril als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1818 : 4-(15-Carboxypentadecylamino)-benzonitril

Eine Lösung von 3 g 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzonitril und 0,5 g Kaliumhydroxid in 50 ml 95 %igem Ethanol wird 10 h bei 50° C gerührt, mit Wasser verdünnt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird abgetrennt, getrocknet und aus Ether/Hexan umkristallisiert und ergibt 4-(15-Carboxypentadecylamino)-benzonitril als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1819 : 4-(15-Carboxypentadecylamino)-benzaldehyd

54 ml Diisobutylaluminiumhydrid (25 %ige Lösung in Toluol) werden unter Rühren zu einer Lösung von 5,1 g 4-(15-Carboxypentadecylamino)-benzonitril unter Stickstoff zugesetzt. Die Temperatur steigt während der 30 min langen Zugabe auf 40° C an. Das Reaktionsgemisch wird dann 1 h lang gerührt. Eine Lösung von Methanol in Toluol (50 ml, 1 : 1) wird innerhalb von 30 min zugesetzt und das Gemisch wird in 500 ml heftig gerührte eiskalte 5 %ige wässerige Schwefelsäure eingegossen. Nach 10 min werden 30 g Diatomeenerde zugefügt, das Gemisch wird filtriert und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässerige Lösung wird 2 mal mit 100 ml Toluol extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit wässerigem Natriumbicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, mit Kohle entfärbt, filtriert und im Vakuum zu einem hellgelben, kristallinen Feststoff eingedampft. Das Umkristallisieren aus Hexan führt zu 4-(15-Carboxypentadecylamino)-benzaldehyd in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 1820 : Ethyl-4-[2-(N-phenylsulfonamido)-ethylamino]-benzoat

Eine Lösung von 7,1 g N-Phenyl-2-bromethansulfonamid und 12,6 g Ethyl-4-aminobenzoat in 100 ml Hexamethylphosphoramid wird 22 h bei 120° C gerührt, abgekühlt, mit Wasser verdünnt und filtriert. Der Feststoff wird getrocknet und aus Acetonitril umkristallisiert und führt zu Ethyl-4-[2-(N-phenylsulfonamido)-ethylamino]- benzoat in Form eines weißen Feststoffes.
Die Hydrolyse des erhaltenen Produktes nach der Methode von Beispiel 9 führt zu 4-[2-(N-Phenylsulfonamido)ethylamino]-benzoesäure.

Beispiel 1821 : Ethyl-4-(2-sulfoethylamino)benzoat

Eine Lösung von 4,1 g Natrium-2-bromethansulfonat und 7,9 g Ethyl-4-aminobenzoat in 110 ml Hexamethylphosphoramid wird 18 h bei 125° C gerührt und dann in verdünnte Salzsäure eingegossen. Der Feststoff wird durch Filtrieren abgetrennt, getrocknet und aus Acetonitril umkristallisiert und ergibt Ethyl-4-(2-sulfoethylamino)benzoat als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1822 : 4-(2-Sulfoethylamino)benzoesäure

Ein Gemisch aus 4,4 g Ethyl-4-(2-sulfoethylamino)benzoat, 2,3 g Kaliumhydroxid , 10 ml Wasser und 90 ml Ethanol wird 8 h unter Rückfluß gerührt, abkühlen gelassen, mit Wasser verdünnt und mit konz.Salzsäure auf pH 4 gebracht. Der Niederschlag wird durch Filtrieren gewonnen , getrocknet und aus Essigsäure umkristallisiert und ergibt 4-(2-Sulfoethylamino)-benzoesäure als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1823 : 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoesäure

Ein Gemisch aus 1,37 g 4-Aminobenzoesäure, 3,50 g Methyl-16-bromhexadecanoat, 2,12 g Natriumcarbonat und 140 ml Hexamethylphosphoramid wird 18 h bei 120° C gerührt, abkühlen gelassen

und in verdünnte Salzsäure eingegossen. Der Niederschlag wird durch Filtrieren gewonnen, getrocknet und aus Acetonitril kristallisiert und ergibt 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)benzoesäure in Form eines weißen Feststoffes.

Tabelle XL

Die in der nachstehenden Tabelle angeführten 4-[(subst.-Alkyl)-amino]-phenyl-Verbindungen werden nach den Methoden der Beispiele 1813 bis 1823 hergestellt. Die erforderlichen Alkylierungsmittel werden nach den Methoden der Beispiele 615 und 1807 bis 1813 erhalten.

Tabelle XL

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1824	1813	Ethyl 4-(3-carbomethoxyprop-2-enylamino)benzoate
1825	1813	Ethyl 4-(15-carbomethoxypentadec-4-ynylamino)benzoate
1826	1814	4-[(3-Carboxy-2,4,4-trimethylcyclohexyl)amino]benzoic acid
1827	1823	4-(13-Carbomethoxytridecylamino)benzoic acid
1828	1814	4-(Carboxymethylamino)benzoic acid
1829	1814	4-(3-Carboxypropylamino)benzoic acid
1830	1813	Ethyl 4-(1-carboethoxybutylamino)benzoate
1831	1814	4-(5-Carboxypentylamino)benzoic acid
1832	1814	4-(10-Carboxydecylamino)benzoic acid
1833	1815	Disodium salt of 4-(5-carboxypentylamino)benzoic acid
1834	1816	Ethyl 4-(10-carboxydecylamino)benzoate
1835	1813	Ethyl 4-(2-carboethoxyethylamino)benzoate
1836	1813	Ethyl 4-(3-carboxypropylamino)benzoate
1837	1823	4-(10-Carbomethoxydecylamino)benzoic acid
1838	1813	Ethyl 4-(carboethoxymethylamino)benzoate
1839	1815	Disodium salt of 4-(1-carboxybutylamino)benzoic acid
1840	1814	4-(2-Carboxyethylamino)benzoic acid
1841	1813	Ethyl 4-(3-carboethoxypropylamino)benzoate
1842	1813	Ethyl 4-(1-carboethoxyethylamino)benzoate
1843	1813	Ethyl 4-(5-carboethoxypentylamino)benzoate
1844	1814	4-(Carboxymethylamino)benzoic acid
1845	1814	4-(1-Carboxybutylamino)benzoic acid

210 796

Tabelle XL (Fortsetzung)

Beispiel Nr,	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1846	1815	Disodium salt of 4-(carboxymethylamino)benzoic acid
1847	1815	Disodium salt of 4-(10-carboxydecylamino)benzoic acid
1848	1815	Disodium salt of 4-(13-carboxytridecylamino)benzoic acid
1849	1813	Methyl 4-(carboethoxymethylamino)benzoate
1850	1816	Ethyl 4-(13-carboxytridecylamino)benzoate
1851	1816	Ethyl 4-(carboxymethylamino)benzoate
1852	1816	Ethyl 4-(5-carboxypentylamino)benzoate
1853	1823	4-(Carbomethoxymethylamino)benzoic acid
1854	1823	4-(Carboethoxymethylamino)benzoic acid
1855	1823	4-(5-Carbomethoxypentylamino)benzoic acid
1856	1823	4-(1-Carbomethoybutylamino)benzoic acid
1857	1816	Ethyl 4-(18-carboxyoctadecylamino)benzoate
1858	1814	4-(4-Carboxybutylamino)benzoic acid
1859	1815	Sodium 4-(5-carbomethoxypentylamino)benzoate
1860	1815	Sodium 4-(5-carboethoxypentylamino)benzoate
1861	1817, 1818	4-(10-Carbomethoxydecylamino)benzaldehyde
1862	1817, 1818, 1819	4-(2-Carboxyethylamino)benzaldehyde
1863	1817, 1818, 1819	4-(Carboxymethylamino)benzaldehyde
1864	1817, 1818	4-(5-Carbomethoxypentylamino)benzaldehyde
1865	1817, 1818, 1819	4-(1-Carboxybutylamino)benzaldehyde
1866	1817, 1818	4-(13-Carboethoxytridecylamino)benzaldehyde
1867	1817, 1818	4-(2-Carbomethoxyethylamino)benzaldehyde

210 791

Tabelle XL (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1868	1817, 1818, 1819	4-(10-Carboxydecylamino)benzaldehyde
1869	1821	Ethyl 4-(5-sulfopentylamino)benzoate
1870	1821, 1822	4-(11-Sulfoundecylamino)benzoic acid
1871	1821, 1822	4-(6-Sulfohexylamino)benzoic acid
1872	1821, 1822	4-(16-Sulfohexadecylamino)benzoic acid
1873	1821	Ethyl 4-(4-sulfoethylamino)benzoate
1874	1820	Ethyl 4-[6-(N-phenylsulfamyl)hexylamino]benzoate
1875	1820	Ethyl 4-[1-(N-methylsulfamyl)butylamino]benzoate
1876	1820	4-[11-(N-ethylsulfamyl)undecylamino]benzoic acid
1877	1820	4-[2-(N-methylsulfamyl)ethylamino]benzoic acid
1878	1820	4-[6-(N-phenylsulfamyl)hexylamino]benzoic acid
1879	1820	Ethyl 4-[16-(N-methylsulfamyl)hexadecylamino]benzoate
1880	1820	Ethyl 4-{6-[N-(p-toluene)sulfamyl]hexylamino}benzoate
1881	1820	4-[(N-methylsulfamyl)methylamino]benzoic acid
1882	1817	4-(5-Carbomethoxyhexylamino)benzamide
1883	1817	1-[4-(10-Carbomethoxydecylamino)benzoyl]pyrrolidine
1884	1817	1-[4-(2-Carboethoxyethylamino)benzoyl]piperidine
1885	1817	1-[4-(Carboethoxymethylamino)benzoyl]morpholine
1886	1817	1-[4-(5-Carbomethoxypentylamino)benzoyl]pyrrolidine
1887	1813	Ethyl 4-(10-carbomethoxydec-9-enylamino)benzoate
1888	1814	4-(15-Carboxypentadec-9-enylamino)benzoic acid
1889	1823	4-(3-Carbomethoxyprop-2-enylamino)benzoic acid

210 791

Tabelle XL (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1890	1816	Ethyl 4-(6-carboxyhex-5-enylamino)benzoate
1891	1815	Sodium 4-(15-carbomethoxypentadec-4-ynylamino)benzoate
1892	1817, 1819	4-(10-Carboethoxydec-9-enylamino)benzaldehyde
1893	1817, 1818, 1819	4-(3-Carboxyprop-2-enylamino)benzaldehyde
1894	1821, 1822	4-(3-Sulfoprop-2-enylamino)benzoic acid
1895	1821	Ethyl 4-(11-sulfoundec-10-enylamino)benzoate
1896	1820	Ethyl 4-(15-methylsulfamylpentadec-4-ynylamino)benzoate
1897	1820	4-[3-(N-Phenylsulfamyl)prop-2-enylamino)benzoic acid
1898	1813	Ethyl 4-[(3-carboethoxy-2,4,4-trimethylcyclohexyl)amino] benzoate
1899	1816	Ethyl 4-[(3-Carboxymethyl-2,2,4-trimethylcyclopentyl)-amino]benzoate

210 791

Beispiel 1900 : 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoylchlorid-hydrochlorid

Eine kalte Lösung von 25 g 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)benzoesäure in 500 ml Dimethoxyethan/Methylenchlorid (4: 1) wird hergestellt und trockener Chlorwasserstoff wird durch die Lösung durchperlen gelassen, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Die Lösung wird mit 25 ml Thionylchlorid behandelt und am Rückfluß gekocht, bis der gesamte Niederschlag wieder aufgelöst ist. Die Lösungsmittel werden verdampft und hinterlassen eine orangefarbene , halbkristalline Masse.

Beispiel 1901 : N-Trifluoracetyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)benzoylchlorid

Zu einer gerührten eiskalten Suspension von 9 g 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)benzoesäure in 100 ml Dimethoxyethan und 16 ml Pyridin werden 18 ml Trifluoressigsäureanhydrid zugesetzt. Die Lösung 30 min bei 0° C gerührt. Die Lösung wird mit 300 ml Ether und 100 g Eis verdünnt. Nach 15 min langem heftigen Rühren werden die Phasen getrennt. Die Etherlösung wird mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem weißen amorphen Feststoff eingedampft.

Zu 9,2 g des erhaltenen Produktes in 30 ml Methylenchlorid und 0,5 ml Dimethylformamid werden 5,7 ml Thionylchlorid zugesetzt. Nach 20 h Rückflußkochen werden die Lösungsmittel abgedampft und hinterlassen ein hellgelbes, mobiles Öl.

Beispiel 1902 : N-Carbobenzyloxy-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)benzoylchlorid

Zu 15 g 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoesäure in 200 ml warmem Chloroform werden 15 g Natriumcarbonat in 150 ml Wasser zugesetzt. Zu der heftig gerührten Lösung werden 10 g Carbobenzyloxychlorid zugefügt. Nach 2 h Rühren bei 40° C werden die Phasen getrennt, 3 mal mit 1N-Salzsäure gewaschen, getrocknet und zu einem Öl eingedampft. Das Öl wird in 300 ml Toluol gelöst, mit 15 ml Thionylchlorid behandelt und die

Lösung wird 5 h zum Rückfluß erhitzt. Die Lösungsmittel werden eingedampft und der Rückstand wird 3 mal in Toluol gelöst, wobei jedes Mal dazwischen eingedampft wird, und ergibt ein viskoses orangefarbenes Öl.

Beispiel 1903 : 1-{4-[N-(tert.Butyloxycarbonyl)-N-(15-carbomethoxypentadecyl)amino]benzoyl}-imidazol

Eine Lösung von 10 g 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)benzoesäure in 100 m Dioxan wird mit 4,0 g tert.Butylazidoformiat und 10 ml Pyridin behandelt. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die geschützte Amidosäure aus der Lösung durch Zugabe von 150 ml Wasser ausgefällt. Das Produkt wird gewonnen und gründlich getrocknet. Das Rohprodukt wird in 200 ml eines Gemisches aus Methylenchlorid/Dimethoxyethan/Pyridin (1: 4 : 1) gelöst und mit 5,4 g 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und die Lösungsmittel werden eingedampft und ergeben die Titelverbindung als ein dickes orangefarbenes Öl.

Beispiel 1904 : Kalium-sulfomethyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)benzoat

Zu 39,3 g Kalium-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)-benzoat in 125 ml Hexamethylphosphoramid werden 26,0 g gepulvertes Kaliumjodmethansulfonat zugesetzt. Nach 24 h Rühren bei 25° C wird das Produkt durch sorgfältige Verdünnung mit Wasser oder Alkohol bis zum Kristallisationspunkt erhalten. Wenn diese Reaktion mit Kalium-2-jodethansulfonat ausgeführt wird, so wird der Kaliumsulfoethylester erhalten.

Beispiel 1905 : 2,3-Dihydroxypropyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)-benzoat

Eine Lösung von 7,34 g 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoesäure, 4,80 g 25 %igem wässerigem Natriumhydroxid

und 12,6 g 3-Jod-1,2-propandiol in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt , mit 100 ml Ether verdünnt und 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser behandelt und mit Ether extrahiert. Die getrockneten Extrakte werden verdampft und ergeben 2,3-Diethoxypropyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)benzoat.

Beispiel 1906 : 2,3-Dihydroxypropyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)-benzoat

Eine Lösung von 11,8 g 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoesäure, 1,0 g Glycerin und 5,35 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Toluol wird 4 h unter Rückfluß gerührt. Die Lösung wird mit weiteren 5,35 ml Bortrifluoridetherat behandelt und das Rückflußkochen wird 120 h lang fortgesetzt. Durch Verdünnen mit Wasser und mit Methylenchlorid und anschließendes Filtrieren erhält man 2,3-Dihydroxypropyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)-benzoat als einen weißen Feststoff.

Beispiel 1907 : 2,3-Dihydroxypropyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)-benzoat

Ein Gemisch aus 2,25 g Methyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)benzoat, 280 mg Glycerin und 1,37 g p-Toluolsulfonsäure wird 4 h auf 180 ^{o} C erhitzt und dann zwischen Ether und 3 %iger wässeriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die Etherphase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft und ergibt 2,3-Dihydroxypropyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)-benzoat.

Beispiel 1908 : Methyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino) benzoat

Eine Lösung von 50,5 g 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoesäure und 34,4 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Methanol wird 4 h unter Rückfluß gerührt, abkühlen gelassen und in 1,2 l eiskalte, 5 %ige wässerige Natriumcarbonatlösung eingegossen. Der weiße Feststoff wird durch Filtrieren gewonnen und aus Benzol/Methanol umkristallisiert, wobei Methyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)-benzoat vom Fp. 92 - 93^{o} C erhalten wird.

Beispiel 1909 : 1-(Methoxycarbonyl)propyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)benzoat
Zu einer Lösung von 10,0 g 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoylchlorid-hydrochlorid in 200 ml Methylenchlorid wird tropfenweise eine Lösung von 3 g Methyl-hydroxybutyrat und 5 g Triethylamin in 100 ml Ether zugesetzt. Nach 17 h Rühren bei Raumtemperatur wird der Niederschlag filtriert und mit mehreren Anteilen Ether gewaschen. Die Etherlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und zu der kristallinen Titelverbindung kondensiert.

Beispiel 1910 : 1-Carboxyethyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)benzoat
Ein 10,0 g 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)benzoesäure, 3,3 g Milchsäure, 500 mg Toluolsulfonsäure und 500 ml Toluol enthaltender Kolben wird mit einem Soxhlet-Extraktor versehen, der mit aktivierten 4A-Linde-Molekularsieben befüllt ist. Die Lösung wird 4 h zum Rückfluß erhitzt, innerhalb welcher Zeit der Soxhlet-Extraktor 2 mal mit frischem Molekularsieb befüllt wird. Die heiße Lösung wird filtriert und abkühlen gelassen , worauf das Produkt in Form von weißlichen Kristallen ausfällt.

Beispiel 1911 : Diethyl-O-[4-(15-carbomethoxypentadecylamino)benzoyl]tartrat
N-Trifluoracetyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)benzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 100 ml warmem Ether werden mit 2,5 g Ethyltartrat behandelt und 24 h zum Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird filtriert, der Rückstand wird mit heißem Ether gewaschen und die Lösung wird eingedampft. Nach der Behandlung mit wässerig/methanolischem Kaliumcarbonat wird das Produkt durch Ansäuern ausgefällt, filtriert, und getrocknet. Die Kristallisation aus Aceton ergibt das Diethyltartrat als einen weißen kristallinen Feststoff.

Beispiel 1912 : O-[4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoyl]apfelsäure

Zu einer warmen Lösung von N-Carbobenzyloxy-4-(15-carbomethoxy pentadecylamino)-benzoylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether werden 2 g Apfelsäure zugesetzt. Es bildet sich sofort ein Niederschlag aus, doch wird das Gemisch 1 h zum Rückfluß erhitzt und noch heiß filtriert. Der Feststoff wird wiederholt mit heißem Ether gewaschen, dann wird der Ether verdampft und hinterläßt einen weißen Feststoff. Das Produkt wird in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und über 600 mg 10 %igem Palladium auf Kohle bei etwa 0,4 bar hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr stattfindet. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung wird eingedampft und der Rückstan wird aus Essigsäure umkristallisisert und hinterläßt die Titelverbindung als eine dunkle kristalline Masse.

Beispiel 1913 : 2-(Ethoxycarbonyl)-vinyl-4-(15-carbo-methoxypentadecylamino)benzoat

Zu einem 4,3 g 1-{4-[N-(tert.Butyloxycarbonyl)-N-(15-carbo-methoxypentadecyl)amino]benzoyl}-imidazol, 50 ml Chloroform und 50 ml 5N-Natriumhydroxid enthaltenden Gemisch werden 3 g Ethylformylacetat zugesetzt. Die Lösung wird 24 h lang heftig gerührt. Die Phasen werden abgetrennt und die Chloroformlösung wird 1 mal mit 50 ml 1N-Natriumhydroxid gewaschen. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand wird 30 min lang in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure auf 40° C erwärmt. Das Lösungsmittel wird wiederum eingedampft und das Öl wird aus Aceton zu hellgelben Kristallen von 2-(Ethoxycarbonyl)-vinyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)-benzoat kristallisiert.

Beispiel 1914 : 2-(Ethoxycarbonyl)ethyl-4-(15-carbo-methoxypentadecylamino)benzoat

Eine Lösung von 4 g 2-(Ethoxycarbonyl)-vinyl-4-(15-carbo-methoxypentadecylamino)benzoat und 400 mg 10 %igem Palladium auf Kohle in 100 ml Tetrahydrofuran wird bei etwa 0,4 bar

bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Der Katalysator wird filtriert, die Lösung wird eingedampft und der Rückstand wird aus Acetonitril zu 2-(Ethoxycarbonyl)-ethyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)benzoat kristallisiert.

Tabelle XLI

Die 4-[(subst.Alkyl)-amino]-benzoate gemäß der folgenden Tabelle werden nach der Methode der Beispiele 1904 bis 1914 erhalten. Die erforderlichen Benzoesäuren oder deren Derivate werden nach den Methoden der Beispiele 1814 bis 1823 bzw. 1900 bis 1903 dargestellt.

Tabelle XLI

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1915	1905	Isopropyl 4-(5-carbomethoxypentylamino)benzoate
1916	1905	2-Ethoxyethyl 4-[11-(N-phenylsulfamyl)undecylamino)benzoate
1917	1905	Isopropyl 4-(13-carboethoxypentadecylamino)benzoate
1918	1904	Potassium sulfomethyl 4-(13-carbomethoxytridecylamino)benzoate
1919	1904	Ethyl O-[4-(10-carboethoxydec-2-enylamino)benzoyl]glycolate
1920	1904	2-{4-[10-(Carbo-tert-butoxy)decylamino]benzoyl}ethanesulfonic acid
1921	1904	2-[4-(5-carbomethoxypentylamino)benzoyl]ethanesulfonic acid
1922	1904	2-[4-(2-carboethoxyethylamino)benzoyl]ethanesulfonic acid
1923	1905	2,3-Dihydroxypropyl 4-(10-carbomethoxydecylamino)benzoate
1924	1905	2,3-Dihydroxypropyl 4-(2-carbomethoxyethylamino)benzoate
1925	1905	3-Hydroxypropyl 4-(2-carboethoxyethylamino)benzoate
1926	1905	2,3-Dihydroxypropyl 4-(15-carbomethoxypentadec-4-ynylamino)benzoate
1927	1905	2-Hydroxypropyl 4-[11-(N-phenylsulfamyl)undecylamino]benzoate
1928	1905	2,3-Dihydroxypropyl 4-[2-(N-methylsulfamyl)ethylamino]benzoate
1929	1906	2-Ethoxyethyl 4-(5-carbomethoxypentylamino)benzoate
1930	1906	Isopropyl 4-(15-carboethoxypentadecylamino)benzoate
1931	1906	2-Dimethylaminoethyl 4-(10-carboethoxydec-9-enylamino)benzoate
1932	1908	Methyl 4-(2-carbophenoxyethylamino)benzoate
1933	1908	Methyl 4-(15-carbomethoxypentadec-4-ynylamino)benzoate
1934	1908	Methyl 4-[(3-carboxymethyl-2,2,4-trimethylcyclopentyl)amino]benzoate
1935	1907	4-Hydroxybutyl 4-(2-carboethoxyethylamino)benzoate

210 791

Tabelle XLI

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1936	1907	2-Ethoxyethyl 4-(15-carboethoxypentadecylamino)benzoate
1937	1907	4-Methylbenzyl 4-(11-methylsulfamylundecylamino)benzoate
1938	1909	1-Carbomethoxypropyl 4-(10-carbomethoxydec-9-emylamino)benzoate
1939	1909	Carbomethoxymethyl 4-(15-carbomethoxypentadecylamino)benzoate
1940	1909	1-Carbomethoxypropyl 4-(5-carbomethoxypentylamino)benzoate
1941	1909	Carbomethoxymethyl 4-[(3-carbomethoxy-2,4,4-trimethylcyclohexyl)-amino]benzoate
1942	1910	1-Carboxyethyl 4-[11-(N-phenylsulfamyl)undecylamino]benzoate
1943	1910	Carboxymethyl 4-[16-(N-methylsulfamyl)hexadecylamino]benzoate
1944	1910	1-Carboxypropyl 4-(2-carbomethoxyethylamino)benzoate
1945	1911	4-Pyridylmethyl 4-(10-carboethoxydec-9-enylamino)benzoate
1946	1911	1-Methyl-4-piperidyl 4-(5-carboethoxypentylamino)benzoate
1947	1911	Diethyl O-[4-(5-carbomethoxypentylamino)benzoyl]tartarate
1948	1911	Diethyl O-[4-(15-carboethoxypentadecylamino)benzoyl]tartarate
1949	1912	O-{4-[11-(N-Phenylsulfamyl)undec-2-enylamino]benzoyl} malic acid
1950	1912	O-[4-(1-Carbomethoxybutylamino)benzoyl]malic acid
1951	1912	O-{4-[2-(N-Methylsulfamyl)ethylamino]benzoyl} tartaric acid
1952	1913	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-(10-carbophenoxydec-9-enylamino)benzoate
1953	1913	2-(Methoxycarbonyl)vinyl 4-[16-(N-methylsulfamyl)hexadecylamino]-benzoate
1954	1913	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-(5-carboethoxypentylamino)benzoate

210 791

Tabelle XVI

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1955	1914	2-(Ethoxycarbonyl)ethyl 4-(1-carboethoxybutylamino)benzoate
1956	1914	2-(Ethoxycarbonyl)ethyl 4-[(3-carboethoxy-2,2,4-trimethylcyclopentyl)-amino]benzoate

210 791

Beispiel 1957 : 1-[4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoyl]piperidin

Zu einer gekühlten Lösung von 35 ml Piperidin, 2,5 ml Triethylamin und 0,6 g Dimethylaminopyridin in 100 ml Diethylether wird innerhalb einer halben Stunde eine Lösung von 8,3 g 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 50 ml Ether zugesetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und dort 2 h gehalten. Die Lösung wird weitere 2 h zum Rückfluß erhitzt, wonach die Umsetzung vollständig ist. Die Lösung wird abgekühlt, 2 mal mit 100 ml Portionen Wasser extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgetrennt und der Feststoff in 50 ml Diethylether zum gewünschten Produkt umkristallisiert.

Beispiel 1958 : Ethyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)-hippurat

Zu einer Lösung von 18,08 g 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)benzoesäure in einem Gemisch aus Dioxan und Methylenchlorid (40 ml/160 ml) wird 10 min lang gasförmiger Chlorwasserstoff zugesetzt. Die Aufschlämmung wird gekühlt und 18 ml Thionylchlorid werden zugefügt. Die Aufschlämmung wird 2 h zum Rückfluß erhitzt und dann konzentriert. Die bernsteinfarbene Lösung wird mit 100 ml Dioxan verdünnt und dann zu frisch hergestelltem Ethylglycinat in 200 ml Methylenchlorid, das 1 g Dimethylaminopyridin und 10 ml Triethylamin enthält, zugesetzt. Nach 16 h bei Raumtemperatur wird das Gemisch 2 h lang zum Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und filtriert. Die Mutterlauge wird mit Wasser und 10 %iger Salzsäure extrahiert. Die Lösung wird über Magnesiumchlorid getrocknet und im Vakuum zu einer bernsteinfarbenen Flüssigkeit konzentriert. Dieses Material wird an einer SiO_2-Säule chromatographiert und dann aus Acetonitril zum gewünschten Produkt umkristallisiert.

Beispiel 1959 : N-[4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoyl]glycin

Ein Gemisch aus 26,4 g Ethyl-N-[4-(15-carbomethoxypentadecylamino)benzoyl]glycinat, 110 ml 1N-Natriumhydroxidlösung und 100 ml Ethanol wird bei Raumtemperatur 2 h gerührt und dann teilweise eingedampft. Die wässerige Lösung wird mit Diethylether gewaschen, mit 6N-Salzsäure angesäuert und filtriert. Der weiße Feststoff wird im Vakuum getrocknet und aus Aceton zum gewünschten Produkt umkristallisiert.

Beispiel 1960 : p-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-N-(methylsulfonyl)benzamid

Eine Lösung von 19,0 g Methansulfonamid in 150 ml trockenem Dimethylacetamid wird tropfenweise innerhalb von 15 min zu einer gerührten und im Wasserbad gekühlten Suspension von 5,5 g Natriumhydrid in 100 ml trockenem Dimethylacetamid zugesetzt. Das Gemisch wird dann gerührt und 2 h auf 60 bis 80° C erhitzt. Inzwischen wird ein Gemisch aus 36,2 g p-(15-Carbomethoxypentadecylamino)benzoesäure in 1200 ml Methylenchlorid, 300 ml Dimethoxyethan und 40 ml Thionylchlorid 1 1/4 h lang am Rückfluß gehalten. Die Lösung wird zu einem Öl eingedampft, das 2 mal mit zugesetztem Dioxan eingedampft wird, um überschüssiges Thionylchlorid zu entfernen. Zu dem erhaltenen öligen Rückstand p-(15-Carbomethoxypentadecylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid wird in einem einzigen Ansatz das zuvor hergestellte Gemisch aus Natriummethansulfonamid in Dimethylacetamid zugesetzt. Das Gemisch wird sehr heiß und wird kurz in einem Wasserbad abgekühlt und dann bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Das Gemisch wird durch ein Bett aus Diatomeenerde filtriert und das Filtrat wird in 2 l Wasser eingegossen. Die erhaltene Suspension wird durch Zugabe von 350 ml gesättigter Natriumchloridlösung koaguliert und das Gemisch wird filtriert. Das Produkt wird mit Wasser gewaschen, teilweise an Luft getrocknet und dann aus 1,5 l Ethanol kristallisiert. Das Produkt wird aus p-Dioxan umkristallisiert und bei 65° C zu der gewünschten Titelverbindung in Form von dunklen Kristallen getrocknet.

Beispiel 1961 : [4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoyl]hydroxamsäure

Eine Lösung von 16,7 g 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoylchlorid-hydrochlorid in Methylenchlorid wird bei 5° C zu einem Gemisch von 2,8 g Hydroxyaminhydrochlorid, 4,2 g Natriumcarbonat und 120 ml Ether zugesetzt. 10 ml Wasser werden zugefügt und das Gemisch wird 3 h lang gerührt. Nach Zugabe von 150 ml Wasser werden die Lösungsmittel abgedampft. Der kristalline Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Beispiel 1962 : 3-[4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoyl]-4-carboxythiazolidin

0,1 Mol 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoylchlorid-hydrochlorid in Methylenchlorid wird zu einer Lösung von 0,1 Mol Ethylthiazolidin-4-carboxylat in Chloroform, das 2 Äquivalente Ethylamin enthält , zugesetzt. Nach 5 h bei 20° C wird die Lösung filtriert und zu einem weißen Feststoff eingedampft, der aus Acetonitril umkristallisiert wird und 3-[4-(16-Bromhexadecylamino)benzoyl]-4-carbethoxythiazolidin ergibt. Nach der in Beispiel 10 angeführten alkalischen Hydrolysemethode wird der Ethylester in die gegenständliche Carbonsäure umgewandelt. Diese Säure wird auch nach dem Verfahren dieses Beispiels erhalten, mit der Ausnahme, daß die Acylierung der Thiazolidin-4-carbonsäure in wässeriger Aceton/Natriumbicarbonatlösung ausgeführt wird.

Beispiel 1963 : N-[4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoyl]alanin

Eine Lösung von 4,75 g N-Trifluoracetyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)benzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 20 ml warmem Ether wird mit 1,55 g Alaninethylester behandelt und 24 h zum Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird filtriert

der Rückstand wird mit heißem Ether gewaschen und die Lösung wird eingedampft. Nach Behandlung mit wässerig/methanolischem Kaliumcarbonat wird das Produkt durch Ansäuern ausgefällt, filtriert und gewaschen. Das Umkristallisieren aus Aceton ergibt das gewünschte Produkt in Form eines weißen kristalline Feststoffes.

Beispiel 1964 : 1-[4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-benzoyl]pyrrolidin

Eine Lösung von 6,0 g 4-[N-Carbobenzyloxy-N-(15-carbomethoxy-pentadecylamino)benzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 100 ml warmem Ether wird mit 1,1 g Pyrrolidin behandelt. Nach 1 h Rückflußkochen wird der Niederschlag filtriert und mit warmem Ether gewaschen. Nach dem Eindampfen zur Trockene wird das Zwischenprodukt in 50 ml 30 %iger Bromwasserstoff-säure/Essigsäure gelöst, 2 h auf 50° C erhitzt. Die Lösungs-mittel werden verdampft und das Produkt wird zwischen Methylen chlorid und Wasser verteilt. Die Phasen werden getrennt und das Methylenchlorid wird verdampft. Der Rückstand wird aus Aceton kristallisiert und ergibt farblose Kristalle.

Beispiel 1965 : 4-(15-Carbomethoxypentadecylamino)-N-(2,3-dihydroxypropyl)benzamid

Zu einem 4,3 g 1-4-[N-(tert.Butyloxycarbonyl)-N-(15-carbo-methoxypentadecyl)amino]-benzoyl-imidazol, 50 ml Chloroform und 50 ml 5N-Natriumhydroxid enthaltenden Gemisch werden 1,1 g 3-Amino-1,2-propandiol zugesetzt. Die Lösung wird 24 h heftig gerührt, die Phasen werden getrennt und die Chloroform-lösung wird 1 mal mit 50 ml 1N-Natriumhydroxid gewaschen. Das Lösungsmittel wird verdampft und der Rückstand wird 30 min mit 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure auf 40° C erhitzt. Das Lösungsmittel wird wiederum verdampft und das Öl wird aus Aceton kristallisiert und ergibt das Produkt in Form eines hellgelben, kristallinen Feststoffes.

Tabelle XLII

Die in der folgenden Tabelle angeführten 4-[(subst.-Alkyl)-amino]-benzamide werden nach den Methoden der Beispiele 1957 bis 1965 hergestellt. Die erforderlichen Benzoesäuren oder deren Derivate werden nach den Methoden der Beispiele 1814 bis 1823 und 1900 bis 1903 erhalten.

Tabelle XLII

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1966	1965	N-(2 3-Dihydroxypropyl)-4-(13-carbomethoxytridecylamino)benzamide
1967	1965	N-(2,3-Dihydroxypropyl)-4-[11-(N-methylsulfamyl)undecylamino]benzamide
1968	1966	N-(2-Hydroxypropyl)-4-(16-carbomethoxyhexadecylamino)benzamide
1969	1957	1-[4-(10-Carbomethoxydecylamino)benzoyl]piperidine
1970	1957	1-[4-(15-Carbomethoxypentadec-4-ynylamino)benzoyl]pyrrolidine
1971	1957	1-[4-(2-Carbomethoxyethylamino)benzoyl]morpholine
1972	1957	1-[4-(6-Carboethoxypentylamino)benzoyl]pyrrolidine
1973	1958	Ethyl 4-[11-(N-methylsulfamyl)undec-2-enylamino]hippurate
1974	1958	Ethyl 4-(1-carboethoxybutylamino)hippurate
1975	1958	Ethyl 4-(2-carbomethoxyethylamino)hippurate
1976	1959	N-{4-[11-(N-phenylsulfamyl)undecylamino]benzoyl} glycine
1977	1959	N-[4-(15-carboxypentadecylamino)benzoyl]glycine
1978	1959	N-[4-(2-carboxyethylamino)benzoyl]glycine
1979	1959	N-[4-(1-carboxybutylamino)benzoyl]glycine
1980	1959	N-{4-[11-(N-Phenylsulfamyl)undec-2-enylamino]benzoyl} glycine
1981	1960	N-Methyl-4-(10-carbomethoxydecylamino)benzamide
1982	1960	N-Phenyl-4-(15-carbomethoxypentadecylamino)benzamide
1983	1960	N-(Methylsulfonyl)-4-(2-carbomethoxyethylamino)benzamide
1984	1960	N-(Phenylsulfonyl)-4-[(3-carbomethoxy-2,2,4-trimethylcyclopentyl)-amino]benzamide
1985	1961	4-[16-(N-Methylsulfamyl)hexadecylamino]benzoylhydroxamic acid

210 761

Tabelle XLII (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
1986	1961	4-(1-Carbomethoxybutylamino)benzoylhydroxamic acid
1987	1961	4-(Carboxymethylamino)benzoylhydroxamic acid
1988	1963	3-{4-[11-(N-Phenylsulfamyl)undec-2-enylamino]benzoyl}-4-carboxythiazolidine
1989	1963	3-{4-[15-(Carboxypentadec-4-enyl)amino]benzoyl}-4-carboxythiazolidine
1990	1963	3-[4-(5-Carboxypentylamino)benzoyl]-4-carboxythiazolidine
1991	1964	1-[4-(16-Methylsulfamylhexadecylamino)benzoyl]piperidine
1992	1964	1-[4-(Carboxymethylamino)benzoyl]pyrrolidine
1993	1964	1-[4-(10-Carbomethoxydec-9-enylamino)benzoyl]pyrrolidine
1994	1965	N-(2,3-Dihydroxypropyl)-4-(10-carboethoxydecylamino)benzamide
1995	1966	N-(2,3-Dihydroxypropyl)-4-[11-(N-phenylsulfamyl)undec-2-enylamino]-benzamide

210 791

Beispiel 1996 : 15-(Trifluormethyl)pentadecylbromid

25,0 g 16-Bromhexadecansäure werden in eine 2 l Bombe aus rostfreiem Stahl eingebracht und nach dem Spülen mit Stickstoff und Kühlen der Bombe in Trockeneis werden 66 g Schwefeltetrafluorid eingeführt und die verschlossene Bombe wird unter Schütteln 6 h auf 118° C erhitzt. Die Bombe wird abkühlen gelassen und geöffnet und flüchtiges Material wird abgelassen. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Ether verteilt und die Etherphase wird abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird destilliert und ergibt 15-(Trifluormethyl)-pentadecyl/bromid als eine klare farblose Flüssigkeit.

Beispiel 1997 : (Pentadecafluorheptyl)(trifluormethansulfonyloxy)methan

Ein Gemisch aus 40 g (Pentadecafluorheptyl)methanol, 11 g Triethylamin und 200 ml Methylenchlorid wird bei -20° C gerührt, während eine Lösung von 18 g Trifluormethansulfonylchlorid in 50 ml Methylenchlorid zugesetzt wird. Die Lösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit eiskalter 10 %iger Salzsäure, gesättigter wässeriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die verbleibende braune Flüssigkeit wird destilliert und ergibt das Produkt als eine farblose Flüssigkeit.

Beispiel 1998 : 11-(Pentafluorethyl)undecanol

Eine Lösung von 5 g 11-(Pentafluorethyl)undecansäure in 20 ml Tetrahydrofuran wird bei 0° C gerührt , während 16 ml 1M-Boran in Tetrahydrofuran innerhalb von 15 min zugesetzt werden. Das Gemisch wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, auf Eiswasser gegossen und mit Ether extrahiert. Der getrocknete Extrakt wird eingedampft und das verbleibende Öl aus Hexan kristallisiert, wobei 11-(Pentadecafluorethyl)undecanol in Form eines weißen Feststoffes erhalten wird.

Beispiel 1999 : 11-(Pentafluorethyl)-1-(methansulfonyloxy)-undecan

Zu einer Lösung von 15 g 11-(Pentafluorethyl)undecanol und 14 ml Triethylamin in 320 ml trockenem Methylenchlorid bei - 8° C werden tropfenweise 5,73 ml Methansulfonylchlorid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei -10° C gerührt und dann mit Methylenchlorid verdünnt, mit 250 ml Eiswasser, anschließend mit 200 ml kalter 10 %iger Salzsäure, 200 ml kalter gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 200 ml kalter gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft und ergibt das Methansulfonat als ein hellgelbes Öl.

Beispiel 2000 : 6-Oxohexadecylbromid

Ein aus 60 g Decylbromid, 5,6 g Magnesium und 200 ml Ether hergestelltes Grignard-Reagens wird mit 27 g Cadiumchlorid behandelt und die Lösung wird 30 min zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird durch Destillation mit Toluol ersetzt und die Toluollösung wird mit 29 g 6-Bromhexanoylchlorid behandelt und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird abgekühlt, mit 200 ml 10 %iger Schwefelsäure verdünnt und mit Ether extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingedampft und das verbleibende Öl wird im Vakuum destilliert und ergibt 6-Oxohexadecylbromid als ein hellgelbes Öl.

Beispiel 2001 : 6,6-Difluorhexadecylbromid

Nach der in Beispiel 1996 beschriebenen Methode wird 6-Oxohexadecylbromid in das 6,6-Difluorhexadecylbromid umgewandelt.

Beispiel 2002 : Ethyl-4-[15-(trifluormethyl)pentadecylamino]benzoat

Ein Gemisch aus 18,5 g 15-(Trifluormethyl)-pentadecylbromid, 17,0 g Ethyl-4-aminobenzoat, 7,1 g Kaliumcarbonat und 75 ml Hexamethylphosphoramid wird 16 h lang bei 120° C gerührt, abkühlen gelassen, mit Wasser verdünnt und filtriert.

Der Feststoff wird in Methylenchlorid gelöst und die Lösung wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das verbleibende braune Öl wird aus Ethanol kristallisiert und aus Acetonitril umkristallisiert und ergibt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2003 : 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoesäure

Ein Gemisch aus 6,0 g 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoat, 4,0 g Kaliumhydroxid und 50 ml Ethanol wird 4 h bei 80° C gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt und auf pH 5,5 durch Zugabe von konz.Salzsäure eingestellt. Durch Abkühlen und Filtrieren erhält man einen Feststoff, der aus Aceton umkristallisiert wird und das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffes ergibt.

Beispiel 2004: Ethyl-4-[pentadecafluorheptyl)-methylamino]benzoat

Eine Lösung von 45 g (Pentadecafluorheptyl)-(trifluormethansulfonyloxy)methan und 28 g Ethyl-4-aminobenzoat in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird 72 h bei 120° C gerührt, mit Wasser verdünnt und filtriert. Eine Methylenchloridlösung des Feststoffes wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert und ergibt das Produkt als einen weißen Feststoff.

Beispiel 2005 : 4-[(Pentadecafluorheptyl)methylamino]-benzoesäure

Die Hydrolyse von 4-[(Pentadecafluorheptyl)-methylamino]-benzoat nach der Methode von Beispiel 2003 ergibt 4-[(Pentadecafluorheptyl)methylamino]benzoesäure in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2006 : Ethyl-4-[11-(pentafluorethyl)undecylamino]benzoat

Eine Lösung von 18,1 g 11-(Pentafluorethyl)-1-(methansulfonyloxy)undecan und 19,8 g Ethyl-p-aminobenzoat in Hexamethylphosphoramid wird 20 h auf 120° C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml Ethanol/ Wasser (1 : 1) verdünnt und abgekühlt. Weiteres Ethanol wird zugesetzt, das Gemisch wird filtriert und der feste Rückstand wird aus Ethan

Beispiel 2007 : 4-[11-(Pentafluorethyl)undecylamino]-benzoesäure

Die Hydrolyse von 4-[11-(Pentafluorethyl)undecylamino]-benzoat nach der Methode von Beispiel 2003 führt zu 4-[11-(Pentafluorethyl)undecylamino]-benzoesäure in Form eines weißen Feststoffes.

Tabelle XLIII

Die nachstehenden Benzoesäuren werden aus den entsprechenden Benzoaten nach der Methode von Beispiel 2003 erhalten. Die erforderlichen Benzoate werden aus 4-Aminobenzoaten und den entsprechenden Halogeniden, Trifluormethansulfonat oder Methansulfonat nach den Methoden der Beispiele 2002, 2004 bzw. 2006 hergestellt. Die für diese Umsetzungen erforderlichen Polyfluoralkylhalogenide , Trifluormethansulfonate und Methansulfonate werden nach den Methoden der Beispiele 615 und 1996 bis 2001 erhalten.

Beispiel Nr.	Verbindung
2008	4-[6-(Trifluoromethyl)hexylamino]benzoic acid
2009	4-[7-(Trifluoromethyl)heptylamino]benzoic acid
2010	4-[8-(Trifluoromethyl)octylamino]benzoic acid
2011	4-[9-(Trifluoromethyl)nonylamino]benzoic acid
2012	4-[10-(Trifluoromethyl)decylamino]benzoic acid
2013	4-[11-(Trifluoromethyl)undecylamino]benzoic acid
2014	4-[12-(Trifluoromethyl)dodecylamino]benzoic acid
2015	4-[13-(Trifluoromethyl)tridecylamino]benzoic acid
2016	4-[14-(Trifluoromethyl)tetradecylamino]benzoic acid
2017	2-[16-(Trifluoromethyl)hexadecylamino]benzoic acid

Beispiel Nr.	Verbindung
2018	4-[17-Trifluoromethyl)heptadecylamino]benzoic acid
2019	4-[18-(Trifluoromethyl)octadecylamino]benzoic acid
2020	4-[1-(2,2,2-Trifluoroethyl)decylamino]bezoic acid
2021	4-[1-(2,2,2-Trifluoroethyl)tridecylamino]benzoic acid
2022	4-[1-(2,2,2-Trifluoroethyl)pentadecylamino]-benzoic acid
2023	4-[7-(Trifluoromethyl)undecylamino]benzoic acid
2024	4-1-Hexyl-11-(trifluoromethyl)undecylamino]-benzoic acid
2025	4-[3,7-Dimethyl-7-(trifluoromethyl)octyl-amino]benzoic acid
2026	4-[16-(Pentafluoroethyl)hexadecylamino]benzoic acid
2027	4-[11-(Heptafluoropropyl)undecylamino]benzoic acid
2028	4-[11-(Heptafluoroisopropyl)undecylamino]benzoic acid
2029	4-[11-(Nonafluorobutyl)undecylamino]benzoic acid
2030	4-[11-(Unecafluoropentyl)undecylamino]benzoic acid
2031	4-[12-Fluoro-12-(heptafluoropropyl)-12-(trifluoromethyl)dodecylamino]benzoic acid
2032	4-[5-(Pentadecafluoroheptyl)pentylamino]benzoic acid
2033	4-[7-(Pentadecafluoroheptyl)heptylamino]benzoic acid
2034	4-(3,3-Difluorotetradecylamino)benzoic acid
2035	4-(6,6-Difluorohexadecylamino)benzoic acid
2036	4-(11,11-Difluorododecylamino)benzoic acid

Beispiel Nr.	Verbindung
2037	4-(14,14-Difluoropentadecylamino)benzoic acid
2038	4-(15,15-Difluorohexadecylamino)benzoic acid
2039	4-(16,16-Difluoroheptadecylamino)benzoic acid
2040	4-[11,11-Difluoro-16-(trifluoromethyl)hexadecylamino]benzoic acid
2041	4-[(Hentricontafluoropentadecyl)methylamino]-benzoic acid
2042	4-[11-(Trifluoromethyl)-9-undecenylamino]benzoic acid
2043	4-[15-(Trifluoromethyl)-9-pentadecenylamino]-benzoic acid
2044	4-[5-(Pentadecafluoroheptyl)-4-pentenylamino]-benzoic acid
2045	4-[6-(Pentadecafluoroheptyl)-5-hexenylamino]-benzoic acid
2046	4-[15-(Trifluoromethyl)-7-pentadecenylamino]-benzoic acid
2047	4-[15-(Trifluoromethyl)-12-pentadecenylamino]-benzoic acid
2048	4-[15-(Trifluoromethyl)-4-pentadecynylamino]-benzoic acid
2049	4-[1-Hexyl-9-(trifluoromethyl)-4-nonynylamino]benzoic acid
2050	4-[3-(2,2,2-Trifluoroethyl)-2,4,4-trimethylcyclopentylamino]benzoic acid
2051	4-[3-(Trifluoromethyl)-2,4,4-trimethylcyclohexylamino]benzoic acid

Beispiel 2052 : 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino)benzaldehyd

Eine Lösung von 11,8 g 4-Aminobenzonitril und 15,3 g 15-(Trifluorethyl)pentadecylamid in 200 ml Hexamethylphosphoramid wird unter Stickstoffatmosphäre in einem auf 120° C gehaltenem Ölbad 22 h lang erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und Wasser wird nach und

nach zugegeben. Das Gemisch wird dann in einem Eisbad gekühlt und filtriert. Der Feststoff wird gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Feststoff wird aus Ether/Hexan umkristallisiert und ergibt 4-[(Trifluormethyl)pentadecylamino)-benzonitril als einen blaßgelben Feststoff.

Zu einer Lösung des Nitrils werden unter Stickstoff und unter Rühren 54 ml einer 25 %igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol zugesetzt. Die Temperatur steigt während der 30 min dauernden Zugabe auf 40° C an und das Reaktionsgemisch wird dann 1 h lang gerührt. Eine Lösung von 50 ml Methanol in Toluol (1 : 1) wird innerhalb von 30 min zugesetzt und das Gemisch wird in 500 ml heftig gerührte eiskalte 5 %ige wässerige Schwefelsäure eingegossen. Nach 10 min werden 30 g Diatomeenerde zugesetzt, das Gemisch wird filtriert und die organischen Phase wird abgetrennt. Die wässerige Lösung wird 2 mal mit 100 ml Toluol extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit wässerigem Natriumbicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, mit Kohle entfärbt, filtriert und im Vakuum zu einem hellgelben kristallinen Feststoff eingedampft. Das Umkristallisieren aus Hexan führt zu 4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzaldehyd in Form eines weißen Feststoffes.

Tabelle XLIV

Die folgenden Benzaldehyde werden aus 4-Aminobenzonitril und dem entsprechenden Polyfluoralkylhalogenid gemäß der Methode von Beispiel 2052 erhalten.

Beispiel Nr.	Verbindung
2053	4-[6-(Trifluoromethyl)hexylamino]benzaldehyde
2054	4-[11-(Trifluoromethyl)undecylamino]benzaldehyde
2055	4-[17-(Trifluoromethyl)heptadecylamino]benzaldehyde
2056	4-[7-(Trifluoromethyl)undecylamino]benzaldehyde
2057	4-[11-(Pentafluoroethyl)undecylamino]benzaldehyde

Beispiel Nr.	Verbindung
2058	4-[16-(Pentadecafluoroheptyl)pentylamino]-benzaldehyde
2059	4-[5-(Pentadecafluoroheptyl)pentylamino]benzaldehyde
2060	4-[6,6-Difluorohexadecylamino)benzaldehyde
2061	4-(14,14-Difluoropentadecylamino)benzaldehyde
2062	4-[(Pentadecafluoroheptyl)methylamino]benzaldehyde
2063	4-[(Hentricontafluoropentadecyl)methylamino]-benzaldehyde
2064	4-[15-(Trifluoromethyl)-12-pentadecenylamino]benzaldehyde
2065	4-[15-(Trifluoromethyl)-4-pentadecynylamino]-benzaldehyde
2066	4-[3-(Trifluoromethyl)-2,4,4-trimethylcyclohexylamino]benzaldehyde

Beispiel 2067 : 4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoylchlorid-hydrochlorid

Eine kalte Lösung von 25 g 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoesäure in 500 ml Dimethoxyethan/Methylenchlorid (4 : 1) wird hergestellt und trockener Chlorwasserstoff wird durch die Lösung geleitet, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Die Lösung wird mit 25 ml Thionylchlorid behandelt und so lange am Rückfluß gehalten, bis der gesamte Niederschlag aufgelöst ist. Die Lösungsmittel werden verdampft und ergeben 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid als eine orangefarbene halbkristalline Masse.

Beispiel 2068 : 4-[N-Trifluoracetyl-15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoylchlorid

Eine gerührte, eiskalte Suspension von 9 g 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoesäure in 100 ml Dimethoxyethan und 16 ml Pyridin wird mit 18 ml Trifluoressigsäureanhydrid bei 0° C behandelt. Die Lösung wird 30 min bei 0° C gerührt,

dann bei Raumtemperatur gerührt und hierauf mit 300 ml Ether und 100 g Eis verdünnt. Nach heftigem Rühren während 15 min werden die Phasen getrennt, die Etherlösung wird mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem weißen, amorphen Feststoff eingedampft. Zu einer Lösung von 9,2 g des erhaltenen Feststoffes in 30 ml Methylenchlorid und 0,5 ml Dimethylformamid werden 5,7 ml Thionylchlorid zugesetzt. Nach 20 min langem Rückflußkochen werden die Lösungsmittel verdampft und ergeben 4-[N-Trifluoracetyl-15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoylchlorid als ein hellgelbes , bewegliches Öl.

Beispiel 2069 : 4-[N-Carbobenzyloxy-15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoylchlorid

Zu 15 g 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoesäure in 200 ml warmem Chloroform wird eine Lösung von 15 g Natriumcarbonat in 150 ml Wasser zugesetzt. Zu der heftig gerührten Lösung werden 10 g Carbobenzyloxychlorid zugefügt. Nach 2 h Rühren bei 40° C werden die Phasen getrennt, 3 mal mit 1N-Salzsäure gewaschen, getrocknet und zu einem Öl eingedampft. Das Öl wird in 300 ml Toluol gelöst, mit 15 ml Thionylchlorid behandelt und die Lösung wird 5 h zum Rückfluß erhitzt. Die Lösungsmittel werden eingedampft und der Rückstand wird 3 mal in Toluol gelöst, wobei jeweils dazwischen eingedampft wird, so daß schließlich 4-[N-Carbobenzyloxy-15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoylchlorid als ein viskoses orangefarbenes Öl erhalten wird.

Beispiel 2070 : 1-{4-[N-tert.Butyloxycarbonyl-15-(trifluormethyl)pentadecylamino]benzoyl}-imidazol

Eine Lösung von 10 g 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoesäure in 100 ml Dioxan wird mit 4,0 g tert.Butylazidoformiat und 10 ml Pyridin behandelt. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die geschützte Amidosäure aus der Lösung durch Zugabe von 150 ml Wasser ausgefällt. Der Feststoff wird gesammelt und sorgfältig getrocknet und hierauf in 200 ml eines Gemisches aus Methylenchlorid/Dimethoxyethan/Pyridin (1 : 4 : 1) gelöst.

Zu dieser Lösung werden 5,4 g 1,1'-Carbonyldiimidazol zugesetzt. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und die Lösungsmittel werden verdampft, so daß 1-{4-[N-tert.-Butyloxycarbonyl-15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoyl}-imidazol als orangefarbenes Öl erhalten wird.

Beispiel 2071 : 2,3-Dihydroxypropyl-4-[15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoat

Eine Lösung von 7,34 g 4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoesäure, 4,80 g 25 %igem wässerigem Natriumhydroxid und 12,6 g 3-Jod-1,2-propandiol in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 100 ml Ether verdünnt und 5 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser behandelt und mit Ether extrahiert. Die getrockneten Extrakte werden eingedampft und ergeben das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2072 : Methyl-4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoat

Eine Lösung von 7,20 g 4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino)-benzoesäure in 25 ml Hexamethylphosphoramid wird zu einem gerührten Gemisch aus 0,80 g Natriumhydrid (57 %ig in Mineralöl) und 25 ml Hexamethylphosphoramid zugesetzt. Die nach 1 h sich bildende Lösung wird mit 11,3 g Methyljodid behandelt und dann 18 h bei 25° C gerührt. Durch Verdünnen mit Wasser und anschließendes Filtrieren wird ein weißer Feststoff erhalten, der aus Ethanol kristallisiert wird und das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffes ergibt.

Beispiel 2073 : 3-Hydroxypropyl-4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoat

Ein Gemisch aus 2,25 g Methyl-4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoat, 280 mg 1,3-Propandiol und 1,37 g p-Toluolsulfonsäure wird 18 h auf 180° C erhitzt und dann zwischen Ether und 3 %iger wässeriger Natriumcarbonatlösung verteilt.

Die Etherphase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft und ergibt das gewünschte Produkt als einen weißen Feststoff.

Beispiel 2074 : 2-Ethoxyethyl-4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoat

Eine Lösung von 11,8 g 4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoesäure, 100 g 2-Ethoxyethanol und 5,35 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Toluol wird 48 h unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird mit weiteren 5,35 ml Bortrifluoridetherat versetzt und weitere 120 h am Rückfluß gehalten. Durch Verdünnen mit Wasser und Methylenchlorid und anschließendes Filtrieren erhält man das Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2075 : Isopropyl-4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoat

Eine Lösung von 50,5 g 4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino benzoesäure und 34,4 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Isopropylalkohol wird 44 h unter Rückfluß gerührt, abkühlen gelassen und in 1,2 l eiskalte 5 %ige wässerige Natriumcarbonat lösung eingegossen. Der weiße Feststoff wird durch Filtriere gewonnen und aus Benzol/Ethanol umkristallisiert und ergibt das Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2076 : 1-(Methoxycarbonyl)-propyl-4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoat

Zu einer Lösung von 10,0 g 4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoylchlorid-hydrochlorid in 200 ml Methylenchlorid wird tropfenweise eine Lösung von 3 g Methyl-2-ethoxybutyrat und 5 g Triethylamin in 100 ml Ether zugesetzt. Nach 17 h Rühren bei Raumtemperatur wird der Niederschlag gewonnen und mit mehreren Portionen Ether gewaschen. Die Etherlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und ergibt das Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2077 : 1-(Ethoxycarbonyl)-ethyl-4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoat
Zu einem warmem Gemisch aus 7 g Natrium-4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoat in 100 ml Ethanol werden 4,7 g Ethyl-2-tosyloxypropionat zugesetzt. Nach 17 h Rückflußkochen wird die abgekühlte Lösung mit einem gleichen Volumen Wasser verdünnt und der gebildete Niederschlag wird abfiltriert. Nach Waschen mit kaltem Ethanol und Trocknen wird das Produkt aus Acetonitril kristallisiert und ergibt das gewünschte Produkt in Form farbloser Kristalle.

Beispiel 2078 : 1-Carboxyethyl-4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoat
Ein 10,0 g 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoesäure, 3,3 g Milchsäure und 500 ml Toluol enthaltender Kolben wird mit einem Soxhlet-Extraktor versehen, der mit aktivierten 4A-Linde-Molekularsieben befüllt ist. Die Lösung wird 24 h am Rückfluß gehalten, innerhalb welcher Zeit der Soxhlet-Extraktor 2 mal mit frischem Molekularsieb befüllt wird. Die heiße Lösung wird filtriert und abkühlen gelassen, worauf sich das Produkt in Form weißlicher Kristalle abscheidet.

Beispiel 2079 : Diethyl-O-{4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoyl}-tartrat
Ein Gemisch aus 4-[N-Trifluoracetyl-15-(trifluormethyl)-pentadecylamino)-benzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 100 ml warmem Ether wird mit 2,5 g Diethyltartrat behandelt und 24 h zum Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird filtriert und der Rückstand wird mit heißem Ether gewaschen und die Lösung wird eingedampft. Nach Behandlung mit wässerig/methanolischem Kaliumcarbonat wird das Produkt durch Ansäuern gefällt, filtriert und getrocknet. Das Kristallisieren aus Aceton ergibt das gewünschte Produkt in Form eines weißen kristallinen Feststoffes.

Beispiel 2080 : O-{4-[15-Trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoyl}-apfelsäure

Eine warme Lösung von 4-[N-Carbobenzyloxy-15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether wird mit 2 g Apfelsäure behandelt. Es bildet sich sofort ein Niederschlag aus, doch wird das Gemisch 1 h am Rückfluß gehalten und noch heiß filtriert. Der Feststoff wird mehrere Male mit heißem Ether gewaschen , dann wird der Ether verdampft und hinterläßt einen weißen Feststoff Dieses Produkt wird in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und über 600 mg 10 %igem Palladium auf Kohle bei etwa 0,4 bar hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme aufhört. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung wird eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäure kristallisiert und ergibt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2081 : 2-(Ethoxycarbonyl)-vinyl-4-[15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoat

Zu einem Gemisch aus 4,3 g 1-{4-[N-tert.Butyloxycarbonyl-15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoyl}-imidazol und 50 ml 5N-Natriumhydroxid werden 3 g Ethyl-2-formylacetat zugesetzt. Die Lösung wird 24 h lang heftig gerührt. Die Phasen werden getrennt und die Chloroformlösung wird 1 mal mit 50 ml 1N-Natriumhydroxid gewaschen. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand wird 30 min lang in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure auf 40° C erhitzt. Das Lösungsmittel wird wiederum abgedampft und der Rückstand wird 30 min lang in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure auf 40° C erhitzt. Abermals wird das Lösungsmittel abgedampft und das Öl wird aus Aceton zu hellgelben Kristallen des gewünschten Produktes kristallisiert.

Tabelle XLV

Die nachfolgenden Benzoate werden aus den Carbonsäuren gemäß Tabelle XLIII (oder aktivierten Derivaten hievon, hergestellt gemäß den Methoden der Beispiele 2067 bis 2070) nach den Angaben in den Beispielen 2071 bis 2081 gemäß näherem Hinweis in der Tabelle erhalten.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
2082	2071	2,3-Dihydroxypropyl 4-[8-(trifluoromethyl)octylamino]benzoate
2083	2071	2,3-Dihydroxypropyl 4-[16-(pentafluoroethyl)hexadecylamino]benzoate
2084	2071	2,3-Dihydroxypropyl 4-[15,15-(difluoro)hexadecylamino]benzoate
2085	2071	2,3-Dihydroxypropyl 4-[6-(pentadecafluoroheptyl)-5-hexenylamino]-benzoate
2086	2072	Methyl 4-[12-(trifluoromethyl)dodecylamino]benzoate
2087	2072	Methyl 4-[1-hexyl-9-(trifluoromethyl)-4-nonynylamino]benzoate
2088	2072	Methyl 4-[11,11-difluoro-16-trifluoromethyl)hexadecylamino]benzoate
2089	2072	Methyl 4-[15,15-(difluoro)hexadecylamino]benzoate
2090	2073	3-Hydroxypropyl 4-[15-(trifluoromethyl)-7-pentadecenylamino]benzoate
2091	2073	2-Hydroxypropyl 4-[1-(2,2,2-trifluoroethyl)pentadecylamino]benzoate
2092	2073	4-Hydroxybutyl 4-[12-(trifluoromethyl)dodecylamino]benzoate
2093	2073	3-Hydroxypropyl 4-[11,11-(difluoro)-dodecylamino]benzoate
2094	2074	2-Ethoxyethyl 4-[7-(pentadecafluoroheptyl)heptylamino]benzoate
2095	2074	3-Methoxypropyl 4-[11-(trifluoromethyl)undecylamino]benzoate
2096	2074	2-Ethoxyethyl 4-[3-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,4,4-trimethylcyclopentylamino]benzoate

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
2097	2075	Isopropyl 4-[11-(trifluoromethyl)-undecylamino]benzoate
2098	2076	1-(Methoxycarbonyl)propyl 4-[6-(trifluoromethyl)hexylamino]benzoate
2099	2076	1-(Methoxycarbonyl)ethyl 4-[11-(heptafluoroisopropyl)undecylamino]benzoate
2100	2076	1-(Ethoxycarbonyl)propyl 4-(15,15-difluorohexadecylamino)benzoate
2101	2076	1-(Methoxycarbonyl)propyl 4-[3-(trifluoromethyl)-2,4,4-trimethylcyclohexylamino]benzoate
2102	2077	1-(Ethoxycarbonyl)propyl 4-[11,11-difluoro-16-(trifluoromethyl)hexadecylamino]benzoate
2103	2077	1-(Methoxycarbonyl)ethyl 4-[11-(trifluoromethyl)undecylamino]benzoate
2104	2078	1-Carboxyethyl 4-[11-(heptafluoropropyl)undecylamino]benzoate
2105	2078	1-Carboxyethyl 4-[5-(pentadecafluoroheptyl)-4-pentenylamino]benzoate
2106	2079	Diethyl O-{4-[(hentricontafluoropentadecyl)methylamino]benzoyl}tartrate
2107	2079	Diethyl O-{4-[12-fluoro-12-(heptafluoropropyl)-12-(trifluoromethyl)-dodecylamino]-benzoyl}tartrate
2108	2079	Diethyl O-[4-(6,6-difluorohexadecylamino)benzoyl]tartrate
2109	2080	O-{4-[3,7-Dimethyl-7-(trifluoromethyl)octylamino]benzoyl} malic acid
2110	2080	O-{4-[15-(trifluoromethyl)-7-pentadecenylamino]benzoyl} malic acid
2111	2081	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-[11-(trifluoromethyl)-9-undecenylamino]benzoate

2097	2075	Isopropyl 4-[11-(trifluoromethyl)-undecylamino]benzoate
2112	2081	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-[11-(trifluoromethyl)undecylamino]benzoate
2113	2081	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-[5-(pentadecafluoroheptyl)-4-pentenylamino]-benzoate

Beispiel 2114 : 1-{4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoyl}-piperidin

Zu einer gekühlten Lösung von 35 ml Piperidin, 2,5 ml Triethylamin und 0,6 g Dimethylaminopyridin in 100 ml Diethylether wird innerhalb 1/2 h eine Lösung von 8,3 g 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoylchlorid-hydrochlorid in 50 ml Ether zugesetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und dort 2 h gehalten. Die Lösung wird weitere 2 h zum Rückfluß erhitzt, wonach die Umsetzung vollständig ist. Die Lösung wird gekühlt, 2 mal mit Wasser extrahiert und getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgetrennt und der Feststoff wird aus Diethylether zum gewünschten Produkt in Form eines weißen Feststoffes umkristallisiert.

Beispiel 2115 : Ethyl-4-[15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-hippurat

Einer Lösung von 18,0 g 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoesäure in einem Gemisch aus Dioxan und Methylenchlorid wird gasförmiger Chlorwasserstoff 10 min lang zugesetzt. Die Aufschlämmung wird gekühlt und 18 ml Thionylchlorid werden zugefügt. Die Aufschlämmung wird 2 h lang zum Rückfluß erhitzt und dann im Vakuum konzentriert, wobei 2 mal mit Dioxan verdünnt wird. Die bernsteinfarbene Lösung wird mit 100 ml Dioxan verdünnt und diese Lösung wird zu frisch hergestelltem Ethylglycinat in 300 ml Methylenchlorid, das 1 g Dimethylaminopyridin und 10 ml Triethylamin enthält, zugesetzt. Nach 16 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch 2 h zum Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und filtriert.

Die Mutterlauge wird mit Wasser und 10 %iger Salzsäure extrahiert. Die Lösung wird getrocknet und im Vakuum zu einer bernsteinfarbenen Flüssigkeit konzentriert. Eine Probe wird an Kieselsäure absorbiert und mit Ether eluiert. Durch Verdampfen des Eluats erhält man einen Feststoff, der aus Acetonitril umkristallisiert wird und das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffes ergibt.

Beispiel 2116 : N-{4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoyl}-glycin

Ein Gemisch aus 26,4 g Ethyl-4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-hippurat, 110 ml 1N-Natriumhydroxidlösung und 200 ml Ethanol wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann teilweise eingedampft. Die wässerige Lösung wird mit Diethylether gewaschen, mit 6N-Salzsäure angesäuert und filtriert. Der Feststoff wird im Vakuum getrocknet und aus Aceton zu dem gewünschten Produkt in Form eines weißen Feststoffes umkristallisiert.

Beispiel 2117 : 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-N-(phenylsulfonyl)-benzamid

Eine Lösung von 31,4 g Benzolsulfonamid in 250 ml trockenem Dimethylacetamid wird tropfenweise unter Rühren und Kühlen zu einer Suspension von 5,5 g Natriumhydrid in 100 ml trockenem Dimethylacetamid innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur zugefügt. Das Rühren wird 30 min lang fortgesetzt. Inzwischen wird ein Gemisch aus 36,2 g 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoesäure in 100 ml Methylenchlorid, 300 ml Dimethoxyethan und 40 ml Thionylchlorid 1 h und 15 min zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird eingedampft und zu dem erhaltenen öligen Rückstand wird in einer einzigen Zugabe das zuvor hergestellte Gemisch aus Natriumbenzolsulfonamid in Dimethylacetamid zugefügt. Das Gemisch wird 30 min ohne Kühlen gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird in 2 l Wasser und 250 ml gesättigter Natriumchloridlösung eingegossen Das Produkt wird durch Filtrieren gewonnen und dann in Methylechlorid gelöst. Das Gemisch wird durch Diatomeenerde filtriert

Salzlösung wird zum Brechen der Emulsion zugesetzt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Toluol kristallisiert und ergibt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2118 : N-{4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoyl}-methansulfonamid

Eine Lösung von 25,2 g 4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoylchlorid-hydrochlorid und 5,6 g Methansulfonamid in 250 ml Pyridin wird 2 h unter Rückfluß gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Diethylether verteilt. Die wässerige Phase wird mit 1N-Salzsäure angesäuert und die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Kristallisieren des verbleibenden weißen Feststoffes aus 60 %iger wässeriger Essigsäure und dann aus Methylenchlorid/Hexan führt zu dem gewünschten Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2119 : N-{4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoyl}-alanin

Eine Lösung von 4,75 g 4-[N-Trifluoracetyl-15-(trifluormethyl)pentadecylamino-benzoylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 200 ml warmem Ether wird mit 1,55 g Alaninethylester behandelt und 24 h zum Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird filtriert, der Rückstand wird mit heißem Ether gewaschen und die Lösung wird eingedampft. Nach Behandlung mit wässerig/methanolischem Kaliumcarbonat wird das Produkt durch Ansäuern gefällt, filtriert und getrocknet. Das Kristallisieren aus Aceton ergibt das Produkt in Form eines weißen kristallinen Feststoffes.

Beispiel 2120 : N-{4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoyl}-benzamid

1 g einer 50 %igen Öldispersion von Natriumhydrid wird mit Petrolether durch Dekantieren gewaschen, getrocknet und in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Zu dem gerührten Gemisch wird eine Lösung von 2,42 g Benzamid in 5 ml Tetrahydrofuran in einem Ansatz zugesetzt. Eine anfängliche Wasserstoffentwicklung tritt ein. Während eines 30-minütigen Rührens

verschwindet das Natriumhydrid nach und nach und ein weißes milchiges, trübes Gemisch bildet sich aus. Innerhalb 5 min wird eine Lösung von 0,9 g 4-[N- Trifluoracetyl-15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoylchlorid in 3 ml Tetrahydrofuran tropfenweise dem Gemisch zugesetzt. Das gesamte milchige Gemisch wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff 1 h lang gerührt. Das Gemisch wird dann in Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Der Ether wird mit Wasser und Salzlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Eindampfen des Lösungsmittels ergibt einen blaßgelben Feststoff. Dieser Feststoff wird aus Ether/Acetonitril (50 : 50) und dann aus Acetonitril umkristallisiert und ergibt das Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2121 : 1-{4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoyl}-pyrrolidin

Zu einer warmen Lösung von 4-[N-Carbobenzyloxy-15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether werden 1,2 g Pyrrolidin zugesetzt. Es bildet sich sofort ein Niederschlag aus, doch wird das Gemisch 1 h zum Rückfluß erhitzt und dann filtriert. Der Feststoff wird mehrere Male mit heißem Ether extrahiert und der Ether wird eingedampft und hinterläßt einen weißen Feststoff. Der Feststoff wird in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und über 600 mg 10 %igem Palladium auf Kohle bei etwa 0,4 bar hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme aufhört. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäure umkristallisiert und ergibt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2122 : N-(2,3-Dihydroxypropyl)-4-[15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzamid

Zu einem Gemisch aus 4,3 g 1-4-[N-(tert.Butyloxycarbonyl)-4-[15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoylimidazol, 50 ml Chloroform und 50 ml 5N-Natriumhydroxid werden 1,1 g 3-Amino-1,2-propandiol zugesetzt. Die Lösung wird 24 h heftig gerührt, die Phasen werden getrennt und die Chloroformlösung wird 1 mal mit 50 ml 1N-Natriumhydroxid gewaschen. Das Lösungsmittel wird verdampft und der Rückstand wird 30 min

lang in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure auf 40° C erhitzt. Das Lösungsmittel wird wiederum verdampft und das Öl wird aus Aceton zu dem gewünschten Produkt in Form eines hellgelben Feststoffes kristallisiert.

Tabelle XLVI

Die nachfolgenden Benzamide werden aus dem Carbonsäuren gemäß Tabelle XLIII (oder aktivierten Derivaten hievon, hergestellt nach den Methoden der Beispiele 2067 bis 2070) = nach den in den Beispielen 2114 bis 2122 angeführten Methoden erhalten.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
2123	2114	1- 4-[11-(Trifluoromethyl)undecylamino]benzoyl piperidine
2124	2114	1- 3-[12-Fluoro-12-(heptafluoropropyl)-12-(trifluoromethyl)dodecylamino]benzoyl pyrrolidine
2125	2114	1- 4-[5-(Pentadecafluoroheptyl)-4-pentenylamino]benzoyl -piperidine
2126	2114	1- 4-[3-(2,2,2-Trifluoroethyl)-2,4,4-trimethylcyclopentylamino]benzoyl pyrrolidine
2127	2115	Ethyl 4-[5-(pentadecafluoroheptyl)pentylamino]hippurate
2128	2115	Ethyl 4-[7-(trifluoromethyl)-heptylamino]hippurate
2129	2115	Ethyl 4-[1-hexyl-9-(trifluoromethyl)-4-nonynylamino]hippurate
2130	2115	Ethyl 4-[3-(trifluoromethyl)-2,4,4-trimethylcyclohexylamino]hippurate
2131	2116	N-{4-[5-(pentadecafluoroheptyl)-pentylamino]benzoyl} glycine
2132	2116	N-{4-[7-(trifluoromethyl)heptylamino]benzoyl} glycine
2133	2116	N-{4-[1-hexyl-9-(trifluoromethyl)-4-nonynylamino]benzoyl} glycine
2134	2116	N-{4-[3-(trifluoroethyl)-2,4,4-trimethylcyclohexylamino]benzoyl}-

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
2135	2117	4-[14,14-(difluoro)pentadecylamino]-N-(phenylsulfonyl)benzamid
2136	2117	4-[15-triflurometbyl)-4-pentadecynylamino]-N-(phenylsulfonyl)-benzamide
2137	2117	4-[18-(Trifluoromethyl)octadecylamino]-N-(phenysulfonyl)benzamide
2138	2117	4-[11-(Nonafluorobuty)undecylamino]-N-(phenylsulfonyl)benzamid
2139	2118	N-{4-[11-(Undecafluoropentyl)undecylamino]benzoyl}methanesulfonamide
2140	2118	N-{4-[11,11-Difluoro-16-(trifluoromethyl)hexadecylamino]benzoyl}methanesulfonamide
2141	2118	N-[4-(15,15-Difluorohexadecylamino)benzoyl]methanesulfonamide
2142	2119	N-{4-[15-(Trifluoromethyl)-4-pentadecynylamino]benzoyl}alanine
2143	2119	N-{4-[7-(Trifluoromethyl)heptylamino]benzoyl}alanine
2144	2120	N-{4-[1-(2,2,2-Trifluoroethyl)-pentadecylamino]benzoyl}benzamide
2145	2120	N-[4-(11,11-Difluorododecylamino)-benzoyl]benzamide
2146	2120	N-{4-[(Hentricontafluoropentadecyl)methylamino]benzoyl}benzamide
2147	2121	1-{4-[16-(Pentafluoroethyl)hexadecylamino]benzoyl}pyrrolidine
2148	2121	1-{4-[3-(Trifluoromethyl)-2,4,4-trimethylcyclohexylamino]benzoyl}-piperidine
2149	2122	N-(2,3-Dihydroxypropyl)-4-(16,16-difluoroheptadecylamino)benzamide

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
2150	2122	N-(2,3-Dihydroxypropyl)-4-[1-(2,2,2-trifluoroethyl)pentadecylamino]-benzamide

B e i s p i e l 2151 : Diethyl-4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoylmalonat

Eine Lösung von 26,6 g Diethylmalonat und 10 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 4,0 g Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugesetzt. Eine Lösung von 17,3 g 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoylchlorid-hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan wird dann zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 4 1/2 h zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt, auf Eis gegossen, angesäuert und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene konzentriert. Durch Zugabe einer kleinen Menge Ethanol zu dem Rückstand erhält man einen Feststoff, der abfiltriert und verworfen wird. Das Ethanolfiltrat wird konzentriert und der Rückstand wird aus Ether zu dem gewünschten Produkt umkristallisiert.

Beispiel 2152 : tert.-Butylethyl-4-[15-(trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoylmalonat

Eine Lösung von 28,0 g tert.Butylethylmalonat in 10 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 4,0 g Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugesetzt. Eine Lösung von 17,3 g 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoylchlorid-hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan wird dann zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt, auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird dann aus Ether zum gewünschten Produkt umkristallisiert.

Beispiel 2153 : Ethyl-2-{4-[15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoyl}-acetoacetat

Eine Lösung von 21,6 g Ethylacetoacetat und 10 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 4,0 g Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugesetzt. Dann wird eine Lösung von 17,3 g 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoylchlorid-hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h zum Rückfluß erhitzt abgekühlt, auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert . Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Umkristallisieren aus Ether führt zu dem gewünschten Produkt in Form eines weißen Feststoffes .

Beispiel 2154 : Ethyl-4-[15- (trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoylacetat

Eine Lösung von 3,0 g tert.Butylethyl-4-[15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoylmalonat und 10 ml Trifluoressigsäure wird unter Rühren 3 h erhitzt. Die Lösung wird auf Eis gegossen und mit Kaliumhydroxid neutralisiert. Der erhaltene Niederschlag wird durch Filtrieren gewonnen , mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Umkristallisieren aus Chloroform führt zu dem gewünschten Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2155 : 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoylessigsäure

2 g Ethyl-4-[15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoylacetat werden zu einer Lösung von Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser/Ethanol (1 : 9) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch vorsichtiges Neutralisieren mit Schwefelsäure erhält man einen Niederschlag, der filtriert,mit Wasser gewasnhen und zu dem gewünschten Produkt getrocknet wird.

Beispiel 2156 : 4'-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-2-(methylsulfinyl)-acetophenon

Zu einer Lösung von 5,8 g über Molekularsieb getrocknetem Dimethylsulfoxid und 50 ml Tetrahydrofuran werden langsam

28 ml n-Butyllithium (2,42 M in Hexan) zugesetzt. Zu diesem Gemisch werden 10 g Methyl-4-[15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoat in 200 ml Tetrahydrofuran zugefügt. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und rasch mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Konzentrieren erhält man einen Feststoff, der mit Hexan gewaschen wird. Der weiße Feststoff wird im Vakuum zum gewünschten Produkt getrocknet.

Beispiel 2157 : 4'-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-2-(phenylsulfonyl)-acetophenon

Eine Lösung von 864 mg Natriumhydrid und 5,3 g Methylphenylsulfon in 20 ml 1,2-Dimethoxyethan wird bei 60° C 1 h unter Argon gerührt. Zu dieser Lösung wird dann eine Lösung von 5,0 g Methyl-4-[15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoat und 50 ml Tetrahydrofuran zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird 1 1/2 h bei 60° C gerührt. Das Gemisch wird abgekühlt, auf Eis gegossen, mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 angesäuert und dann mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, 3 mal mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann zur Trockene konzentriert. Der rohe Feststoff wird an Silicagel chromatographiert und mit Methylenchlorid zum gewünschten Produkt eluiert.

Beispiel 2158 : 4'-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-2-(phenylsulfinyl)-acetophenon

Zu einer Lösung von 6,2 g über Molekularsieb getrocknetem Methylphenylsulfoxid und 50 ml Tetrahydrofuran werden langsam 28 ml n-Butyllithium (2,42 M in Hexan) zugesetzt. Zu diesem Gemisch werden 10 g Methyl-4-[15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoat in 200 ml Tetrahydrofuran zugefügt. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und rasch mit Chloroform extrahiert.

Die Chloroformphase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Konzentrieren ergibt einen Festkörper, der mit 500 ml heißem Hexan gewaschen, noch heiß filtriert und dann mit 50 ml Hexan gewaschen wird. Der weiße Feststoff wird im Vakuum zum gewünschten Produkt getrocknet.

Beispiel 2159 : 3-{4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoyl}-2,4-pentandion

Eine Lösung von 28,4 g 2,4-Pentandion und 20 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 13,6 g Natriumhydrid in 200 ml 1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugesetzt. Hierauf wird eine Lösung von 28,7 g 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoylchlorid-hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt, abgekühlt, auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird dann an Kieselgel zum gewünschten Produkt in Form eines weißen Feststoffes chromatographiert.

Beispiel 2160 : 3-{4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]benzoyl}-propionsäure

Ein Gemisch von 35 g 3-(4-Acetamidobenzoyl)-propionsäure, 700 ml Methanol und 1,4 ml konz.Schwefelsäure wird 76 h zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird auf 35 ° C gekühlt und unter Rühren auf 7 g wasserfreies Natriumacetat gegossen. Das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad gerührt. Der Feststoff wird gesammelt und mit kaltem Methanol gewaschen und ergibt Methyl-3-(4-aminobenzoyl)-propionat in Form eines weißen Feststoffes. Ein Gemisch aus diesem Feststoff , 9,2 g 15-(Trifluormethyl)pentadecylbromid und 4,2 g Kaliumcarbonat wird 20 h bei 125° C unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wird dann auf 25° C gekühlt und 30 ml Wasser werden zugesetzt. Nach Rühren wird das Produkt filtriert und mit Wasser gewasche Das Umkristallisieren aus Methanol ergibt Methyl-3-{4-[15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-benzoyl}-propionat.

Eine Lösung von 5,4 g des erhaltenen Propionats wird mit 5,4 g Kaliumhydroxid in 100 ml 95 %igem Ethanol 3 h unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit 50 ml Ethanol und 100 ml Wasser verdünnt und mit Salzsäure neutralisiert. Die Lösung wird auf Raumtemperatur gekühlt und filtriert. Der weiße Feststoff wird mit 50 %igem wässerigem Ethanol gewaschen und getrocknet. Das Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert und ergibt 3-{4-[15-(Trifluormethyl)-pentadecylamino]-benzoyl}-propionsäure in Form eines weißen kristallinen Feststoffes.

Tabelle XLVII

Die nachfolgenden Benzamide werden aus den Benzoesäuren und Benzoaten gemäß den Tabellen XLIII und XLIV (oder aktivierten Derivaten hievon, hergestellt nach den Methoden der Beispiele 2067 bis 2070) nach den Methoden der Beispiele 2151 bis 21 60 erhalten.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
2161	2151	Diethyl 4-[(hentricontafluoropentadecyl)methylamino]benzoylmalonate
2162	2151	Diethyl 4-[15-(trifluromethyl)-12-pentadecenylamino]benzoylmalonate
2163	2152	tert-Butyl ethyl 4-(11,11-difluorododecylamino)benzoylmalonate
2164	2152	tert-Butyl ethyl 4-[12-fluoro-12-(heptafluoropropyl)-12-(trifluoromethyl)dodecylamino]benzoylmalonate
2165	2153	Ethyl 2- 4-[9-(trifluoromethyl)-nonylamino]benzoyl acetoacetate
2166	2153	Ethyl 2-{4-[11,11-difluoro-16-(trifluoromethyl)hexadecylamino]benzoyl}-acetoacetate

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
2167	2154	Ethyl 4-(16,16-difluoroheptadecylamino)benzoylacetate
2168	2154	Ethyl 4-[12-fluoro-12-(heptafluoropropyl)-12-(trifluoromethyl)dodecylamino]benzoylacetate
2169	2155	4-(16,16-Difluoroheptadecylamino)-benzoylacetic acid
2170	2155	4-[12-Fluoro-12-(heptafluoropropyl)-12-(trifluoromethyl)dodecylamino]benzoylacetic acid
2171	2156	4'-[11-(Nonafluorobutyl)undecylamino]-2-(methylsulfinyl)acetophenone
2172	2157	4'-[12-(Trifluoromethyl)dodecylamino]-2-(methylsulfinyl)acetophenone
2173	2157	4'-[3-(Trifluoromethyl)-2,4,4-trimethylcyclohexylamino]-2-(methylsulfiny)acetophenone
2174	2158	4'-(14,14-Difluoropentadecylamino)-2-(phenylsulfonyl)acetophenone
2175	2158	4'-[1-(2,2,2-Trifluoroethyl)decylamino]-2-(phenylsulfonyl)acetophenone
2176	2159	4'-[7-(Trifluoromethyl)undecylamino]-2-(phenylsulfinyl)acetophenone
2177	2159	4'-[1-Hexyl-11-(trifluoromethyl)undecylamino]-2-(phenylsulfiny)acetophenone
2178	2160	3-{4-[13-(Trifluoromethyl)tridecylamino]benzoyl}-2,4-pentanedione
2179	2160	3-[4-(15,15-Difluorohexadecylamino)benzoyl]-2,4-pentanedione
2180	2161	3-{4-[3-(2,2,2-Trifluoroethyl)-2,4,4-trimethylcyclopentylamino]benzoyl}-propionic acid

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
2181	2161	3-[4-[12-Fluoro-12-heptafluoropropyl)-12-(trifluoromethyl)dodecylamino]benzoyl] propionic acid

Beispiel 2182 : 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-phenylessigsäure

Eine Lösung von 8,2 g 4-Aminophenylessigsäure, 150 ml abs. Ethanol und 3 ml Bortrifluorid wird durch Destillieren = konzentriert und dann zur Trockene im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylether gelöst, mit wässerigem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet und zu Ethyl-4-aminophenylacetat eingedampft. Ein Gemisch aus 5,0 g dieses Amins, 9,4 g 15-(Trifluormethyl)pentadecylbromid, 4,2 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 40 ml Hexamethylphosphoramid wird 7 h auf 80° C erhitzt. Das Gemisch wird dann gekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylether extrahiert. Die Etherextrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus einem Gemisch aus Chloroform und Hexan umkristallisiert und ergibt 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-phenylacetat. Ein Gemisch aus 6,0 g dieses Esters und 7,0 g Kaliumhydroxid und 100 ml Ethanol/Wasser wird 4 h zum Rückfluß erhitzt. Im heißen Gemisch wird der pH-Wert mit konz.Salzsäure auf 7 eingestellt. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt, abgekühlt und filtriert. Umkristallisieren des Niederschlages führt zu dem gewünschten Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2183: 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-hydrozimtsäure

Ein Gemisch aus 5,0 g 4-Nitrozimtsäure und 100 mg 10 %igem Palladium auf Kohle in 200 ml Ethanol, das 5 Tropfen 5,5N-äthanolischen Chlorwasserstoff enthält, wird in einer Parr-Vorrichtung bei Raumtemperatur 3 h lang mit Wasserstoff behandelt. Das Gemisch wird dann über Celite filtriert und das Filtrat wird zu 4-Aminohydrozimtsäure konzentriert.

Eine Lösung von 10,0 g dieser Säure in 100 ml abs. Ethanol, die 16 ml Bortrifluoridetherat enthält, wird 48 h zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird dann gekühlt, in 5 %iges wässeriges Natriumcarbonat eingegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Durch Verdampfen der organischen Extrakte erhält man Ethyl-4-aminohydrocinnamat. In analoger Vorgangsweise zu der in Beispiel 2002 beschriebenen Methode wird Ethyl-4-aminohydrocinnamat mit 15 -(Trifluormethyl)pentadecylbromid zu Ethyl-4-[15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-hydrocinnamat alkyliert. Anschließend wird in analoger Weise zu der in Beispiel 2003 beschriebenen Methode das Cinnamat zur 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-hydrozimtsäure hydrolysiert.

Beispiel 2184 : 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-zimtsäure

Ein Gemisch aus Ethyl-4-aminocinnamat, einem Äquivalent 15-(Trifluormethyl)pentadecylbromid und einem Äquivalent wasserfreiem Kaliumcarbonat in Hexamethylphosphoramid wird 20 h auf 60° C erhitzt. Das Gemisch wird dann abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinten Etherextrakte werden getrocknet, filtriert und eingedampft und ergeben Ethyl-4-[15-(trifluormethyl)pentadecylamino]-cinnamat. Der Ester wird mit Natriumhydroxid in einem Wasser/Ethanol-Gemisch (1: 9) bei Dampfbadtemperatur 10 h lang hydrolysiert. Die heiße Lösung wird mit Essigsäure angesäuert, abgekühlt. und filtriert und der Feststoff wird mit Wasser gewaschen. Umkristallisieren aus Chloroform ergibt das Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2185 : 4-[15-(Trifluorethyl)pentadecylamino]-phenylpropiolsäure

50 g Ethyl-4-aminocinnamat werden in 500 ml Ethylether gelöst und eine Lösung von 28 g Trifluoressigsäureanhydrid in 30 ml Ether wird tropfenweise zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 1 h lang gerührt. Das Gemisch wird dann mit Hexan verdünnt und filtriert, wobei

Ethyl-4-trifluoracetamidcinnamat erhalten wird. Eine Lösung von 40 g Cinnamat in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff wird in Eis gekühlt. 28 g Brom werden tropfenweise zugesetzt, das Reaktionsgemisch wird eine weitere Stunde lang gerührt und dann wird das Lösungsmittel abgedampft. Der kristalline Rückstand ist der Dibromester.

Eine Lösung von 11,4 g Kaliumhydroxid in 300 ml 95 %igem Ethanol wird auf 40° C gekühlt und 20 g des erhaltenen rohen Dibromesters werden zugesetzt. Nach 30 min wird das Reaktionsgemisch 5 h lang zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird dann gekühlt und filtriert. Das Filtrat wird mit Essigsäure bis zur neutralen Reaktion der Lösung gegenüber Lackmus behandelt und dann konzentriert, abgekühlt und filtriert und gibt 4-Aminophenylpropiolsäure. Die 4-Aminophenylpropiolsäure wird nach der Methode von Beispiel 2182 in die 4-[15-(Trifluormethyl)pentadecylamino]-phenylpropiolsäure umgewandelt.

Tabelle XLVIII

Die nachfolgenden Carbonsäuren werden durch Alkylierung der entsprechenden 4-Aminophenylcarboxylate mit einem entsprechenden Polyfluoralkylhalogenid, Trifluormethansulfonat oder Methansulfonat mit anschließender Hydrolyse unter Anwendung der Methoden der Beispiele 2182 bis 2185 erhalten.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
2186	2182	4-[7-(Trifluoromethyl)heptylamino]phenylacetic acid
2187	2182	4-[16-(Trifluoromethyl)hexadecylamino]phenylacetic acid
2188	2182	4-[1-Hexyl-11-(trifluoromethyl)octylamino]phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Verbindung
2189	2182	4-(3,3-Difluorotetradecylamino)phenylacetic acid
2190	2183	4-[(Hentricontafluoropentadecyl)methylamino hydrocinnamic acid
2191	2183	4-[15-[Trifluoromethyl)-4-pentadecynylamino]hydrocinnamic acid
2192	2183	4-[11-(Trifluoromethyl)undecylamino]hydrocinnamic acid
2193	2183	4-[1-2,2,2,-Trifluoroethyl)-tridecylamino]hydrocinnamic acid
2194	2184	4-[11-(Heptafluoropropyl)-undecylamino]cinnamic acid
2195	2184	4-[12-Fluoro-12-(heptafluorc propyl)-12-(trifluormethyl)-dodecylamino]cinnamic acid
2196	2184	4-[15-(Trifluoromethyl)-9-pentadecenylamino]cinnamic acid
2197	2184	4-[1-Hexyl-9-(trifluoromethyl)-4-nonynylamino]cinnamic acid
2198	2185	4-[14-(Trifluoromethyl)tetradecylamino]phenylpropiolic acid
2199	2185	4-[3,7-Dimethyl-7-(trifluorc methyl)octylamino]phenylpropiolic acid
2200	2185	4-(11,11-Difluorododecylamino)phenylpropiolic acid
2201	2185	4-[3-(Trifluoromethyl)-2,4,4-trimethylcyclohexylamino]-phenylpropiolic acid

Beispiel 2202 : p-[(Cyclohexylmethyl)amino]-phenylessigsäure

Eine Lösung von 6 g Cyclohexylmethylbromid und 11,19 g Ethyl-p-aminophenylacetat in 30 ml Hexamethylphosphoramid wird in einem Ölbad 20 h lang erhitzt. Die Lösung wird in eiskaltes Wasser gegossen und wiederholt mit Diethylether extrahiert. Die vereinten Etherextrakte werden mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft und ergeben Ethyl-p-cyclohexylmethylaminophenylacetat in Form eines Öles. Das Öl wird in 250 ml Ethanol/Wasser (9 : 1) , das 9 g Kaliumhydroxid enthält, gelöst und die erhaltene Lösung wird 3 h bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit konz.Salzsäure angesäuert, mit Wasser verdünnt und 2 mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft und ergeben p-[(Cyclohexylmethyl)-amino]-phenylessigsäure.

Beispiele 2203 bis 2308 : Die Behandlung der in der nachstehenden Tabelle XLIX angegebenen Halogenid-Ausgangsmaterialien mit Ethyl-p-aminophenylacetat und anschließende Verseifung gemäß Beispiel 2202 führt zu den gleichfalls in Tabelle XLIX angeführten entsprechenden p-[subst.Amino]-phenylessigsäuren.

Tabelle XLIX

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
2203	1-iodomethyl-2-methyl cyclopentane Chem. Abst. 67,90421y	p-[(2-methycyclopentyl)methylamino]phenylacetic acid
2204	α-bromomethyl cyclopentane Chem. Abst. 66, 18472c	p-[(cyclopentyl)methylamino]phenylacetic acid

Tabelle XLIX

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
2205	1-bromomethyl-4-methyl-cyclohexane Chem. Abst. 70, 2934b	p-[(4-methylcyclo-hexyl)methylamino]-phenylacetic acid
2206	1-chloromethyl-2-methyl-cyclohexane Chem. Abst. 68,88671h	p-[(2-methylcyclo-hexyl)methylamino]-phenylacetic acid
2207	1-(1,2-dimethylcyclo-hexyl)-2-chloropropane Chem. Abst. 73,14272j	p-[1-(1,2-dimethyl-cyclohexyl)-2-propyl-amino]phenylacetic acid
2208	1-(1,3-dimethylcyclo-hexyl)-2-chloropropane Chem. Abst. 73,14272j	p-[1-(1,3-dimethyl-cyclohexyl)-2-propyl-amino]phenylacetic acid
2209	1-(1,4-dimethylcyclo-hexyl)-2-chloropropane Chem. Abst. 73,14272j	p-[1-(1,4-dimethyl-cyclohexyl)-2-propyl-amino]phenylacetic acid
2210	α-bromomethylcyclo-heptane Chem. Abst. 51,1049e	p-(cycloheptylmethyl-amino)phenylacetic acid
2211	α-bromomethylcyclo-octane Chem. Abst. 68,104595t	p-(cyclooctylmethyl-amino)phenylacetic acid
2212	α-chloroethylcyclo-pentane Chem. Abst. 72,110862b	p-(1-cyclopentylethyl-amino)phenylacetic acid
2213	1-bromo-2-cyclo-penytlbutane	p-(2-cyclopentylbutyl-amino)phenylacetic acid
2214	1-bromo-2-cyclopentyl-hexane Ref. A	p-(2-cyclopentylhexyl-amino)phenylacetic acid
2215	2-chloroethylcyclo-hexane Chem. Abst. 68,86671h	p-(2-cyclohexylethyl-amino)phenylacetic acid
2216	1-(2-bromoethyl)-1-ethylcyclohexane Chem. Abst. 70,57233c	p-[2-(1-ethylcyclo-hexyl)ethylamino] phenylacetic acid
2217	1-bromo-2-(3-methyl-cyclohexyl)butane Ref. A	p-[2-(3-methylcyclo-hexyl)butylamino] phenylacetic acid
2218	1-bromo-2-cyclohexyl-pentane Ref. A	p-[(2-cyclohexyl)pen-tylamino]phenylacetic

Tabelle XLIX (Fortsetzung)

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
2219	1-bromo-2-cyclohexyl-butane Ref. A	p-[(2-cyclohexyl)butyl-amino]phenylacetic acid
2220	1-bromo-2-cyclohexyl-propane Ref. A	p-[(2-cyclohexyl)propylamino]phenylacetic acid
2221	1-(2-chloroethyl)-2,3-dimethylcyclohexane Chem. Abst. 69,56053n	p-[2-(2,3-dimethylcyclohexyl)ethylamino]-phenylacetic acid
2222	1-(2-chloroethyl)-3,5-dimethylcyclohexane Chem. Abst. 69,56053n	p-[2-(3,5-dimethylcyclohexylyl)ethylamino]-phenylacetic acid
2223	2-(2-chloroethyl)-1,4-dimethylcyclohexane Chem. Abst. 69,56053n	p-[2-(2,5-dimethylcyclohexyl)ethylamino]-phenylacetic acid
2224	1-(2-chloroethyl)-2-ethylcyclohexane Chem. Abst. 69,56053n	p-[2-(2-ethylcyclohexyl)ethylamino]-phenylacetic acid
2225	1-(2-chloropropyl)-3-methylcyclohexane Chem. Abst. 67,53405a	p-[1-(3-methylcyclohexyl)-2-propylamino]-phenylacetic acid
2226	1-(2-bromoethyl)-1-methylcyclohexane Chem. Abst. 72,132133s	p-[2-(1-methylcyclohexyl)ethylamino]-phenylacetic acid
2227	1-(2-chloroethyl)-2-methylcyclohexane Chem. Abst. 69,56053n	p-[2-(2-methylcyclohexyl)ethylamino]-phenylacetic acid
2228	1-(2-chloroethyl)-3-methylcyclohexane Chem. Abst. 69,56053n	p-[2-(3-methylcyclohexyl)ethylamino]-phenylacetic acid
2229	1-(2-chloroethyl)-4-methylcyclohexane Chem. Abst. 69,56053n	p-[2-(4-methylcyclohexyl)ethylamino]-phenylacetic acid
2230	2-bromomethylcycloheptane Ref. A	p-(cycloheptylmethylamino)phenylacetic acid
2231	3-bromopropylcyclobutane Ref. A	p-(3-cyclobutyl)propylamino)phenylacetic acid

Tabelle XLIX (Fortsetzung)

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
2232	3-bromopropylcyclopentane Chem. Abst. 75,15138f	p-(3-cyclopentyl)propylaminophenylacetic acid
2233	3-bromopropylcyclohexane Ref. A	p-(3-cyclohexyl)propylamino)phenylacetic acid
2234	1-(3-chloropropyl)-3-ethylcyclohexane Chem. Abst. 68,12589w	p-[3-(3-ethylcyclohexyl)propylamino]-phenylacetic acid
2235	1-(3-bromopropyl)-3-methylcyclohexane Chem. Abst. 75,151387f	p-[3-(3-methylcyclohexyl)propylamino]-phenylacetic acid
2236	1-(3-bromopropyl)-4-methylcyclohexane Chem. Abst. 75,151387f	p-[3-(4-methylcyclohexyl)propylamino]-phenylacetic acid
2237	1-bromo-3-cyclohexylpentane Ref. A	p-[(3-cyclohexyl)pentylamino]phenylacetic acid
2238	(2-bromomethyl)butylcyclohexane Ref. A	p-[(3-cyclohexyl-2-ethyl)propylamino] phenylacetic acid
2239	1-[1-bromo-2-methyl-3-(3-etylcyclohexyl]-propane Chem. Abst. 68,12529w	p-[3-(3-ethylcyclohexyl)-2-methyl]propylaminophenylacetic acid
2240	4-bromobutylcyclopentane Chem. Abst. 69,18646z	p-(4-cyclopentyl)-butylaminophenylacetic acid
2241	4-chlorobutylcyclohexane Ref. A	p-(4-cyclohexyl)butylaminophenylacetic acid
2242	5-bromo-2-cyclohexylpentane Ref. A	p-(4-cyclohexyl)pentylaminophenylacetic acid
2243	1-bromo-4-cyclohexylhexane Ref. A Chem. Abst. 70,P87143r	p-(4-cyclohexyl)hexylaminophenylacetic acid
2244	1-bromo-4-cyclohexyl-2-ethylbutane Ref. A	p-(4-cyclohexyl-2-ethyl)butylaminophenyl acetic acid

Tabelle XLIX (Fortsetzung)

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
2245	1-bromo-4-(3-methylcyclohexyl)butane Ref. A	p-[4-(3-methylcyclohexyl)butylamino] phenylacetic acid
2246	1-chloro-4-(4-methylcyclohexyl)butane Ref. A	p-[4-(4-methylcyclohexyl)butylamino] phenylacetic acid
2247	1-chloro-4-(4-ethylcyclohexyl)butane Ref. A	p-[4-(4-ethylcyclohexyl)butylamino] phenylacetic acid
2248	1-(4-chlorobutyl)-2,3-dimethylcyclohexane Chem. Abst. 70,P87143r; Ref. A	p-[4-(2,3-dimethylcyclohexyl)butylamino]-phenylacetic acid
2249	1-(4-chlorobutyl)-2,5-dimethylcyclohexane Ref. A	p-[4-(2,5-dimethylcyclohexyl)butylamino]phenylacetic acid
2250	1-(4-chlorobutyl)-4-methoxycyclohexane Ref. A	p-[4-(4-methoxylcyclohexyl)butylamino]-phenylacetic acid
2251	1-(4-bromobutyl)-2-methoxycyclohexane Ref. A	p-[4-(2-methoxylcyclohexyl)butylamino]-phenylacetic acid
2252	4-bromobutyl)-cycloheptane Ref. A	p-(4-cycloheptyl)butylaminophenylacetic acid
2253	1-(4-chlorobutyl)-4-cyclohexylcyclohexane Ref. A	p-[4-(4-cyclohexyl)-cyclohexyl]butylamino phenylacetic acid
2254	2-(4-chlorobutyl)-decahydronapthylene Ref. A	p-[4-(2-decahydronaphthyl]butylamino phenylacetic acid
2255	4-bromobutylcycloheptane Chem. Abst. 70,P87143r	p-(4-cycloheptyl)-butylamino phenylacetic acid
2256	4-chloropentylcyclopropane Chem. Abst. 69,105732t, 74,31488x	p-[5-(cyclopropyl)-2-pentylamino]phenylacetic acid

Tabelle XLIX (Fortsetzung)

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
2257	1-bromo-5-cyclobutyl-pentane Chem. Abst. 70,P87143r; Ref. A	p-[5-(cyclobutyl)pentylamino]phenylacetic acid
2258	1-chloro-5-cyclopentyl-pentane Chem. Abst. 70,P87143r; Ref. A	p-[5-(cyclopentyl)-pentylamino]phenyl-acetic acid
2259	5-bromopentylcyclohexane Chem. Abst. 55,21016e	p-[5-(cyclohexyl)pentyl amino]phenylacetic acid
2260	5-chloropentylcycloheptane Chem. Abst. 70,P87143r Ref. A	p-[5-(cyclopentyl)pentylamino]phenylacetic acid
2261	6-chlorohexylcyclopentane Ref. A	p-[6-(cyclopentyl)hexyl amino]phenylacetic acid
2262	6-chlorohexylcycloheptane Chem. Abst. 70,P87143r	p-[6-(cycloheptyl)hexyl amino]phenylacetic acid
2263	1-chloro-7-cyclopentyl-heptane Chem. Abst. 75,P141605n	p-[7-(cyclopentyl)-heptylamino]phenyl-acetic acid
2264	8-chlorooctylcyclopentane Ref. A; Chem. Abst. 70,87143r	p-[8-(cyclopentyl)-octylaminophenyl-acetic acid
2265	8-bromooctylcyclohexane	p-[8-(cyclohexyl)octyl-aminophenylacetic acid
2266	1-bromo-8-(3,3,5-trimethyl-cyclohexyl)octane Chem. Abst. 75,P20026q	p-[8-(3,3,5-trimethyl-cyclohexyl)octylamino]-phenylacetic acid
2267	9-bromononylcyclopentane Ref. A; Chem. Abst. 70,P87143r	p-[9-(cyclopentyl)-nonylamino]phenyl-acetic acid
2268	13-bromotridecylcyclopen-tane	p-[13-(cyclopentyl)tri-decylamino]phenylacetic acid
2269	1-(2-chlorocyclopropyl)-pentane Chem. Abst. 75,49270a	p-[2-pentyl)cyclo-propylamino]phenyl-acetic acid
2270	1-bromocyclopropylpentane Chem. Abst. 75,76195n	p-[1-pentyl)cyclo-propylamino]phenyl-

Tabelle XLIX (Fortsetzung)

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
2271	1-(2-bromocyclopropyl)butane Chem. Abst. 74,124924b	p-[2-butylcyclopropyl)-amino]phenylacetic acid
2272	bromocyclopentane Ref. A	p-cyclopentylamino-phenylacetic acid
2273	1-chloro-1-propylcyclopentane Chem. Abst. 52,	p-(1-propylcyclopentyl-amino)phenylacetic acid
2274	4-bromo-1,1-dimethylcyclohexane Chem. Abst. 71, 11242c	p-(4,4-dimethylcyclohexylamino)phenylacetic acid
2275	1-chloro-4-propylcyclohexane Chem. Abst. 68,86671h; 75,128994t	p-(4-propylcyclohexylamino)phenylacetic acid
2276	2-chloro-1-methylethylcyclohexane Chem. Abst. 70,P87143r; 75,128994t	p-[2(1-methylethyl)-cyclohexylamino]phenylacetic acid
2277	4-(t-butyl)-1-chloro-1-methylcyclohexane Chem. Abst. 68, 113898w	p-[4-(t-butyl)-1-methylcyclohexylamino]-phenylacetic acid
2278	bromocycloheptane Chem. Abst. 51,9505e; 67.9986s	p-cycloheptylamino-phenylacetic acid
2279	bromocyclooctane Chem. Abst. 51,1049e;	p-cycloheptylamino-phenylacetic acid
2280	bromocyclononane Chem. Abst. 54,4153f; 69,2306v	p-cyclononylamino-phenylacetic acid
2281	bromocyclodecane Chem. Abst. 67,58849h; 69,2306c	p-cyclodecylamino-phenylacetic acid
2282	bromocycloundecane	p-cycloundecylamino-
2283	bromocyclotridecane Chem. Abst. 69,2306c	p-cyclotridecylamino-phenylacetic acid
2284	bromocyclotetradecane Chem. Abst. 54,4153f; 54,16141i	p-cyclotetradecylamino-phenylacetic acid
2285	bromocyclopentadecane Chem. Abst. 72,P100160g 69,2306c	p-cyclopentadecylamino-phenylacetic acid

Tabelle XLIX (Fortsetzung)

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
2286	bromocyclohexadecane Chem. Abst. 69,2306c	p-cyclohexadecylamino-phenylacetic acid
2287	3-bromobicyclopentyl[3] Chem. Abst. 31, 7405; 35, 2864	p-(3-cyclopentyl)cyclo-pentylamino)phenyl-acetic acid
2288	(3-bromocyclopentyl) cyclohexane Chem. Abst. 31,7405[4]	p-(3-cyclohexylcyclo-pentylamino)phenyl-acetic acid
2289	3-bromo-3'-ethylbicyclo-pentyl Chem. Abst. 36, 48089	p-[3-(3-ethylcyclo-pentyl)cyclopentyl-amino]phenylacetic acid
2290	2-bromo-1-cyclopentyl-cyclopentane Chem. Abst. 51, 5712f	p-[2-(cyclopentyl)-cyclopentylamino]-phenylacetic acid
2291	1-chlorobicyclohexyl[1] Chem. Abst. 30, 3807	p-[1-(cyclohexyl)-cyclohexylamino]-phenylacetic acid
2292	1-chlorobicyclopentyl Chem. Abst. 45, 6163b	p-[1-(cyclopentyl)-cyclopentylamino]-phenylacetic acid
2293	2-iodomethyldecahydro-napthalene Chem. Abst. 41, 116b	p-[(2-decahydro-naphthyl)methylamino]-phenylacetic acid
2294	2-(2-iodoethyl)deca-hydronaphthalene Chem. Abst. 41, 116d	p-[2-(2-decahydro-naphthyl)ethylamino]-phenylacetic acid
2295	1-(4-bromobutyl)deca-hydronaphthalene Chem. Abst. 45, p175d	p-[4-(1-decahydro-naphthyl)butylamino]-phenylacetic acid
2296	1-bromo-1,1-dicyclo-pentylethane, Chem. Abst. 31, 5759[2]	p-[(1,1-dicyclopentyl)-ethylamino]phenyl-acetic acid
2297	1-bromo-4 -methyldeca-hydronaphthalene Chem. Abst. 53, 3265f	p-[1-(4 -methyldeca-hydronaphthyl)amino] phenylacetic acid
2298	2-(bromomethyl)-1,3,3-trimethylcyclohexane[8] Chem. Abst. 28, 2343	p-[(1,3,3-trimethyl-cyclohexyl)methyl amino]phenylacetic

Tabelle XLIX (Fortsetzung)

Beispiel	Ausgangsmaterial	Produkt
2299	6-(3-bromobutyl)-1,5,5-trimethylcyclohexene Chem. Abst. 66, 2658g	p-[4-(2,6,6-trimethyl-2-cyclohexenyl)-2-butylamino]phenylacetic acid
2300	4-(3-chloropropyl)-cyclohexane Ref. A	p-[3-(3-cyclohexenyl)-propylamino]phenylacetic acid
2301	3-(4-chlorobutyl)-cyclopentene Ref. A	p-[4-(3-cyclopentenyl)-butylamino]phenylacetic acid
2302	1-(4-bromobutyl)cyclohexene Chem. Abst. 69, 76727n	p-[4-(1-cyclohexenyl)-butylamino]phenylacetic acid
2303	1-(5-bromopentyl)-cyclopentene Chem. Abst. 55, 27129g	p-[5-(1-cyclopentenyl)-pentylamino]phenylacetic acid
2304	3-(11-chloroundecyl)-cyclopentene Chem. Abst. 37, 3060f	p-[11-(3-cyclopentenyl)-undecylamino]phenylacetic acid
2305	1-(13-chlorotridecyl-cyclopentene Chem. Abst. 37, 5031b	p-[13-(1-cyclopentenyl) tridecylamino]phenylacetic acid
2306	3-(13-chlorotridecyl)-cyclopentene Chem. Abst. 51, 7652a	p-[13-(3-cyclopentenyl) tridecylamino]phenylacetic acid
2307	2-(4-chlorobutyl)decahydronapthalene Chem. Abst. 70, P87143r	p-[4-(2-decahydronaphthyl)butylamino] phenylacetic acid
2308	4-bromo-1-(cyclohexyl)-cyclohexane Chem. Abst. 69, 103618m	p-[4-cyclohexyl)cyclohexylbutylamino]phenyl acetic acid

Ref. A=R.D. Westland, et al., J. Med Chem., 11,1190 (1968)

Beispiel 2309 : p-[2-(Cyclopentyl)ethylamino]-phenylessigsäure

Zu einer Lösung von 15,0 g Cyclopentylethan-2-ol und 14 ml Triethylamin in 320 ml trockenem Methylenchlorid bei -8° C werden 5,73 ml Methansulfonylchlorid tropfenweise zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei -10° C gerührt und

dann mit Methylenchlorid verdünnt, mit 250 ml Eis/Wasser, anschließend mit 200 ml kalter 10 %iger Salzsäure, mit 200 ml kalter gesättigter Natriumbicarbonatlösung und mit 200 ml kalter Salzlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, worauf das rohe Mesylat erhalten wird. Eine Lösung von 18,1 g des Mesylats und 19,8 g Ethyl-p-aminophenylacetat in Hexamethylphosphoramid wird 20 h auf 120° C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml Ethanol/Wasser (1: 1) verdünnt und gekühlt. Es wird mehr Ethanol zugesetzt und das feste Material wird gewonnen. Dieser Feststoff wird 2 mal aus Ethanol umkristallisiert und stellt den Ester dar. Ein Gemisch aus dem Ester, 22,0 g Kaliumhydroxid und 200 ml Ethanol/Wasser (8:1) wird 6 h unter Rückfluß gerührt. Zu dem warmen Gemisch werden etwa 80 ml konz.Salzsäure zugesetzt. Durch Abkühlen und Verdünnen mit Wasser wird ein weißer Feststoff erhalten, der durch Filtriere gewonnen und aus Ethanol zu dem gewünschten Produkt in Form eines weißen Feststoffes umkristallisiert wird.

Beispiele 2310 bis 2385 : Durch Behandlung der in der nachfolgenden Tabelle L angeführten Alkohole mit Methansulfonylchlorid unter Ausbildung des entsprechenden Mesylats, anschließende Behandlung mit Ethyl-p-aminophenylacetat, darauffolgende Verseifung und Ansäuerung des erhaltenen substituierten p-Aminophenylacetats gemäß der Methode von Beispiel 2309 werden die gleichfalls in Tabelle L angeführten p-(subst.Amino)-phenylessigsäuren erhalten.

Tabelle L

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Produkt
2310	2-isopropyl-5-methyl-enecyclopentanol Chem. Abst. 66, 38074c	p-(2-isopropyl-5-methyl-ene cyclopentylamino)-phenylacetic acid
2311	2-cyclohexen-1-ol Aldrich Chem. Co.	p-(cyclohex-2-enylamino)-phenylacetic acid

Tabelle L (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Produkt
2312	4-isopropyl-2-cyclohexen-1-ol Chem. Abst. 69, 99290d	p-(4-isopropylcyclohex-2-enylamino)phenylacetic acid
2313	2-isopropyl-3-cyclohexen-1-ol Chem. Abst. 75, 55380m	p-(2-isopropylcyclohex-3-enylamino)phenyl acetic acid
2314	2-methyl-2-cycloocten-1-olopentane Chem. Abst. 69, 27127h	p-(2-(cyclopentyl)cyclopentylamino)phenylacetic acid
2315	2-cyclononen-1-ol Chem. Abst. 72, 30882t	p-(cyclonon-2-enylamino)-phenylacetic acid
2316	3-cyclononen-1-ol Chem. Abst. 75, 13957j	p-(cyclonon-3-enylamino)-phenylacetic acid
2317	2-methylenecyclodecanol Chem. Abst. 74, 75857w	p-(2-methylenecyclodecylamino)phenylacetic acid
2318	E-3-cyclodecen-1-ol Chem. Abst. 73, 87173n	p-(E-cyclodec-3-enylamino)phenylacetic acid
2319	Z-3-cyclodecen-1-ol Chem. Abst. 73, 87173n	p-(Z-cyclodec-3-enyl amino)phenylacetic acid
2320	5-cyclodecen-1-ol Chem. Abst. 71, 60514w	p-(cyclodec-5-enylamino)phenylacetic acid
2321	4-ethyl-2-cyclododecen-1-ol Chem. Abst. 70, 114922c	p-(4-ethylcyclododec-2-enylamino)phenylacetic acid
2322	2-cyclotridecen-1-ol Chem. Abst. 70, 114922c	p-(cyclotridec-2-enylamino)phenylacetic acid
2323	8-cycloheptadecen-1-ol Chem. Abst. 66, 2658g	p-(cycloheptadec-8-enylamino)phenylacetic acid
2324	9-cycloheptadecen-1-ol Chem. Abst. 68, 49157z	p-(cycloheptadec-9-enylamino)phenylacetic acid
2325	2-cyclobutene-1-methanol Chem. Abst. 67,32343p	p-[(cyclobut-2-enyl)methylamino]phenylacetic acid
2326	1-cyclobutene-1-methanol Chem. Abst. 71, 12650 r	p-[(cyclobut-1-enyl)-ethylamino]phenylacetic acid

Tabelle L (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Produkt
2327	2-cyclopentene-1-methanol Chem. Abst. 71, 12650r	p-[(cyclopent-3-enyl)-methylamino]phenylacetic acid
2328	3-cyclopentene-1-methanol Chem. Abst. 73, 65783j	p-(4-isopropylcyclohex-2-enylamino]phenylacetic acid
2329	1-cyclopentene-1-propanol Chem. Abst. 73, 66113c	p-[1-(cyclopent-1-enyl)-propylamino]phenylacetic acid
2330	1-cyclohexene-1-methanol Chem. Abst. 70, 10773p	p-[(cyclohex-1-enyl)-methylamino]phenylacetic acid
2331	2-cyclohexene-1-ethanol, 30882t Chem. Abst. 69, 26424r	p-[(1-cyclohex-2-enyl)-ethylamino]phenylacetic acid
2332	1-(3-cyclohexenyl)-1-propanol Chem. Abst. 67, 72634r	p-[(1-cyclohex-3-enyl)-propylamino]phenylacetic acid
2333	cis-5-ethyl-3-cyclo-hexene-1-methanol Chem. Abst. 69, 27575c	p-(cis-5-ethylcyclohex-3-enyl)methylaminophenyl-acetic acid
2334	trans-5-ethyl-3-cyclo-hexene-1-methanol Chem. Abst. 69, 27575c	p-(trans-5-ethylcyclohex-3-enyl)methylaminophenyl-acetic acid
2335	1-cycloheptene-1-methanol Chem. Abst. 73, 14266k	p-(cyclohept-1-enylme-thylamino)phenylacetic acid
2336	1-cycloheptene-1-ethanol Chem. Abst. 70, 37270j	p-[1-(cyclohept-1-enyl)-ethylamino)phenylacetic acid
2337	2-cyclooctene-1-methanol Chem. Abst. 69, 36263b	p-(cyclooct-2-enylmethyl-amino)phenylacetic acid
2338	4-cyclooctene-1-methanol Chem. Abst. 66, 37492a	p-(cyclooct-4-enylmethyl-amino)phenylacetic acid
2339	1-cyclooctenylethanol Chem. Abst. 70, 37270j	p-(cyclooct-1-enylethyl-amino)phenylacetic acid

Tabelle L (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Produkt
2340	2-(3-cyclopentenyl) butanol Chem. Abst. 72, 133044a	p-[2-ethyl-2-cyclopent-3-enylethylamino]phenylacetic acid
2341	2,3-dimethyl-2-(2-cyclopentenyl)propanol Chem. Abst. 70, 11818u	p-[2-(2,3-dimethylcyclopent-2-enyl)propylamino]-phenylacetic acid
2342	4,6-dimethyl-3-cyclohexen-1-ethanol Chem. Abst. 111623c	p-[2-(4,6-dimethylcyclohex-3-enyl)ethylamino]-phenylacetic acid
2343	α-methyl-1-cyclohexene-1-ethanol Chem. Abst. 74, 42909v	p-[1-methyl-2-(cyclohex-1-enyl)ethylamino]phenylacetic acid
2344	4-methyl-3-cyclohexene-1-ethanol Chem. Abst. 75, 19601s	p-[2-(4-methylcyclohex-3-enyl)ethylamino]phenyl acetic acid
2345	1-cyclooctene-1-ethanol Chem.. Abst. 70, 37270j	p-(2-cyclooct-1-enylethylamino)phenylacetic acid
2346	1-cyclononene-1-ethanol	p-(2-cyclonon-1-enylethylamino)phenylacetic acid
2347	α,4-dimethyl-3-cyclohexene-1-propanol Chem. Abst. 68, 78427t	p-[1-methyl-3-(4-methylcyclohex-3-enyl)propylamino]phenylacetic acid
2348	1-cyclohexene-1-propanol Chem. Abst. 70, 87111d	p-(3-cyclohex-1-enylpropylamino)phenylacetic acid
2349	3-cyclohexene-1-propanol Chem. Abst. 69, 43158z	p-(3-cyclohex-3-enylpropylamino)phenylacetic acid
2350	3-cyclohexene-1-butanol Chem. Abst. 69, 49158z	p-(4-cyclohex-3-enylbutylamino)phenylacetic acid
2351	α,α-dimethyl-2-cyclopentene-1-undecanol Chem. Abst. 72, 110860z	p-[(1,1-dimethyl-11-cyclopent-2-enyl)undecylamino]phenylacetic acid
2352	4-isopropylidene-2,2-dimethylcyclo-	p-(2,2-dimethyl-4-isopropylidenecylobutyl-

Tabelle L (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Produkt
	butanol Chem. Abst. 73, 24996n	amino)phenylacetic acid
2353	2-cyclopenten-1-ol Chem. Abst. 68, 39177s	p-(cyclopent-2-enylamino)-phenylacetic acid
2354	3-cyclopenten-1-ol Chem. Abst. 66, 11504r	p-(cyclopent-3-enylamino)-phenylacetic acid
2355	3-cyclohexen-1-ol Chem. Abst. 69, 26837c	p-(cyclohex-3-enylamino)-phenylacetic acid
2356	2,2-dimethyl-6-methylenecyclohexanol	p-(2.2-dimethyl-6-enylcyclohexylamino)phenylacetic acid
2357	2-methylenecycloheptanol Chem. Abst. 69,27127h	p-(2-methylenecycloheptylamino)phenylacetic acid
2358	2-methyl-2-cyclohepten-1-ol Chem. Abst. 69,27127h	p-(2-methylcyclohept-2-enylamino)phenylacetic acid
2359	2-methyl-6-methylenecycloheptanol Chem. Abst. 67,11600e	p-(2-methyl-6-methylenylcycloheptylamino)-phenylacetic acid
2360	3,7-dimethyl-3-cycloheptenol Chem. Abst. 67,11600e	p-(3,7-dimethylcyclohept-3-enylamino)phenylacetic acid
2361	4-cycloocten-1-ol Chem. Abst. 70,28287t	p-(cyclooct-4-enylamino) phenylacetic acid
2362	3-cycloocten-1-ol Chem. Abst. 66,104593z	p-(cyclooct-3-enylamino)-phenylacetic acid
2363	2-cycloocten-1-ol Chem. Abst. 68,39177s	p-(cyclooct-2-enylamino)-phenylacetic acid
2364	4-methylenecyclooctanol Chem. Abst. 70,28445t	p-(4-methylenecyclooctylamino)phenylacetic acid
2365	α-methyl-5-methylenecyclooctanemethanol Chem. Abst. 68,104595t	p-[1-(5-methylenecyclooctylethylamino]phenylacetic acid
2366	5-methylenecyclooctanemethanol	p-[5-methylenecyclooctylmethylamino]phenylacetic

Tabelle L (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Produkt
	Chem. Abst. 66,37492a	acid
2367	1,3-dimethyl-2-methyl-enecyclopentane-methanol Chem. Abst. 73,24996n	p-[(1,3-dimethyl-2-methyl-enecyclopentyl)methyl-aminophenylacetic acid
2368	E-4-cyclopropyl-3-buten-2-ol	p-[E-2-(4-cyclopropyl) but-3-enylamino]phenyl-
2369	Z-4-cyclopropyl-3-buten-2-ol anol Chem. Abst. 70,3413t	p-[Z-2-(4-cyclopropyl)-but-3-enylamino]phenyl-acetic acid
2370	α-methylenecyclo-hexaneethanol Chem. Abst. 66,45950p	p-[(1-methylene-2-cyclohexyl)ethyl-amino]phenylacetic acid
2371	β-methylenecyclo-hexaneethanol Chem. Abst. 75,139951c	p-[(2-methylene-2-cyclo-hexyl)ethylamino] phenylacetic acid
2372	E-2-(3,3-dimethylcyclo-hexylidenyl)ethanol Chem. Abst. 75,110431x	p-[E-2-(3,3-dimethylcyclo-hexylidenyl)ethyl]amino phenylacetic acid
2373	Z-2-(3,3-dimethylcyclo-hexylidenyl)ethanol Chem. Abst. 75,110431x	p-[Z-2-(3,3-dimethylcyclo-hexylidenylethylamino]-phenylacetic acid
2374	E-4-cyclopentyl-2-buten-1-ol Chem. Abst. 75,48349w	p-(4-cyclopentylbut-2-enylamino]phenylacetic acid
2375	E-4-cyclohexyl-2-buten-1-ol Chem. Abst. 75,48349w	p-[E-4-cyclohexylbut-2-en-ylamino]phenylacetic acid
2376	2-vinylcyclopentane-ethanol Chem. Abst. 66,104477q	p-[2-(2-vinylcyclopentyl)-ethylamino]phenylacetic acid
2377	3-isopropyl-1-methyl-cyclopentanemethanol Chem. Abst. 66,38061w	p-[(3-isopropyl-2-methyl-cyclopentyl)methylamino]-phenylacetic acid
2378	1-allyl-2-methylcyclo-hexanol Chem. Abst. 71,29919h	p-(1-allyl-2-methylcyclo-hexylamino)phenylacetic acid

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Produkt
2379	2-isopropenylcyclo-hexanol Chem. Abst. 72,12663t	p-(2-isopropenylcyclo-hexylamino)phenylacetic acid
2380	1-(isopropenylcyclo-hexanol Chem. Abst. 75,139951c	p-(1-isopropenylcyclo-hexylamino)phenylacetic acid
2381	2-allylcyclohexanol Chem. Abst. 70,96517t	p-(2-allylcyclohexyl-amino)phenylacetic acid
2382	3-allylcyclohexanol Chem. Abst. 69, 86453j	p-(3-allylcyclohexyl-amino)phenylacetic acid
2383	1-allylcyclohexanol Chem. Abst. 66,374866	p-(1-allylcyclohexyl-amino)phenylacetic acid
2384	1-(3-butenyl)-2-methyl cycloheptanol Chem. Abst. 69, 106892g	p-[1-(3-butenyl)-2-methyl-cycloheptylamino] phenylacetic acid
2385	1-allylcyclododecanol Chem. Abst. 68, 95381r	p-(1-allylcyclododecyl-amino)phenylacetic acid
2386	2-butyl-2-cyclopenten-1-ol Chem. Abst. 71, 38404p	p-(2-butycyclopent-2-en-ylamino)phenylacetic acid

Beispiel 2387 : Herstellung von Estern. Durch Behandlung der Säuren gemäß den Beispielen 1 bis 186 mit Trifluoressigsäureanhydrid unter Ausbildung der N-$COCF_3$-Derivate, anschließende Behandlung mit Thionylchlorid unter Ausbildung des N-$COCF_3$-Säurechlorids, anschließende Behandlung mit einem der nachfolgenden Alkohole und anschließende Entfernung der N-$COCF_3$-Gruppe mit Natriumhydroxid werden die entsprechenden Ester der eingesetzten Säuren erhalten.

Alkohole: methanol, ethanol, 2-methoxyethanol, butanol, pentanol, hexanol, cyclopentanol, cyclohexanol, 1,2-propanediol, 1,3-propanediol, ethylene glycol, glycerol, glycidol, glycolic acid, citric acid, tartaric acid, malid acid, methyl glycolate, 2-hydroxypropionic acid, 3-hydroxybutyhric acid 4-hydroxybutyric acid, glyceric acid,

3-diethylamino-1-propanol, 1-diethylamino-2-propanol, 1-dimethylamino-2-propanol, 3-dimethylamino-1-propanol, 2-diisopropylaminoethanol, 3-diethylamino-1,2-propanediol, N-piperidineethanol, N,N-diethylethanolamine, benzyl alcohol, p-fluorobenzyl alcohol, p-bromobenzyl alcohol, p-chlorobenzyl alcohol, p-methoxylbenzyl alcohol, m-chlorobenzyl alcohol, m-(trifluoromethyl)benzyl alcohol, p-carboxybenzyl alcohol, phenol p-fluorophenol, p-bromophenol, p-chlorophenol, p-methoxyphenol, p-carboxyphenol, m-(trifluoromethyl)phenol, 4-cyanophenol, 3-hydroxypyridine, 2-chloro-3-hydroxypyridine, and 5-carboxy-3-hydroxypyridine.

Beispiel 2388 : 4-[(Cyclohexyl)methylamino]-hydrozimtsäure

4 g Ethyl-4-[(cyclohexyl)-methylamino]-hydrocinnamat werden mit 1,6 g 85 %igem Kaliumhydroxid in 600 ml 95 %igem Ethanol durch Rückflußkochen der Lösung während 5 h hydrolysiert. Die Lösung wird abgekühlt, mit 100 ml Wasser verdünnt. und mit 37 %iger Salzsäure auf pH 4,5 angesäuert. Der Niederschlag wird abgetrennt, im Vakuum getrocknet und aus Aceton zu der Titelverbindung in Form eines weißen Pulvers kristallisiert.

Beispiel 2389 : 1-Methansulfonyloxy-2-allylcyclohexan

Zu einem Gemisch aus 250 ml Dichlormethan, 25 g 2-Allylcyclohexanol und 16,7 g Triethylamin, das in einem Eis/Salzbad auf -10° C gekühlt ist, werden tropfenweise innerhalb 15 min 18,9 g Methansulfonylchlorid zugesetzt. Das Gemisch wird 30 min auf -10 bis -15° C gekühlt und dann mit je 300 ml kaltem Wasser , 10 %iger Salzsäure, Natriumcarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem blaßgelben Öl konzentriert.

Beispiel 2390 : Ethyl-4-[(2-methylcyclopentyl)methyl-amino]-phenylacetat

Zu einer auf -20° C gehaltenen, gerührten Lösung von 10,8 g 1-Hydroxymethyl-2-methylcyclopentan, hergestellt durch Lithiumaluminiumhydridreduktion von Methyl-2-methylcyclopentan carboxylat, und 13,4 ml Triethylamin in 300 ml Ether werden tropfenweise 5,6 ml Ethansulfonylchlorid in 5 ml Ether zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung auf Raumtemperatu erwärmt, 30 min gerührt und direkt in eine Lösung von 23,1 g Ethyl-4-aminophenylacetat in 100 ml Ether filtriert . Nach 17 h bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abfiltriert und mit mehreren Portionen Methylenchlorid gewaschen. Die organisc Phase wird 2 mal mit 100 ml Wasser und 100 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der dunkle Rückstand wird aus Ethanol und aus Acetonitril zu der gewünschten Titelverbindung in Form weißer Kristalle umkristallisiert.

Beispiel 2391 : Ethyl-3-[(3-isopropyl-2-methylcyclopentyl) methylamino]-hydrocinnamat

Eine Lösung von 8,6 g Ethyl-4-aminohydrocinnamat, 9,77 g 3-Isopropyl-2-methylcyclopentan-carboxaldehyd und einigen wenigen Kristallen von 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure in 250 ml Toluol wird unter einer Dean-Stark-Falle 17 h lang am Rückfluß gehalten, worauf die theoretische Menge (0,8 ml) Wasser aufgefangen wird. Das Toluol wird abgedampft und hinterläßt Ethyl-3-[4-(3-isopropyl-2-methylcyclopentyl)-methylenamino)-phenyl]-propionat als kristalline Masse.

Zu einem Gemisch von 17,8 g des erhaltenen Propionats in 250 ml Ethanol werden 1,68 g Natriumborhydrid zugesetzt und das Gemisch wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssig Reagens wird durch Zugabe von 10 ml Essigsäure zersetzt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird zwischen Toluol und wässerigem Kaliumcarbonat verteilt. Nach dem Trocknen wird das Toluol verdampft und hinterläßt einen Feststoff. Durch Umkristallisieren aus Acetonitril und aus Ethanol wird die Titelverbindung in Form weißer Kristalle erhalten.

Beispiel 2392 : Ethyl-3-[4-(2-allylcyclohexylamino)-phenyl]-propionat

Ein Gemisch aus 5,0 g Ethyl-4-aminohydrocinnamat, 10,0 g 1-Methansulfonyloxy-2-allylcyclohexan (hergestellt nach der Methode von Beispiel 189), 4,2 g wasserfreiem, gepulvertem Kaliumcarbonat und 40 ml Hexamethylphosphoramid wird 17 h auf 80° C erhitzt. Das Gemisch wird dann gekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylether extrahiert. Die Etherextrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert und ergibt die Titelverbindung in Form weißer Kristalle.

Beispiel 2393 : Ethyl-4-[(4-cycloheptyl)butylamino]-cinnamat

Ein Gemisch aus Ethyl-p-aminocinnamat, 5,9 g 4-Brombutylcycloheptan und einem Äquivalent wasserfreiem, gepulvertem Kaliumcarbonat in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird 20 h auf 60° C erhitzt. Das Gemisch wird dann abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinten Etherextrakte werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Acetonitril wird die Titelverbindung in Form weißer Kristalle erhalten.

Tabelle LI

Die nachfolgenden 4-[(Cycloalkyl- oder cycloalkenylsubst.)-amino-, alkylamino- oder alkenylamino]-hydrocinnamate werden aus den geeigneten Ausgangsmaterialien nach der angegebenen Methode erhalten. Die Alkohole werden in das entsprechende Mesylat nach der Methode vom Beispiel 2389 umgewandelt.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)hydrocinnamat
2394	2390	Ethyl 4-[(cyclopentyl)methylamino]-hydrocinnamate

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)-hydrocinnamat
2395	2393	Ethyl 4-[1-(1,4-dimethylcyclohexyl)-2-propylamino]hydrocinnamate
2396	2391	Ethyl 4-(2-cyclopentylbutylamino)-hydrocinnamate
2397	2392	Ethyl 4-(4-cyclopentylbutylamino)-hydrocinnamate
2398	2393	Ethyl 4-cyclodecylaminohydrocinnamate
2399	2390	Ethyl 4-(3-cyclohexylcyclopentyl-amino)hydrocinnamate
2400	2392	Ethyl 4-[2-(2-decahydronaphthyl)-ethylamino]hydrocinnamate
2401	2390	Ethyl 4-(2-isopropyl-5-methylene-cyclopentylamino)hydrocinnamate
2402	2393	Ethyl 4-(4-isopropylcyclohex-2-enyl-amino)hydrocinnamate
2403	2390	Ethyl 4-[2-(2,3-dimethylcyclopent-2-enyl)propylamino]hydrocinnamate
2404	2392	Ethyl 4-(cyclopent-2-enylamino)-hydrocinnamate
2405	2392	Ethyl 4-(1-allylcyclododecylamino)-hydrocinnamate

Tabelle LII

Die nachstehenden 4-[(Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-subst.)amino-, alkylamino-oder alkenylamino]hydrozimtsäuren werden aus den Estern gemäß Tabelle LI nach der Methode von Beispiel 2388 erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)hydrozimtsäuren
2406	4-[(Cyclopentyl)methylamino]hydrocinnamic acid
2407	4-[1-(1,4-Dimethylcyclohexyl)-2-propylamino]-hydrocinnamic acid
2408	4-(2-Cyclopentylbutylamino)hydrocinnamic acid
2409	4-(4-Cyclopentylbutylamino)hydrocinnamic acid

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)hydrozimtsäuren
2410	4-Cyclodecylaminohydrocinnamic acid
2411	4-(3-Cyclohexylcyclopentylamino)hydrocinnamic acid
2412	4-[2-(2-Decahydronaphthyl)ethylamino]hydrocinnamic acid
2413	4-(2-Isopropyl-5-methylenecyclopentylamino)-hydrocinnamic acid
2414	4-(4-Isopropylcyclohex-2-enylamino)hydrocinnamic acid
2415	4-[2-(2,3-Dimethylcyclopent-2-enyl)propylamino]-hydrocinnamic acid
2416	4-(Cyclopent-2-enylamino)hydrocinnamic acid
2417	4-(1-Allylcyclododecylamino)hydrocinnamic acid

Tabelle LIII

Die nachfolgenden 4-[(Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-subst.)amino-, alkylamino- oder alkenylamino]cinnamate werden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien nach den angegebenen Methoden erhalten. Die Alkohole werden in ihre entsprechenden Mesylate nach der Methode von Beispiel 2389 umgewandelt.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)cinnamate
2418	2390	Ethyl 4-[(cyclopentyl)methylamino]-cinnamate
2419	2393	Ethyl 4-[(4-methylcyclohexyl)methyl-amino]cinnamate
2420	2392	Ethyl 4-[1-(1,4-dimethylcyclohexyl)-2-propylamino]cinnamate
2421	2392	Ethyl 4-[2-(2-methylcyclohexyl)ethyl-amino]cinnamate
2422	2393	Ethyl 4-[3-(3-ethylcyclohexyl)-2-methyl]propylaminocinnamate
2423	2392	Ethyl 4-[5-(cyclopropyl)-2-pentyl-amino]cinnamate

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)cinnamate
2424	2391	Ethyl 4-(3-cyclohexylcyclopentylamino)cinnamate
2425	2390	Ethyl 4-[4-(1-decahydronaphthyl)-butylamino]cinnamate
2426	2393	Ethyl 4-(cyclonon-2-enylamino)cinnamate
2427	2390	Ethyl 4-[(1-cyclohex-2-enyl)ethylamino]cinnamate
2428	2392	Ethyl 4-[1-methyl-2-(cyclohex-1-enyl)ethylamino]cinnamate
2429	2393	Ethyl 4-[(2-methylene-2-cyclohexylethyl)amino]cinnamate
2430	2392	Ethyl 4-(1-isopropenylcyclohexylamino)cinnamate

Tabelle LIV

Die folgenden 4-[(Cycloalkyl- oder cycloalkenyl-subst.)-amino-, alkylamino- oder alkenylamino]zimtsäuren werden aus den Estern gemäß Tabelle LII nach der Methode von Beispiel 2388 erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)zimtsäuren
2431	4-[(Cyclopentyl)methylamino]cinnamic acid
2432	4-[(4-Methylcyclohexyl)methylamino]cinnamic acid
2433	4-[1-(1,4-Dimethylcyclohexyl)-2-propylamino]-cinnamic acid
2434	4-[2-(2-Methylcyclohexyl)ethylamino]cinnamic acid
2435	4-[3-(3-Ethylcyclohexyl)-2-methylpropylamino]-cinnamic acid
2436	4-[5-(Cyclopropyl)-2-pentylamino]cinnamic acid
2437	4-(3-Cyclohexylcyclopentylamino)cinnamic acid
2438	4-[4-(1-Decahydronaphthyl)butylamino]cinnamic acid
2439	4-(Cyclonon-2-enylamino)cinnamic acid

2440	4-[(1-Cyclohex-2-enyl)ethylamino]cinnamic acid
2441	4-[1-Methyl-2-(cyclohex-1-enyl)ethylamino]-cinnamic acid
2442	4-[(2-Methylene-2-cyclohexylethyl)amino]-cinnamic acid
2443	4-(1-Isopropenylcyclohexylamino)cinnamic acid

Tabelle LV

Die folgenden 4-[(Cycloalkyl- oder cycloalkenyl-subst.)-amino-, alkylamino- oder alkenylamino]phenylpropiolate werden aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen nach den angegebenen Methoden erhalten. Die Alkohole werden in ihre entsprechenden Mesylate nach der Methode von Beispiel 2389 übergeführt.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)phenylpropiolate
2444	2391	Ethyl 4-[(cyclopentyl)methylamino]-phenylpropiolate
2445	2393	Ethyl 4-(2-cyclopentylbutylamino)-phenylpropiolate
2446	2393	Ethyl 4-(4-cyclopentyl)-butylamino-phenylpropiolate
2447	2392	Ethyl 4-[2-(2-decahydronaphthyl)-ethylamino]phenylpropiolate
2448	2392	Ethyl 4-(4-isopropylcyclohex-2-enyl-amino)phenylpropiolate
2449	2390	Ethyl 4-(cyclopent-2-enylamino)-phenylpropiolate
2450	2390	Ethyl 4-(1-allylcyclododecylamino)-phenylpropiolate

Tabelle LVI

Die folgenden 4-[(Cycloalkyl- oder cycloalkenyl-subst.)-amino-, alkylamino- oder alkenylamino]phenylpropiolsäuren werden aus den Estern gemäß Tabelle LI nach der Methode von Beispiel 2388 erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)phenylpropiolsäuren
2451	4-[(Cyclopentyl)methylamino]phenylpropiolic acid
2452	4-(2-Cyclopentylbutylamino)phenylpropiolic acid
2453	4-(4-Cyclopentylbutylamino)phenylpropiolic acid
2454	4-[2-(2-Decahydronaphthyl)ethylamino]phenylpropiolic acid
2455	4-(4-Isopropylcyclohex-2-enylamino)phenylpropiolic acid
2456	4-(Cyclopent-2-enylamino)phenylpropiolic acid
2457	4-(1-Allylcyclododecylamino)phenylpropiolic acid

Tabelle LVII

Die folgenden 4-[(Cycloalkyl- oder cycloalkenyl-subst.)-amino-, alkylamino- oder alkenylamino]phenylbutyrate werden aus den entsprechenden Mesylaten nach der Methode von Beispiel 2392 erhalten. Die erforderlichen Mesylate werden nach der Methode von Beispiel 2389 hergestellt.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)phenylbutyrate
2458	Ethyl 4-[4-(2-butylcyclopent-2-enylamino)-phenyl]butyrate
2459	Ethyl 4-[4-(1-allylcyclohexylamino)phenyl]-butyrate
2460	Ethyl 4-[4-(cyclooct-2-enylamino)phenyl]-butyrate
2461	Ethyl 4-[4-(cycloheptyl)butylamino]phenyl-butyrate
2462	Ethyl 4-[4-(1-cyclopentylethylamino)phenyl]-butyrate
2463	Ethyl 4-[4-(cyclooctylmethylamino)phenyl]-butyrate

Tabelle LVIII

Die folgenden 4-[(Cycloalkyl- oder cycloalkenyl-subst.)-amino-, alkylamino- oder alkenylamino]phenylbuttersäuren

werden aus den Estern gemäß Tabelle LVII nach der Methode von Beispiel 2388 erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)phenylbuttersäuren
2464	4-[4-(2-Butylcyclopent-2-enylamino)phenyl]-butyric acid
2465	4-[4-(1-Allylcyclohexylamino)phenyl]butyric acid
2466	4-[4-(Cyclooct-2-enylamino)phenyl]butyric acid
2467	4-[4-(Cycloheptyl)butylamino]phenylbutyric acid
2468	4-[4-(1-Cyclopentylethylamino)phenyl]butyric acid
2469	4-[4-(Cyclooctylmethylamino)phenyl]butyric acid

Beispiel 2470 : 4-(2-Allylcyclohexylamino)acetophenon

p-Aminoacetophenon wird mit 5 g 1-Methansulfonyloxy-2-allyl-cyclohexan (hergestellt nach der Methode von Beispiel 189) in 50 ml Hexamethylphosphoramid, das 1,9 g wasserfreies Kaliumcarbonat enthält, 16 h auf 100° C erhitzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, zur Abtrennung von Feststoffen filtriert und das Filtrat wird mit 50 ml kaltem Wasser verdünnt. Die so erhaltene bernsteinfarbene Flüssigkeit wird mit Wasser gewaschen. Umkristallisieren aus Ethanol und anschließend aus Dichlormethan ergibt das 4-(2-Allyl-cyclohexylamino)acetophenon.

Tabelle LIX

Die folgenden 4-[(Cycloalkyl- oder cycloalkenyl-subst.)-amino-, alkylamino- oder alkenylamino]acetophenone werden nach der Methode von Beispiel 2470 hergestellt. Die erforderlichen Mesylate werden nach der Methode von Beispiel 2389 erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)acetophenone
2471	4-(2-Butylcyclopent-2-enylamino)acetophenone

2472	4-[(1-Cyclohex-2-enyl)ethylamino]acetophenone
2473	4-(Cycloheptadec-8-enylamino)acetophenone
2474	4-(2-Cyclohexylethylamiho)acetophenone
2475	4-[(Cyclopentyl)methylamino]acetophenone

Beispiel 2476 : Natrium-4-(1-cyclopentylethylamino)-phenylacetat

Ein Gemisch aus 3,63 g 4-(1-Cyclopentylethylamino)-phenylessigsäure und 25 ml Ethanol/Wasser (9 : 1) , das 0,40 g Natriumhydroxid enthält, wird 4 h gerührt. Das Gemisch wird filtriert und der Rückstand mit 10 ml Ethanol/Wasser (9: 1) gewaschen und im Vakuum 24 h getrocknet und ergibt Natrium-4-(1-cyclopentylethylamino)phenylacetat in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2477: 4-(2-Cyclopentylbutylamino)phenylacetylchlorid

Eine kalte Lösung von 25 g 4-(2-Cyclopentylbutylamino)-phenylessigsäure in 500 ml Dimethoxyethan/Methylenchlorid (4 : 1) wird bereitet und trockener Chlorwasserstoff wird durch die Lösung geführt, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Die Lösung wird mit 25 ml Thionylchlorid behandelt und am Rückfluß erhitzt, bis der ganze Niederschlag aufgelöst ist. Die Lösungsmittel werden verdampft und ergeben das Säurechloridhydrochlorid in Form einer orangefarbenen halbkristallinen Masse.

Beispiel 2478 : 4-(N-Trifluoracetyl-1-cyclopentylethylamino)phenylacetylchlorid

Eine gerührte eiskalte Suspension von 9 g 4-(1-Cyclopentylethylamino)phenylessigsäure in 100 ml Dimethoxyethan und 16 ml Pyridin wird mit 18 ml Trifluoressigsäureanhydrid bei 0° C behandelt. Die Lösung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 300 ml Ether und 100 g Eis verdünnt. Nach 15-minütigem heftigen Rühren werden die Phasen getrennt, die

Etherlösung wird mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem weißen amorphen Feststoff eingedampft.

Zu einer Lösung von 9,2 g dieses Feststoffes in 30 ml Methylenchlorid und 0,5 ml Dimethylformamid werden 5,7 ml Thionylchlorid zugesetzt. Nach 20 h Rückflußkochen werden die Lösungsmittel verdampft und ergeben 4-(N-Trifluoracetyl-1-cyclopentylethylamino)phenylacetylchlorid in Form eines hellgelben , beweglichen Öles.

Beispiel 2479 : 4-(N-Carbobenzyloxy-N-cyclooctylmethylamino)phenylacetylchlorid

Zu 15 g 4-(Cyclooctylmethylamino)phenylessigsäure in 200 ml warmem Chloroform wird eine Lösung von 12 g Natriumcarbonat in 150 ml Wasser zugesetzt. Zu der heftig gerührten Lösung werden 10 g Carbobenzyloxychlorid zugefügt. Nach 2 h Rühren bei 40° C werden die Phasen getrennt, 3 mal mit 1N-Salzsäure gewaschen, getrocknet und zu einem Öl eingedampft. Das Öl wird in 300 ml Toluol gelöst, mit 15 ml Thionylchlorid behandelt und die Lösung wird 5 h zum Rückfluß erhitzt. Die Lösungsmittel werden abgedampft und der Rückstand wird 3 mal in Toluol mit jeweiligem Eindampfen dazwischen gelöst und ergibt schließlich 4-(N-Carbobenzyloxy-N-cyclooctylmethylamino)-phenylacetylchlorid in Form eines viskosen orangefarbenen Öles.

Beispiel 2480 : 1-[4-(N-tert.Butyloxycarbonyl)cyclopentylethylaminophenylacetyl]imidazol

Zu einer Lösung von 10 g 4-(Cyclopentylethylamino)phenylessigsäure in 100 ml Dioxan werden 4,0 g tert.Butylazidoformiat und 10 ml Pyridin zugesetzt. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wird die geschützte Amidosäure aus der Lösung durch Zugabe von 150 ml Wasser ausgefällt. Der Feststoff wird gesammelt, sorgfältig getrocknet und in 200 ml eines Gemisches aus Methylenchlorid/Dimethoxyethan/Pyridin (1:4:1)

gelöst. Diese Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel werden eingedampft und ergeben 1-[4-(N-tert.Butyloxycarbonyl)cyclopentylethylaminophenylacetyl]imidazol in Form eines orangefarbenen Öles.

Beispiel 2481 : Diethyl-4-(1-cyclopentylethylamino)-benzoylmalonat

Eine Lösung von 26,6 g Diethylmalonat und 10 ml 1,2-Dimethoxethan wird zu einer Suspension von 4,0 g 4-(1-Cyclopentylethylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugegeben. Eine Lösung von 17,3 g 1,2-Dimethoxyethan wird dann zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 4,5 h zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt, auf Eis gegossen , angesäuert und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene konzentriert. Durch Zugabe einer kleinen Menge Ethanol zu dem Rückstand wird ein Feststoff erhalten, der filtriert und verworfen wird. Das Ethanolfiltrat wird konzentriert und der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert und ergibt Diethyl-4-(1-cyclopentylethylamino)benzylmalonat.

Beispiel 2482 : Tert.Butylethyl-4-(1-cyclopentylethylamino)benzoylmalonat

Eine Lösung von 28,0 g tert.Butylethylmalonat in 10 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 4,0 g Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugesetzt. Eine Lösung von 17,3 g 4-(1-Cyclopentylethylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan wird dann zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt, auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird dann aus Ether zu tert-Butylethyl-4-(1-cyclopentylethylamino)benzoylmalonat umkristallisiert.

Beispiel 2483 : Ethyl-2-[4-(1-cyclopentylethylamino)-benzoyl]acetoacetat

Eine Lösung von 21,6 g Ethylacetoacetat und 10 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 4,0 g Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugesetzt. Eine Lösung von 17,3 g 4-(1-Cyclopentylethylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan wird hierauf zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt, auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Durch Umkristallisieren aus Ether erhält man Ethyl-2-[4-(1-cyclopentylethylamino)benzoyl]acetoacetat in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2484 : Ethyl-4-(1-cyclopentylethylamino)-benzoylacetat

Eine Lösung von 3,0 g tert-Butylethyl-4-(1-cyclopentylethylamino)benzoylmalonat in 10 ml Trifluoressigsäure wird unter Rühren 3 h erwärmt. Die Lösung wird auf Eis gegossen und mit Kaliumhydroxid neutralisiert. Der erhaltene Niederschlag wird durch Filtrieren gewonnen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Umkristallisieren aus Chloroform ergibt Ethyl-4-(1-cyclopentylethylamino)benzoylacetat.

Beispiel 2485 : 4-(1-Cyclopentylethylamino)benzoyl-essigsäure

2 g Ethyl-4-(1-cyclopentylethylamino)benzoylacetat werden zu einer Lösung von Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser/Ethanol (1 : 9) zugesetzt. Die Neutralisierung mit Schwefelsäure ergibt einen Niederschlag, der filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird und zu 4-(1-Cyclopentylethylamino)benzoylessigsäure führt.

Beispiel 2486 : 4'-(1-Cyclopentylethylamino)-2-(methylsulfinyl)acetophenon

Zu einer Lösung von 5,8 g über Molekularsieb getrocknetem Dimethylsulfoxid und 50 ml Tetrahydrofuran werden langsam 28 ml n-Butyllithium (2,4 M in Hexan) zugesetzt. Zu diesem Gemisch werden 10 g Methyl-4-(1-cyclopentylethylamino)-benzoat in 200 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und rasch mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Konzentrieren erhält man einen Feststoff, der mit 500 ml heißem Hexan gewaschen, noch heiß abfiltriert und dann mit Hexan gewaschen wird. Der weiße Feststoff wird im Vakuum zu 4'-(1-Cyclopentylethylamino)-2-(methylsulfinyl)acetophenon getrocknet.

Beispiel 2487 : 4'-(1-Cyclopentylethylamino)-2-(phenylsulfonyl)acetophenon

Eine Lösung von 864 mg Natriumhydrid und 5,3 g Methylphenylsulfon in 20 ml 1,2-Dimethoxyethan wird bei 6° C 1 h unter Argon gerührt. Zu dieser Lösung wird eine Lösung aus 5,0 g Methyl-(1-cyclopentylethylamino)benzoat in 50 ml Tetrahydrofuran zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird 1,5 h bei 60° C gerührt. Das Gemisch wird gekühlt, auf Eis gegossen, mit verdünnter Salzsäure bis pH 3 angesäuert und dann mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann zur Trockene konzentriert. Der rohe Feststoff wird an Silicagel chromatographiert und mit Methylenchlorid zu 4'-(1-Cyclopentylethylamino)-2-(phenylsulfonyl)acetophenon eluiert.

Beispiel 2488 : 4'-(1-Cyclopentylethylamino)-2-(phenylsulfinyl)acetophenon

Zu einer Lösung von 6,2 g über Molekularsieb getrocknetem Methylphenylsulfoxid und 50 ml Tetrahydrofuran werden langsam 28 ml n-Butyllithium (2,4 M in Hexan) zugesetzt. Zu diesem Gemisch werden 10 g einer Lösung von Methyl-4-(1-cyclopentylethylamino)benzoat in 200 ml Tetrahydrofuran zugefügt. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und rasch mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Konzentrieren wird ein Feststoff erhalten, der mit 500 ml heißem Hexan gewaschen, noch heiß filtriert, und dann mit 50 ml Hexan gewaschen wird. Der weiße Feststoff wird im Vakuum zu 4'-(1-Cyclopentylethylamino)-2-(phenylsulfinyl)acetophenon getrocknet.

Beispiel 2489 : 3-[4'-(1-Cyclopentylethylamino)benzoyl]-2,4-pentandion

Eine Lösung von 28,4 g 2,4-Pentandion und 20 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 13,6 g Natriumhydrid in 220 ml 1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugesetzt. Eine Lösung von 28,7 g 4-(1-Cyclopentylethylamino)benzoylchloridhydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan wird dann zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 12 h gerührt, abgekühlt, auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird dann an Silicagel chromatographiert und ergibt 3-[4'-(1-Cyclopentylethylamino)-benzoyl]-2,4-pentandion.

Beispiel 2490 : Methyl-3-[4-(1-cyclopentylethylamino)-benzoyl]-propionat

Ein Gemisch aus 35 g 3-(4-Acetamidobenzoyl)propionsäure, 700 ml Methanol und 1,4 ml konz.Schwefelsäure wird 76 h zum

Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird auf 35° C abgekühlt und auf 7 g wasserfreies Natriumacetat unter Rühren gegossen. Das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad gerührt. Der Feststoff wird abgetrennt und mit kaltem Methanol gewaschen und ergibt 3-(4-Aminobenzoyl)-propionat in Form eines weißen Feststoffes Ein Gemisch aus diesem Feststoff , 9,2 g 1-Cyclopentylethylbromid und 4,2 g Kaliumcarbonat wird 20 h bei 125° C unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wird dann auf 25° C abgekühlt und 30 ml Wasser werden zugesetzt. Nach dem Rühren wird das Produkt filtriert und mit Wasser gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Methanol wird Methyl-3-[4-(1-cyclopentylethylamino benzoyl]propionat in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

Beispiel 2491 : 3-[4-(1-Cyclopentylethylamino)benzoyl]-propionsäure

Eine Lösung von 5,4 g Methyl-3-[4-(1-cyclopentylethylamino)-benzoyl]propionat wird mit 5,4 g Kaliumhydroxid in 100 ml 95 %igem Ethanol 3 h lang unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, mit 50 ml Ethanol und 100 ml Wasser verdünnt und mit Salzsäure neutralisiert. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Der weiße Feststoff wird mit 50 %igem wässerigem Ethanol gewaschen und getrocknet. Das Produkt wird aus Ethanol zu 3-[4-(1-Cyclopentylethylamino)benzoyl]propionsäure umkristallisiert.

Tabelle LX

Die folgenden Acetophenone werden nach den angegebenen Methoden aus den Carbonsäuren gemäß Tabelle XLIX oder L bzw. geeigneten Derivaten hievon, die nach den Methoden der Beispiele 2477 bis 2480 zugänglich sind, hergestellt.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)acetophenon
2492	2481	Diethyl 4-[(3-cyclohexylpentyl)-amino]benzoylmalonate
2493	2482	tert-Butyl ethyl 4-(1-cyclopent-3-enylmethylamino)benzoylmalonate

2494	2483	Ethyl 2-[4-(cycloheptylmethylamino)-benzoyl]acetoacetate
2495	2484	Ethyl 4-[3-methyl-3-(4-methylcyclohex-3-enyl)propylamino]benzoylacetate
2496	2485	4-[3-(Cyclohex-3-enyl)propylamino]-benzoylacetic acid
2497	2486	4-[3-(3-Cyclohexenyl)propylamino]-2-(methylsulfonyl)acetophenone
2498	2487	4'-(Cyclonon-3-enylamino)-2-(phenyl-sulfonyl)acetophenone
2499	2488	4'-[(5-Ethylcyclohex-3-enyl)-methylamino]-2-(phenylsulfinyl)-acetophenone
2500	2489	3'-[4-(4-Isopropylcyclohex-2-enylamino)-benzoyl]-2,4-pentanedione
2501	2490	Methyl 3-[4-(2-cylooct-1-enylethyl-amino)benzoyl]propionate
2502	2491	3-[4-(2-Methyl-6-methylcycloheptyl-amino)benzoyl]propionic acid

Beispiel 2503 : 4-(2-Methylcyclopentylmethylamino)-benzonitril

11,8 g 4-Aminobenzonitril und 16,3 g 1-Jodmethyl-2-methyl-cyclopentan werden in 100 ml Hexamethylphosphoramid gelöst und unter Stickstoff in einem auf 120° C gehaltenem Ölbad 22 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und 100 ml Wasser werden nach und nach zugesetzt. Das Gemisch wird dann in einem Eisbad abgekühlt. Der ausgeschiedene Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gründlich gewaschen und getrocknet. Der Niederschlag wird dann wiederholt mit Hexan gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Ether/Hexan wird 4-(2-Methylcyclopentylmethylamino)benzonitril in Form blaßgelber Kristalle erhalten.

Beispiel 2504 : 4-(Cyclohex-3-enylamino)benzaldehyd

54 ml Diisobutylaluminiumhydrid (25 %ige Lösung in Toluol) werden unter Rühren zu einer Lösung von 12,1 g 4-(Cyclohex-3-enylamino)benzonitril unter Stickstoff zugegeben.

Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 1 h gerührt. Eine Lösung von Methanol in Toluol (50 ml, 1 : 1) wird innerhalb 30 min zugesetzt und das Gemisch wird in 500 ml heftig gerührte eiskalte 50 %ige wässerige Schwefelsäure eingegossen. Das Gemisch wird filtriert und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässerige Lösung wird 2 mal mit 100 ml Toluol extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit wässerigem Natriumbicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, mit Kohle entfärbt, abfiltriert und im Vakuum zu einem hellgelben, kristallinen Feststoff eingedampft Das Produkt wird aus Dichlormethan/Hexan umkristallisiert und führt zu farblosen Nadeln.

Tabelle LXI

Die folgenden 4-[(Cycloalkyl- oder cycloalkenyl-subst.)-amino-, alkylamino- oder alkenylamino]benzonitrile werden nach der Methode von Beispiel 2503 hergestellt.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)benzonitrile
2505	4-(Cyclohex-3-enylamino)benzonitrile
2506	4-(Cyclohexylmethylamino)benzonitrile
2507	4-(2-Methyl-6-methylenylcycloheptylamino) benzonitrile
2508	4-[(4-Cyclopropyl)but-3-enylamino] benzonitrile
2509	4-[1-(3-Butenyl)-2-methylcycloheptylamino] benzonitrile
2510	4-[4-(2-Decahydronaphthyl)butylamino]benzonitrile
2511	4-[5-(1-Cyclopentenyl)pentylamino]benzonitrile

Tabelle LXII

Die folgenden 4-[(Cycloalkyl- oder cycloalkenyl-subst.)-amino-, alkylamino- oder alkenylamino]benzaldehyde werden aus den entsprechenden Benzonitrilen der Tabelle LXI nach der Methode von Beispiel 2504 erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)benzaldehyde
2512	4-(Cyclohex-3-enylamino)benzaldehyde
2513	4-(Cyclohexylmethylamino)benzaldehyde
2514	4-(2-Methyl-6-methylenylcycloheptylamino) benzaldehyde
2515	4-[(4-Cyclopropyl)but-3-enylamino] benzaldehyde
2516	4-[1-(3-Butenyl)-2-methylcycloheptylamino] benzaldehyde
2517	4-[4-(2-Decahydronaphthyl)butylamino benzaldehyde
2518	4-[5-(1-Cyclopentenyl)pentylamino]benzaldehyde

Beispiel 2519 : 2,3-Dihydroxypropyl-4-(2-cyclohexylethylaminophenylacetat

Eine Lösung von 7,34 g 4-(2-Cyclohexylethylamino)phenylessigsäure, 4,80 g 25 %igem wässerigem Natriumhydroxid und 12,6 g 3-Jod-1,2-propandiol in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 100 ml Ether verdünnt und 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser behandelt und mit Ether extrahiert. Die getrockneten Extrakte werden verdampft und ergeben 2,3-Dihydroxypropyl-4-(2-cyclohexylethylamino)phenylacetat.

Beispiel 2520 : Methyl-4-(2-cyclohexylethylamino)-phenylacetat

Eine Lösung von 20,7 g 4-(2-Cyclohexylethylamino)phenylessigsäure in 25 ml Hexamethylphosphoramid wird zu einer gerührten Lösung von 0,80 g Natriumhydrid (57 %ig in Mineralöl) und 25 ml Hexamethylphosphoramid zugesetzt. Die nach 1 h sich bildende Lösung wird mit 11,0 g Methyljodid behandelt und wird dann 18 h bei 25° C gerührt. Durch Verdünnen mit Wasser und anschließendes Filtrieren wird ein weißer Feststoff erhalten, der aus Ethanol zu Methyl-4-(2-cyclohexylethylamino)phenylacetat kristallisiert wird.

Beispiel 2521 : 3-Hydroxypropyl-4-(2-cyclohexylethylamino)phenylacetat

Ein Gemisch aus 2,25 g Methyl-4-(2-cyclohexylethylamino)-phenylacetat, 280 mg 1,3-Propandiol und 1,37 g p-Toluolsulfonsäure wird 18 h auf 180° C erhitzt und dann zwischen Wasser und 3 %iger wässeriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die Etherphase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft und ergibt 3-Hydroxypropyl-4-(2-cyclohexylethylamino)-phenylacetat.

Beispiel 2522: 2-Ethoxyethyl-4-(cyclohex-2-enylmethylamino)phenylacetat

Eine Lösung von 11,8 g 4-(Cyclohex-2-enylmethylamino)-phenylessigsäure, 1,0 g 2-Ethoxyethanol und 5,35 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Toluol wird 48 h unter Rückfluß gerührt. Die Lösung wird mit weiteren 5,35 ml Bortrifluoridetherat behandelt und weitere 120 h am Rückfluß gehalten. Durch Verdünnen mit Wasser und Methylenchlorid und anschließendes Filtrieren wird 2-Ethoxyethyl-4-(cyclohex-2-enylmethylamino)phenylacetat erhalten.

Beispiel 2523 : Methyl-4-(2-cyclohexylhept-3-enylamino)hydrocinnamat

Eine Lösung von 50,5 g 4-(2-Cyclohexylhept-3-enylamino)-hydrozimtsäure und 34,4 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Methanol wird 44 h zum Rückfluß erhitzt, abkühlen gelassen und in 1,2 l eiskalte 5 %ige wässerige Nartiumcarbonatlösung eingegossen. Der weiße Feststoff wird durch Filtriere gewonnen und aus Benzol/Ethanol zu Methyl-4-(2-cyclohexylhept-3-enylamino)hydrocinnamat umkristallisiert.

Beispiel 2524 : 1-(Methoxycarbonyl)propyl-4-(cyclohex-3-enylmethylamino)hydrocinnamat

Zu einer Lösung von 10,0 g 4-(Cyclohex-3-enylmethylamino)-hydrocinnamoylchlorid-hydrochlorid in 200 ml Methylenchlorid wird tropfenweise eine Lösung von 3 g Methyl-2-hydroxybutyrat und 5 g Triethalamin in 100 ml Ether zugesetzt. Nach 17 h Rühren bei Raumtemperatur wird der Niederschlag gesammelt und mit mehreren Portionen Ether gewaschen. Die Etherlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergibt 1-(Methoxycarbonyl)propyl-4-(cyclohex-3-enylmethylamino)hydrocinnamat in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2525 : 1-(Ethoxycarbonyl)ethyl-4-(2-cyclohexylethylamino)phenylacetat

Zu einem warmen Gemisch aus 7 g Natrium-4-(2-cyclohexylethylamino)phenylacetat in 100 ml Ethanol werden 4,7 g Ethyl-2-tosyloxy-propionat zugesetzt. Nach 17 h Rückflußkochen wird die abgekühlte Lösung mit einem gleichen Volumen von Wasser verdünnt und der gebildete Niederschlag wird abfiltriert. Nach Waschen mit kaltem Ethanol und Trocknen wird das Produkt aus Acetonitril kristallisiert und ergibt 1-(Ethoxycarbonyl)ethyl-4-(2-cyclohexylethylamino)-phenylacetat in Form farbloser Kristalle.

Beispiel 2526 : 1-Carboxyethyl-4-(2-cyclohexylethylamino)-phenylacetat

Ein 10,0 g 4-(2-Cyclohexylethylamino)phenylessigsäure, 3,3 g Milchsäure, 500 mg Toluolsulfonsäure und 500 ml Toluol enthaltender Kolben wird mit einem Soxhlet-Extraktor versehen, der mit aktivierten 4A-Linde-Molekularsieb befüllt ist. Die Lösung wird 24 h am Rückfluß gehalten, innerhalb welcher Zeit der Soxhlet-Extraktor 2 mal mit frischem Molekularsieb befüllt wird. Die heiße Lösung wird filtriert und abkühlen gelassen, worauf 1-Carboxyethyl-4-(2-cyclohexylethylamino)phenylacetat in Form weißlicher Kristalle ausfällt.

Beispiel 2527 : Diethyl-O-[4-(2-cyclohexylethylamino)-phenylacetyl]tartrat

Ein Gemisch aus 4-[N-Trifluoracetyl-(2-cyclohexylethylamino) phenylacetylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 100 ml warmem Ether wird mit 2,5 g Diethyltartrat behandelt und 24 h am Rückfluß gehalten. Die heiße Lösung wird filtriert, der Rückstand wird mit heißem Ether gewaschen und die Lösung wird eingedampft. Nach Behandlung mit wässerig/methanolische Kaliumcarbonat wird das Produkt durch Ansäuern ausgefällt, abfiltriert und getrocknet. Die Kristallisation aus Aceton ergibt Diethyl-O-[4-(2-cyclohexylethylamino)phenylacetyl]-tartrat in Form eines weißen kristallinen Feststoffes.

Beispiel 2528 : O-[4-(2-Cyclohexylethylamino)phenyl-acetyl]-apfelsäure

Eine warme Lösung von 4-[N-Carbobenzyloxy-(2-cyclohexyl-ethylamino)phenylacetylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether wird mit 2 g Apfelsäure behandelt. Es bildet sich sofort ein Niederschlag aus, doch wird das Gemisch 1 h lang am Rückfluß gehalten und noch heiß filtriert. Der Niederschlag wird mehrere Male mit heißem Ether gewaschen, dann wird der Ether verdampft und hinterläßt einen weißen Feststoff. Dieses Produkt wird in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und über 600 mg 10 %igem Palladium auf Kohle bei etwa 0,4 bar hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung wird eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäure umkristallisiert und ergibt O-[4-(2-Cyclohexylethylamino)-phenylacetyl]apfelsäure.

Beispiel 2529: 2-(Ethoxycarbonyl)vinyl-4-(2-cyclo-hexylethylamino)phenylacetat

Zu einem Gemisch aus 4,3 g 1-[4-(N-tert.Butyloxycarbonyl-2-cyclohexylethylamino)phenylacetyl]imidazol und 50 ml 5N-Natriumhydroxid werden 3 g Ethyl-2-formylacetat zugesetzt. Die Lösung wird 24 h heftig gerührt. Die Phasen werden getrennt und die Chloroformlösung wird 1 mal mit 50 ml

1N-Natriumhydroxid gewaschen. Das Lösungsmittel wird verdampft und der Rückstand wird 30 min in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure auf 40° C erhitzt. Das Lösungsmittel wird wiederum verdampft und das Öl wird aus Aceton zu hellgelben Kristallen von 2-(Ethoxycarbonyl)vinyl-4-(2-cyclohexylethylamino)phenylacetat kristallisiert.

Tabelle LXIII

Die folgenden Ester werden nach den angegebenen Methoden aus den Carbonsäuren der Tabellen XLIX, L, LII, LIV, LVI und LVIII oder geeigneten Derivaten hievon, die nach den Methoden der Beispiele 2476 bis 2480 erhältlich sind, hergestellt.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Ester
2530	2519	2,3-Dihydroxypropyl 4-(1-cyclopentylethylamino)phenylacetate
2531	2519	2,3-Dihydroxypropyl 4-(cyclohex-2-enylmethylamino)hydrocinnamate
2532	2519	2,3-Dihydroxypropyl 4-(cyclooct-4-enylamino)cinnamate
2533	2519	2,3-Dihydroxypropyl 4-(1-allyl-2-methylcyclohexylamino)phenyl propiolate
2534	2519	2,3-Dihydroxypropyl 4-(4-cyclopentyl-but-2-enylamino)butyrate
2535	2520	Methyl 4-(cyclooctylmethylamino)-phenylacetate
2536	2520	Methyl 4-(cyclooct-2-enylamino)-hydrocinnamate
2537	2520	Methyl 4-(2-butylcyclopent-2-enylamino)cinnamate
2538	2520	Methyl 4-(cyclohex-3-enylamino)-phenylpropiolate
2539	2520	Methyl 4-[4-(cyclohexylmethylamino)-phenyl]butyric acid
2540	2521	2-Hydroxypropyl 4-(3-cyclopentylpropylamino)phenylacetate

Tabelle LXIII (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Ester
2541	2521	4-Hydroxybutyl 4-[(2-cyclohexyl)hex-4-enylamino]hydrocinnamate
2542	2521	2-Hydroxypropyl 4-(cyclopropylmethylamino)cinnamate
2543	2521	3-Hydroxypropyl 4-(cyclohexylmethylamino)phenylpropiolate
2544	2521	2-Hydroxyethyl 4-[(2-methylcyclohexylmethylamino)butyrate
2545	2522	2-Methoxyethyl 4-(cyclohex-2-enylmethylamino)phenylacetate
2546	2522	2-Ethoxyethyl 4-(1-cyclopentylbut-2-enylamino)propiolate
2547	2523	Methyl 4-(2-cyclopentylhexylamino)hydrocinnamate
2548	2523	Methyl 4-(4-cycloheptylpentylamino)cinnamate
2549	2524	1-Methoxycarbonylpropyl 4-(cyclohexylmethylamino)hydrocinnamate
2550	2524	1-Ethoxycarbonylpropyl 4-[2-(cyclobutylpropyl)amino]phenylpropiolate
2551	2525	1-Ethoxycarbonylethyl 4-(cyclopentylmethylamino)phenylpropiolate
2552	2526	1-Carboxyethyl 4-(2-cyclohexylpropylamino)phenylacetate
2553	2526	1-Carboxyethyl 4-[2-(2-ethylcyclohexyl)ethylamino]cinnamate
2554	2526	1-Carboxybutyl 4-(2-cyclopentylethylamino)propiolate
2555	2526	1-Carboxyethyl 4-[4-(cyclopentylmethylamino)phenyl]butyrate
2556	2527	3-Pyridyl 4-(cyclooctylmethylamino)cinnamate

Tabelle LXIII (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Ester
2557	2528	O-[4-(Cyclohexylmethylamino)-benzoylmalic acid
2558	2528	O-[4-(4-cyclopentylbut-3-ynyl)-benzoyl]malic acid
2559	2529	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-(cyclo-hexylmethylamino)hydrocinnamate
2560	2529	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-(3-cy-clopentylpropylamino)cinnamate
2561	2529	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-(cyclo-hex-3-enylmethylamino)propiolate
2562	2529	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-[4-(1-cycloheptylpent-2-enylamino)-butyrate

Tabelle LXIV

Die folgenden Verbindungen werden aus den Carbonsäuren erhalten, die aus den entsprechenden Nitrilen und Aldehyden (diese zugänglich nach den Methoden der Beispiele 2503 und 2504) oder aus entsprechenden Säurederivaten (erhältlich nach den Methoden der Beispiele 2476 bis 2480) hergestellt werden können.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)-Verbindungen
2563	2481	Diethyl 4-(cyclooctylmethylamino)-benzoylmalonate
2564	2482	tert-Butyl ethyl 4-(2-cyclopentyl-butylamino)benzoylmalonate
2565	2483	Ethyl 2-[4-(cyclopentylbut-2-enyl-aminobenzoyl]acetoacetate
2566	2484	Ethyl 4-[2-(2-methylcyclohexyl)-ethylamino]benzoylacetate
2567	2485	4-(Cyclobutylmethylamino)benzoyl-acetic acid
2568	2490	Methyl 3-[4-(2-cyclohexylethyl amino)benzoyl]propionate
2569	2491	3-[4-(2-Cyclooct-1-enylethylamino)-

Beispiel 2570 : p-(Allylamino)phenylessigsäure
(Methode A)

Zu einer Lösung von 18,2 g Ethyl-p-aminophenylacetat in 100 ml Dimethylformamid wird eine Lösung von 4,7 ml Allylbromid in 60 ml Dimethylformamid zugesetzt. Die Lösung wird 5 h auf 60° C erhitzt und dann abgekühlt und zwischen Diethylether und Wasser verteilt. Die vereinten Etherphasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert und ergeben 16,5 g eines halbfesten Produktes. Ein Anteil von 6 g dieses Produktes wird auf 30 g Silicagel absorbiert

und an 475 g Silicagel unter Gewinnung des Esters chromatographiert. Ein Gemisch des Esters, 22,0 g Kaliumhydroxid und 200 ml Ethanol/Wasser (8 : 1) werden 6 h unter Rückfluß gerührt. Etwa 80 ml konz.Salzsäure werden dem warmem Gemisch zugesetzt und nach Kühlen und Verdünnen mit Wasser wird ein weißer Feststoff erhalten, der durch Filtrieren abgetrennt und aus Ethanol zu dem gewünschten Produkt in Form eines weißen Feststoffes umkristallisiert wird.

Beispiel 2571 : p-(1-Pentadeca-4,14-dienylamino)-phenylessigsäure (Methode B)

Zu einer Lösung von 15,0 g 4,14-Pentadecadien-1-ol und 14 ml Triethylamin in 320 ml trockenem Methylenchlorid bei -8° C werden tropfenweise 5,73 ml Methansulfonylchlorid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei -10° C gerührt und dann mit Methylenchlorid verdünnt, mit 250 ml Eiswasser, anschließend 200 ml kalter 10 %iger Salzsäure, 200 ml gesättigter kalter Natriumbicarbonatlösung und 200 ml kalter Salzlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und ergibt das rohe Mesylat. Eine Lösung von 18,1 g des erhaltenen Mesylates und 19,8 g Ethyl-p-aminophenlacetat in Hexamethylphosphoramid wird 20 h auf 120° C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml Ethanol/Wasser (1: 1) verdünnt und abgekühlt. Weiteres Ethanol wird zugesetzt und das feste Material wird gewonnen. Dieser Feststoff wird 2 mal aus Ethanol umkristallisiert und ergibt den Ester. Ein Gemisch aus dem Ester, 22,0 g Kaliumhydroxid und 200 ml Ethanol/Wasser (8 : 1) wird 6 h unter Rückfluß gerührt. Etwa 80 ml konz. Salzsäure werden zu dem warmen Gemisch zugesetzt und nach Kühlen und Verdünnen mit Wasser wird ein weißer Feststoff erhalten, der durch Filtrieren gewonnen und aus Ethanol zu dem gewünschten Produkt in Form eines weißen Feststoffes umkristallisiert wird.

Beispiele 2572 bis 2886 : Durch Behandlung des angegebenen Halogenid- oder Carbinol-Ausgangsmaterials gemäß folgender Tabelle LXV nach der angegebenen Methode werden die in der Tabelle angeführten Produkte erhalten. Die Referenz B in den Tabellen LXV und LXVI ist J.Med. Chem.11, 1190 (1968) .

Tabelle LXV

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2572	E-4-tetradecenol	B	p-(E-1-tetradec-4-enylamino)-phenylacetic acid
2573	Z-9-octadecen-1-ol	B	p-(Z-1-octadec-9-enylamino)phenyl-acetic acid
2574	E-4-pentadecen-1-ol	B	p-(E-1-pentadec-4-enylamino)-phenylacetic acid
2575	3-chloro-2,4,4-trimethyl-1-pentene Chem. Abst. 72, 111081h	A	p-[3-(2,4,4-trimethyl)-pent-1-enylamino]phenyl-acetic acid
2576	3-bromo-3-isopropyl-4-methyl-1-pentene Chem. Abst. 54, 4355a	A	p-[3-(3-isopro-pyl-4-methyl)-pent-1-enyl-ami- no]phenylacetic acid
2577	4-bromo-2-heptene Chem. Abst. 70, 67482x	A	p-(4-hept-2-enyl-amino)phenylacetic acid
2578	4-bromo-2,4-dimethyl-2-hexene	A	p-[4-(2,4-dimethyl-hex-2-enyl)amino]-phenylacetic acid
2579	5-chloro-3,5-dimethyl-3-heptene Chem. Abst. 54, 1256e	A	p-[5-(3,5-dimethyl-hept-3-enyl)amino]-acid
2580	Z-1-hydroxy-2-hexadecene Ref. B	B	p-(Z-1-hexadec-2-enylamino)phenyl-acetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2581	E-1-hydroxy-2-hexadecene Ref. B	B	p-(E-1-hexadec-2-enylamino)phenylacetic acid
2582	1-bromo-4-methyl-3-heptene Chem. Abst. 71, 102020q	A	p-[1-(4-methylhept-3-enyl)amino]phenyl acetic acid
2583	1-bromo-4-methyl-3-none Chem. Abst. 71, 101399h	A	p-[1-(4-methynon-3-enyl)amino]phenylacetic acid
2584	E-7-bromo-3-heptene Chem. Abst. 74, 99419f	A	p-(1-hept-4-enylamino)-phenylacetic acid
2585	1-bromo-5,9-dimethyl-4-decene Chem. Abst. 51, 8699g	A	p-[1-(5,9-dimethyldec-4-enyl)amino]-phenylacetic acid
2586	1-methanesulfonyloxy-4-tetradecene Ref. B.	B	p-(1-tetradec-4-enylamino)phenylacetic acid
2587	1-methanesulfonyloxy-4-hexadecene Ref. B.	B	p-(1-hexadec-4-enylamino)phenylacetic acid
2588	6-bromo-1-hexene Chem. Abst. 66, 2142j	A	p-(1-hex-5-enylamino)phenylacetic acid
2589	6-bromo-2-methyl-1-hexene Chem. Abst. 75, 109624f	A	p-[1-(5-methylhex-5-enyl)amino]phenylacetic acid
2590	6-chloro-1-heptene-Chem. Abst. 72, 31877g	A	p-)2-hept-6-enylamino)phenylacetic acid
2591	6-bromo-2-methyl-2-heptene Chem. Abst. 54, 13166f	A	p-[2-(2,6-dimethylhept-5-enyl)amino]-phenylacetic acid
2592	7-chloro-2-octene Chem. Abst. 75, 129245m	A	p-(2-oct-6-enylamino)-phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2593	E-1-chloro-4-nonene Chem. Abst. 67, 32294g	A	p-(E-1-non-5-enyl-amino)phenylacetic acid
2594	7-bromo-1-heptene	A	p-(1-hept-6-enyl-amino)phenylacetic acid
2595	7-chloro-1-octene Chem. Abst. 75, 29245m	A	p-(2-oct-7-enyl-amino)-phenylacetic acid
2596	6-bromo-6-methyl-1-heptene Chem. Abst. 66, 94482w	A	p-[1-(2-methylhept-6-enyl)amino]phenyl-acetic acid
2597	6-chloro-6-methyl-1-heptene Chem. Abst. 75, 129245	A	p-[1-(6-methylhept-6-enyl)amino]phenyl-acetic acid
2598	E-8-bromo-2-octene Chem. Abst. 74, 99419f	A	p-(1-oct-6-enyl-amino)phenyl-acetic acid
2599	8-bromo-2,6-dimethyl-2-octene Chem. Abst. 72, 90573c	A	p-[1-(3,7-dimethyl-oct-6-enyl)amino]-phenylacetic acid
2600	11-bromo-5-undecene-Chem. Abst. 67, 73101b	A	p-(1-undec-6-enyl-amino)phenylacetic acid
2601	8-bromo-1-octene Chem. Abst. 70, 10990g	A	p-(1-oct-7-enyl-amino)phenylacetic acid
2602	R-8-iodo-7-methyl-1-octene Chem. Abst. 74, 12573e	A	p-[R-(2-methyloct-7-enyl)amino]phenyl-acetic acid
2603	1-chloro-7-tetradecene Chem. Abst. 54, 22461h	A	p-(1-tetradec-7-enylamino)phenyl-acetic acid
2604	9-chloro-1-nonene Chem. Abst. 70, 114490k	A	p-(1-non-8-enyl-amino)phenylacetic acid
2605	1-bromo-8-heptadecene Chem. Abst. 52, 249d	A	p-(1-heptadec-8-enylamino)phenyl-acetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2606	E-1-bromo-9-octadecene Chem. Abst. 70, 46779j	A	p-(E-1-octadec-9-enylamino)phenylacetic acid
2607	Z-1-bromo-9-octadecene Chem. Abst. 70, 46779j	A	p-(Z-1-octadec-9-enyl-amino)acid
2608	11-chloro-1-undecene Chem. Abst. 66, P19046d	A	p-(1-undec-10-enylamino)phenylacetic acid
2609	12-iodo-3,7,11-trimethyl 1-dodecene	A	p-[1-(2,6,10-trimethyldodec-11-enyl)amino]phenylacetic acid
2610	13-bromo-1-tridecene Chem. Abst. 67, 43348v	A	p-(1-tridec-12-enylamino)phenylacetic acid
2611	22-bromo-9-docosene Chem. Abst. 73, 44976j	A	p-[1-(2-methylhept-6-enyl)amino]-phenylacetic acid
2612	1-hexadecene Ref. B.	B	p-(1-hexadec-15-enylamino)phenylacetic acid
2613	propargyl alcohol	B	p-(1-prop-2-ynylamino)phenylacetic acid
2614	3-chloro-1-butyne	A	p-(2-but-3-ynylamino)phenylacetic acid.
2615	3-chloro-3-methylnonyne Chem. Abst. 55, 22090i	A	p-[3-(3-methylnon-1-ynyl)amino]phenylacetic acid
2616	3-bromo-1-pentadecyne Chem. Abst. 53, 21638c	A	p-(3-pentadec-1-nylamino)phenylacetic acid
2617	1-octyn-3-ol Chem. Abst. 66 85410n	B	p-(3-oct-1-ynylamino)phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2618	3,7,11,15-tetramethyl-1-hexadecyn-3-ol	B	p-[3-(3,7,11,15-tetramethylhexadec-1-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2619	2-butyn-1-ol	B	p-(1-but-2-ynylamino)phenylacetic acid
2620	4-hexyn-3-ol	B	p-(3-hex-4-ynylamino)phenylacetic acid
2621	2-methyl-3-pentyn-2-ol Chem. Abst. 69, 10496e	B	p-[2-(2-methylpent-3-ynyl)amino]phenylacetic acid
2622	2-octyn-1-ol	B	p-(1-oct-3-ynylamino)phenylacetic acid
2623	4-decyn-3-ol Chem. Abst. 69, P4630s	B	p-(3-dec-4-ynylamino)phenylacetic acid
2624	1-bromo-2-dodecyne Chem. Abst. 28, 40345	A	p-[1-dodec-2-ynylamino)phenylacetic acid
2625	1-methanesulfonyloxy-2-pentadecyne J. Med. Chem 19, 946 (1977)	B	p-(1-pentadec-2-ynylamino)phenylacetic acid
2626	3-butyne-1-ol Chem. Abst. 66, P2319a	B	p-(1-but-3-ynylamino)phenylacetic acid
2627	1-undecyn-4-ol Chem. Abst. 70, 3219j	B	p-(4-undec-1-ynylamino)phenylacetic acid
2628	2-methyl-4-pentyn-2-ol Chem. Abst. 68, 12200g	B	p-[2-(2-methylpent-4-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2629	4-pentyn-2-ol Chem. Abst. 64, 13537e	B	p-(2-pent-4-ynylamino)phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2630	3-pentyl-1-ol	B	p-(1-hex-3-ynyl-amino)phenylacetic acid
2631	4-hexyn-2-ol	B	p-(2-hex-4-ynyl-amino)phenylacetic acid
2632	2-methyl-3-pentyn-1-ol Chem. Abst. 66, 115242k	B	p-[1-(2-methly-3-pent-3-ynyl)-amino]phenylacetic acid
2633	2-(1-propynyl)-1-heptanol Chem. 66, 115242k	B	p-[2-(1-propynl-heptyl)amino]-phenylacetic acid
2634	2-methyl-4-nonyn-2-ol Chem. Abst. 68, 104593r	B	p-[2-(2-methylnon-4-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2635	2-methyl-3-nonyn-1-ol Chem. Abst. 66, 115242k	B	p-[1-(2-methylnon-3-ynyl)amino]phenylacetic acid
2636	3-nonyn-1-ol Chem Abst. 75 5165r	B	p-(1-non-3-ynyl-amino)phenylacetic acid
2637	2-methyl-3-decyn-1-ol Chem. Abst. 66, 115242k	B	p-[1-(2-methlydec-3-ynvl)amino]-phenylacetic acid
2638	5-chloro-1-pentyne	A	p-(1-pent-4-ynyl-amino)phenylacetic acid
2639	4-hexyn-1-ol Chem. Abst. 74, 9800w	B	p-(1-hex-4-ynyl-amino)phenylacetic acid
2640	1-chloro-4-nonyne	A	p-(1-non-4-ynyl-amino)phenylacetic acid
2641	1-chloro-4-tridecyne Chem. Abst. 32, 7426[3]	A	p-(1-pentadec-2-ynylamino)phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2642	1-chloro-4-hexadecyne	A	p-(1-hexadec-4-ynylamino)phenylacetic acid
2643	5-hexyn-1-ol Chem. Abst. 74, 9800w	B	p-(1-hex-5-ynylamino)phenylacetic acid
2644	6-octyn-2-ol Chem. Abst. 71, 60300y	B	p-[2-(2-methyloct-6-ynyl)amino]phenylacetic acid
2645	1-iodo-5-decyne Chem. Abst. 51, 12817f	A	p-(1-dec-5-ynylamino)phenylacetic acid
2646	5-tetradecyn-1-ol Chem. Abst. 71, 12053k	B	p-(1-tetradec-5-ynylamino)phenylacetic acid
2647	5-octadecyn-1-ol Chem. Abst. 72, 42686v	B	p-(1-octadec-5-ynylamino)phenylacetic acid
2648	6-octadecyn-1-ol Chem. Abst. 72, 42686v	B	p-(1-octadec-6-ynylamino)phenylacetic acid
2649	10-chloro-3-decyne Chem. Abst. 67, 108147a	A	p-(1-dec-7-ynylaminophenylacetic acid
2650	1-chloro-7-tetradecyne Chem. Abst. 54, 2461e	A	p-(1-tetradec-7-ynylamino)phenylacetic acid
2651	7-hexadecyn-1-ol Chem. Abst. 71, 19554w	B	p-(1-hexadec-7-ynylamino)phenylacetic acid
2652	7-octadecyn-1-ol Chem. Abst. 67, 81784w	B	p-(1-octadec-7-ynylamino)phenylacetic acid
2653	8-octadecyn-1-ol Chem. Abst. 72,	B	p-(1-octadec-8-ynylamino)phenylacetic acid
2654	9-decyn-1-ol Chem. Abst. 67, 81787s	B	p-(1-octadec-9-ynylamino)phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2655	10-octadecyn-1-ol Chem. Abst. 67, 81787s	B	p-(1-octadec-10-ynylamino)phenylacetic acid
2656	4-nonyn-1-ol Chem. Abst. 67,	B	p-(1-non-4-ynylamino)phenylacetic acid
2657	11-dodecyn-1-ol Chem. Abst. 68, 39015n	B	p-(1-dodec-11-ynylamino)phenylacetic acid
2658	11-tetrdecyn-1-ol Chem. Abst. 75, 16792u	B	p-(1-tetradec-11-ynylamino)phenylacetic acid
2659	11-tridecyn-1-ol Chem. Abst. 75, 1679u	B	p-(1-tridec-11-ynylamino)phenylacetic acid
2660	16-bromo-5-hexadecyne Chem. Abst. 68, 39015n	A	p-(1-hexadec-11-ynylamino)phenylacetic acid
2661	12-octadecyn-1-ol Chem. Abst. 68, 39015n	B	p-(1-octadec-12-ynylamino)-phenylacetic acid
2662	12-octadecyn-1-ol Chem. Abst. 72, 42686v	B	p-(1-octadec-12-ynylamino)-phenylacetic acid
2663	13-tetradecyn-1-ol Chem. Abst. 68, 39015n	B	p-(1-tetradec-13-ynylamino)phenylacetic acid
2664	14-pentadecyn-1-ol Chem. Abst. 68, 39015n	B	p-(1-pentadec-14-ynylamino)phenylacetic acid
2665	5,7-octadien-4-ol Chem. Abst. 72, 42686v	B	p-(4-octa-5,7-dienylamino)phenylacetic acid
2666	4-ethyl-3,5-hexadecadien-2-ol Chem. Abst. 70 20116r	B	p-[2-(4-ethylhexa-3-5-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2667	2-methyl-4,6-heptadien-3-ol Chem. Abst. 71, 112534z	B	p-[3-(2-methylhepta-4,6-dienyl)amino-phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2668	E-2,4,6-trimethyl-3,5-heptadien-2-ol	B	p-[E-2(2,4,6-hepta-3,5-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2669	4,6-octadien-3-ol Chem. Abst. 69, 58770s	B	p-(1-hexa-2,4-dienylamino)phenylacetic acid
2670	2,4-hexadien-1-ol Chem. Abst. 67, 81787s	B	p-[1-hexa-2,4-dienylamino)phenylacetic acid
2671	6-isopropyl-7,7-dimethyl-3,5-octadien-2-ol Chem. Abst. 75, 36362g	B	p-[2-6-isopropyl-7,7-dimethylocta-3,5-dienyl)amino]phenylacetic acid
2672	3,5,7-trimethyl-4,6-nonadien-3-ol Chem. Abst. 74,	B	p-[3-(3,5,7-trimethylnona-4,6-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2673	2,6-dimethyl-3,5-octadien-2-ol Chem. Abst. 68, 114750d	B	p-[2-(2,6-dimethyl-octa-3,5-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2674	E,E-6-ethyl-4,6-decadien-3-ol Chem. Abst. 73, 130585n	B	p-[E,E-3-(6-ethyl-deca-4,6-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2675	5-ethyl-3,5-nonadien-2-ol	B	p-[2-(5-ethylnona-3,5-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2676	E,E-2,4-octadien-1-ol Chem. Abst. 67, 104946n	B	p-(E,E-1-octa-2-4-dienylamino)-phenylacetic acid
2677	E,Z-2,4-nonadien-1-ol Chem. Abst. 67, 99692w	B	p-(E,Z-1-nona-2-4-dienylamino)-phenylacetic acid
2678	E,E-2,4-decadien-1-ol Chem. Abst. 67, 104946n	B	p-(E,E-1-deca-2-4-dienylamino)-phenylacetic acid
2679	E,Z-2,4-decadien-1-ol Chem. Abst. 67, 99692v	B	p-E,Z-1-deca-2-4-dienylamino)-phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2680	E-2,5-hexadien-1-ol Chem. Abst. 73, P55709a	B	p-(E-1-hexa-2,5-dienylamino)phenylacetic acid
2681	Z-2,5-hexadienyl-1-ol Chem. Abst. 73, PS5709a	B	p-(Z-1-hexa-2,5-dienylamino)phenylacetic acid
2682	E(+)-4-ethyl-2,5-dimethyl-2,5-hexadien-1-ol Chem. Abst. 71, 70152m	B	p-(E(+)-1-(2,5-dimethylhexa-2,5-dienyl)amino]phenylacetic acid
2683	E-2,5,5-trimethyl-3,6-heptadien-1-ol Chem. Abst. 74, 52962n	B	p-[E-2-(2,5,5-trimethylhepta-3,6-dienylamino]phenylacetic acid
2684	Z-2,5,5-trimethyl-3,6-heptadien-1-ol Chem. Abst 74, 52962n	B	p-[Z-2-(2,5,5-triylhepta-3,6-dienylamino]phenylacetic acid
2685	Z,E-3,7-dimethyl-2,5-octadien-1-ol Chem. Abst. 71, 6156a	B	p-[Z-E-1-(3,7-dimethylocta-2,5-dienyl)amino]phenylacetic acid
2686	E-2,6-dimethyl-2,6-heptadien-1-ol Chem. Abst. 72, 32036u	B	p-[E-1-(2,6-dimethylhept-2,6-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2687	E,E-2,6-octadien-1-o1	B	p-(E,E-1-octa-2,6-dienylamino)phenylacetic acid
2688	E,E-2,6-dimethyl-2,6-octadien-1-ol Chem. Abst. 71, 22204n	B	p-[E,E-1-(2,6-dimethylocta-2,6-dienyl)amino]phenylacetic acid
2689	Z,E-2,6-dimetyl-octadien-1-ol Chem. Abst. 71, 22204n	B	p-(Z,E-1-(2,6-dimethylocta-2,6-dienylamino)phenylacetic acid
1290	E,Z-2,6-nonadien-1-ol Chem. Abst. 72, 24504e	B	p-(E,Z-1-nona-2,6-dienylamino)phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2691	E,Z-3,ethyl-7-methyl-2,6-nonadien-1-ol Chem. Abst. 75, 63019g	B	p-[E,Z-1-(3-ethyl-7-methylnona-2,6-dienyl)amino]phenylacetic acid
2692	3,7,11,11-tetramethyl-2,6-dodecadien-1-ol Chem. Abst. 75, P117969n	B	p-[1-(3,7,11,11-tetramethyldodeca-2,6-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2693	E,E-3,7,11-trimethyl-2,6-dodecadien-1-ol Chem. Abst. 69, 978z	B	p-[E,E-1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,6-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2694	E-Z-3,7,11-trimethyl-2,6-dodecadien-1-ol Chem. Abst. 69, 978g	B	p-(E,Z-1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,6-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2695	2,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 74, P41892p	B	p-(1-octa-2,7-dienylamino)phenylacetic acid
2696	E-3,7-dimethyl-2,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 68, 114750d	B	p-[E-1-(3,7-dimethylocta-2,7-dienyl)amino]phenylacetic acid
2697	Z,3,7-dimethyl-2,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 68, 114750d	B	p-[Z-1-(3,7-dimethylocta-2,7-dienyl)amino]phenylacetic acid
2698	3,4,8-trimethyl-2,7-nonadien-1-ol Chem. Abst. 68, 9184c	B	p-[1-(3,4,8-trimethylnona-2,7-dienyl)amino]phenylacetic acid
2699	3,4,8-trimethyl-2,8-nonadien-1-ol Chem. Abst. 68, 29184c	B	p-[1-(3,4,8-trimethylnona-2,8-dienyl)amino]phenylacetic acid
2700	2,9-decadien-1-ol Chem. Abst. 68, 68373h	B	p-(1-deca-2,9-dienylamino)phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsamterial	Methode	Produkt
2701	E,3,7,11-trimethyl-2,10dodecadien-1-ol Chem. Abst. 69, 978z	B	p-[E-1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,10-dienylamino]-phenylacetic acid
2702	Z-3,7,11-trimethyl-2,10-dodecadien-1-ol	B	p-[Z-1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,10-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2703	E,E-4-methyl-3,5-heptadien-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[E,E-1-(4-methylhepta-3,5-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2704	E,Z-4-methyl-3,5-heptadien-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[E,Z-1-(4-methylhepta-3,5-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2705	Z-E-4-methyl-3,5-heptadien-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[Z,E-1-(4-methylhepta-3,5-dienyl)-amino] phenylacetic acid
2706	Z,Z-4-methyl-3,5-heptadien-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[Z,Z-1-(4-methylhepta-3,5-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2707	E-4,6-dimethyl-3,5-heptadien-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[E-1-(4,6-dimethylhepta-3,5-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2708	Z-4,6-dimethyl-3,5-heptadien-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[Z-1-(4,6-dimethylhepta-3,5-dienylamino]-phenylacetic acid
2709	E,Z-2,6-dimethyl-4,6-octadien-2-ol Chem. Abst. 68, 114750d	B	p-[E,Z-2-(2,6-dimethylocta-4,6-dienyl)amino]phenylacetic acid
2710	1-hydroxy-3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatriene	B	p-[1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)amino]-phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2711	5-methyl-3,5-octadien-1-ol Chem. Abst. 69, 18519k	B	p-[1-(5-methylocta-3,5-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2712	E-4-methyl-3,6-heptadien-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[E-1-(4-methylhepta-3,6-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2713	Z-4-methyl-3,6-heptadien-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[Z-1-(4-methylhepta-3,6-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2714	E(+)-2,6-dimethyl-4,7-octadien-2-ol Chem. Abst. 75, 49345d	B	p-[E(+)-2-(2,6-dimethylocta-4,7-dienyl)amino]phenylacetic acid
2715	Z(+)-2,6-dimethyl-4,7-octadien-2-ol Chem. Abst. 75, 49345d	B	p-[Z(+)-2-(2,6-dimethylocata-4,7-dienyl)phenylacetic acid
2716	E-3,7-dimethyl-3,6-octadien-1-ol Chem. Abst. 67, 64554z	B	p-[E-1-(3,7-dimethylocta-3,6-dienyl)amino]phenylacetic acid
2717	E-3,7 dimethyl-3,6-octadien-1-ol	B	p-[Z-1-(3,7-dimethylocta-3,6-dienyl)amino]phenylacetic acid
2718	Z-3-methyl-3,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 69, 65681x	B	p-[E-1-(3-methylocta-3,7-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2719	Z-3-methyl-3,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 69, 26681x	B	p-[Z-1-(3-methylocta-3,7-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2720	E-2-methyl-4,8-nonadien-1-ol Chem. Abst. 73, 87253p	B	p-[Z-1-(4,6-dimethylhepta-3,5-dienyl)amino]phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2721	E-3,7-dimethyl-3,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 69, 26681x	B	p-[E-1-(3,7-dimethylocta-3,7-dienylamino]phenylacetic acid
2722	E-8-methyl-7-methylene-3-nonen-1-ol Chem. Abst. 70, 29098u	B	p-[E-1-(8-methyl-7-methylenenon-3-enyl)amino]phenylacetic acid
2723	2,4,9-trimethyl-4,8-decadien-1-ol Chem. Abst. 74, 99342s	B	p-[2-(2,4,9-trimethyldeca-4,8-dienyl)amino]phenylacetic acid
2724	E-2-methyl-4,9-decadien-1-ol Chem. Abst. 73, 87254g	B	p-[E-2-(2-methyldeca-4,9-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2725	2,6-dimethyl-5,7-ocatadien-2-ol Chem. Abst. 72, 37616t	B	p-[2-(2,6-dimethylocta-5,7-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2726	E-3,7-dimethyl-4,6-octadien-1-ol Chem. Abst. 72, 121291r	B	p-[E-1-(3,7-dimethylocta-4,6-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2727	Z-3,7-dimethyl-4,6-octadien-1-ol Chem. Abst. 72, 121291r	B	p-[Z-1-(3,7-dimethylocta-4,6-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2728	E-4,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 66, 28610k	B	p-[E-1-(octa-4,7-dienyl)amino]phenylacetic acid
2729	5,8-nonadien-2-ol Chem. Abst. 68 28610k	B	p-[2-(nona-5,8-dienyl)amino]phenylacetic acid
2730	E-7-methyl-4,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 66, 28610k	B	p-[E-1-(7-methylocta-4,7-dienyl)-amino]phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2731	E-8-methyl-5,8-nonadien-2-ol Chem. Abst. 66, 28610k	B	p-[E-2-(8 methytl-nona-5,8-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2732	E-6,10-dimethyl-5,9-undecadien-2-ol Chem. Abst. 73, 1331152f	B	p-[E-2-(6,10-dimethylundeca-5,9-dienyl)amino]phenylacetic acid
2733	5,9,13-trimethyl-8,13-tetradecadien-2-ol Chem. Abst. 70, 28303v	B	p-[6-(5,9,13-trimethyltetradeca-8,12-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2734	E-3,7,11-trimethyl-6,10-dodecadien-3-ol Chem. Abst. 69, 8333f	B	p-[E-3-(3,7,11-trimethyldodeca-6,10-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2735	Z-3,7,11-trimethyl-6,10-dodecadien-3-ol Chem. Abst. 69, 8333f	B	p-[Z-3-(3,7,11-trimethyldodeca-6,10-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2736	5,9-dimethyl-4,8-decadien-1-ol Chem. Abst. 74, 112233n	B	p-[1-(5,9-dimethyldeca-4,8-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2737	15-methanesulfonyl-oxy-1,11-pentadeca-diene Ref. B	B	p-[1-pentadeca-4,14-dienylamino)-phenylacetic acid
2738	5,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 68, 68503a	B	p-[1-octa-5,7-dienylamino)phenyl-acetic acid
2739	E-3,7-dimethyl-5,7-octadien-1-ol Chem. Abst. 72, P90672j	B	p-[E-1-(3,7-dimethocta-5,7-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2740	6,10-dimethyl-5,9-undecadien-1-ol Chem. Abst. 71, 50248y	B	p-[1-(6,10-dimethylundeca-5,9-dienylamino]phenyl-acetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2741	2,6,10-trimethyl-5,9-undecadien-1-ol Chem. Abst. 71, 50243t	B	p-[1-(2,6,10-trimethylundeca-5,9-dienyl)amino]phenylacetic acid
2742	10-propyl-5,9-tridecadien-1-ol Chem. Abst. 68, 39028u	B	p-[1-(10-propyltrideca-5,9-dienyl)amino]phenylacetic acid
2743	5,13-tetradecadien-2-ol Chem. Abst. 66, 35672k	B	p-[1-tetradeca-5,13-dienylamino]phenylacetic acid
2744	E-3,7,11-trimethyl-6,10-dedecadien-1-ol Chem. Abst. 69, 978z	B	p-[1-(3,7,11-trimethyldodeca-6,-10-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2745	E-6,10,14-trimethyl-9,13-pendadecadien-2-ol Chem. Abst. 74, 53992j	B	p-[E-2-(6,10,14-trimethylylpentadeca-9,13-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2746	Z-6,10,14-trimethyl-9,13-pentadecadien-2-ol Chem. Abst. 74, 53992j	B	p-[Z-2-(6,10,14-trimethylylpentadeca-9,13-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2747	Z,Z-9,12-octadecadien-2-ol Chem. Abst. 68, 92804v	B	p-[1-octadeca-9,12-dienylamino]-phenylacetic acid
2748	E,Z-10,12-hexadecadien-1-ol Chem. Abst. 66 106133y	B	p-[E,Z-1-hexadeca-10,12-dienylamino)-phenylacetic acid
2749	Z,E-10,12-hexadecadien-1-ol Chem. Abst. 66, P7956f	B	p-[Z,E-1-hexadeca-10,12-dienylamino)-phenylacetic acid
2750	2-methyl-2,3-butadien-1-ol Chem. Abst. 71, 30229n	B	p-[1-(2-methylbuta-2,3-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2751	2-ethyl-2,3-buta-2,4-hexadien-2-ol Chem. Abst. 67, 535673e	B	p-[1-(2-ethylbuta-2,3-dienyl)amino]-phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2752	2,3,5-trimethyl-3,4-hexadien-2-ol Chem. Abst. 72, 131953x	B	p-[2-(2,3,5-trimethylhexa-3,4-dienyl)amino]phenylacetic acid
2753	3-isopropyl-2,4-dimethyl-4,5-hexadien-3-ol	B	p-[3-(2,4-dimethylhexa-4,5-dienyl)amino]phenylacetic acid
2754	2,5-dimethyl-3,4-hexadien-2-ol Chem. Abst. 68, 39152e	B	p-[2-(2,5-dimethylhexa-3,4-dienyl)amino]phenylacetic acid
2755	3,5-dimethyl-3,4-heptadien-2-ol Chem. Abst. 72, 131953x	B	p-[2-(3,5-dimethlylhepta-3,4-dienyl)amino]phenylacetic acid
2756	2-methyl-3,4-heptadien-2-ol Chem. Abst. 71, 38219g	B	p-[2-(2-methylhepta-3,4-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2757	2,3,5-trimethyl-3,4-heptadien-2-ol Chem. Abst. 72, 131953x	B	p-[2-(2,3,5-trimethylhepta-3,4-dienyl)amino]phenylacetic acid
2758	3-t-butyl-2-methyl-3,4-octadien-2-ol Chem. Abst. 66, 75593s	B	p-[2-(3-t-butyl-2-methylocta-3,4-dientyl)amino]phenylacetic acid
2759	2-ethyl-2,3-heptadien-1-ol Chem. Abst. 75, 63063s	B	p-[1-(2-ethylhepta-2,3-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2760	2-methyl-3,4-octadien-2-ol Chem. Abst. 75, 140175g	B	p-[1-(2-methylocta-3,4-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2761	3-methyl-3,4-octadien-2-ol Chem. Abst. 66, 75593s	B	p-[2-3-(3-methyl-octa-3,4-dienyl)-amino]phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2762	5,6-decadien-4-ol Chem. Abst. 75, 76898t	B	p-(4-deca-5,6-dienylamino)phenylacetic acid
2763	2,3-dimethyl-3,4-octadien-2-ol Chem. Abst. 66, 75593s	B	p-[2-(2,3-dimethylocta-3,4-dienyl)amino]phenylacetic acid
2764	4-ethyl-4,5-nonadien-3-ol Chem. Abst. 75, 63063s	B	p-[3-(4-ethylnona-4,5-dienyl)amino]phenylacetic acid
2765	2-methyl-3-propyl-3,4-octadien-2-ol Chem. Abst. 66, 65592v	B	p-[2-(2-methyl-3-propylocta-3,4-dienyl)amino]phenylacetic acid
2766	2-methyl-3,4-nonadien-2-ol Chem. Abst. 75, 140173g	B	p-[2-(2-methylnona-3,4-dienyl)amino]phenylacetic acid
2767	2,8-dimethyl-3,4-nonadien-2-ol Chem. Abst. 71, 38219g	B	p-[2-(2,8-dimethylnona-3,4-dienyl)amino]phenylacetic acid
2768	2-methyl-3,4-decadien-2-ol Chem. Abst. 75, 140173g	B	p-[2-(2-methyldeca-3,4-dienyl)amino]phenylacetic acid
2769	2,9-dimethyl-3,4-decadien-2-ol	B	p-[2-(2,9-dimethyldeca-3,4-dienyl)amino]phenylacetic acid
2770	2-methyl-3,4-dodecadien-2-ol Chem. Abst. 71, 38219g	B	p-[2-(2-methyldodeca-3,4-dienyl)amino]phenylacetic acid
2771	2-methyl-3,4-tridecadien-1-ol Chem. Abst. 71, 38219g	B	p-[2-(2-methyltridec-3,4-dienlyl)amino]phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2772	4,5-hexadien-2-ol Chem. Abst. 75, 5152j	B	p-(2-hexa-4,5-dienylamino)phenylacetic acid
2773	2-methyl-5,6-heptadien-3-ol Chem. Abst. 75, 5152j	B	p-[2-(2-methylhepta-5,6-dienyl)amino]phenylacetic acid
2774	3,3-dimethyl-4,5-hexadien-2-ol Chem. Abst. 69, 86256x	B	p-[2-(3,3-dimethylhexa-4,5-dienyl)amino]phenylacetic acid
2775	2,5-dimethyl-5,6-heptadien-3-ol Chem. Abst. 68, 86855w	B	p-[2-(2,5,dimethylhepta-5,6-dienyl)amino]phenylacetic acid
2776	2,2,5-trimethyl-3,4-hexadien-1-ol Chem. Abst. 71, 29767g	B	p-[1-(2,2,5-trimethylhexa-3,4-dienyl)amino]phenylacetic acid
2777	(+) 2,2-dimethyl-3,4-hexadien-1-ol Chem. Abst. 68, 58831s	B	p-[1-(2,2-dimethylhexa-3,4-dienyl)amino]phenylacetic acid
2778	3,4-hexadien-1-ol Chem. Abst. 66, 54943r	B	p-[1-hexa-3,4-dienylamino)phenylacetic acid
2779	2,2,3,5-tetramethyl-3,4-hexadien-1-ol Chem. Abst. 71, 29767g	B	p-[1-(2,2,3,5-tetramethylhexa-3,4-dienyl)amino]phenylacetic acid
2780	3,3,6-trimethyl-4,5-octadien-2-ol Chem. Abst. 69, 86256x	B	p-[2-(3,3,6-trimethylocta-4,5-dienyl)amino]phenylacetic acid
2781	2,5-dimethyl-5,6-heptadien-2-ol Chem. Abst. 69, 86256x	B	p-[2-(2,5-dimethylhepta-5,6-dienyl)amino]phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2782	4-methyl-4-penten-2-yn-1-ol	B	p-[1-(4-methylpent-4-en-2-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2783	2-methyl-2-penten 2-yn-1-ol	B	p-[1-(2-methylpent-2-en-4-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2784	5-hexen-3-yn-2-ol	B	p-[2-hex-5-en-3-ynylamino)phenyl-acetic acid
2785	7-octen-5-yn-4-ol Chem. Abst. 67, 113544g	B	p-[4-oct-7-en-5-ynylamino)phenyl-acetic acid
2786	5-methyl-5-hexen-3-yn-2-ol	B	p-[2-(5-methylhex-5-en-3-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2787	2,5-dimethyl-1-nonen-3-yn-5-ol Chem. Abst. 69, 2433s	B	p-[5-(2,5-dimethyl-non-1-en-3-ynyl)-amino]phenylacetic acid
2788	E-3-decen-1-yn-5-ol Chem. Abst. 75, 35042r	B	p-(5-dec-3-en-1-ynylamino]phenyl-acetic acid
2789	E-3-dodecen-1-yn-5-ol Chem. Abst. 75, 35042r	B	p-(5-dodec-3-en-1-ynylamino)phenyl-acetic acid
2790	2-methyl-5-hexen-3-yn-2-ol Chem. Abst. 66, 75760v	B	p-[2-(2-methylhex-5-en-3-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2791	3-methyl-6-hepten-4-yn-3-ol Chem. Abst. 67, 113544g	B	p-[3-(3-methylhept-6-en-4-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2792	5-methyl-1-nonen-3-yn-5-ol Chem. Abst. 67, 43345s	B	p-[5-(5-methylnon-1-en-3-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2793	3-ethyl-6-hepten-4-yn-3-ol Chem. Abst. 71, 112202g	B	p-[3-(3-ethylhept-6-en-4-ynyl)amino]-phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2794	5-ethyl-1-nonen-3-yn-5-ol Chem. Abst. 72, 31124j	B	p-[5-(5-ethylnon-1-en-3-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2795	2,5-dimethyl-5-hexen-3-yn-2-ol Chem. Abst. 71, 112202g	B	p-[2-(2,5-dimethyl-hex-5-en-3-ynyl)-amino]phenylacetic acid
2796	3,6-dimethyl-6-hepten-4-yn-3-ol Chem. Abst. 69, 96881m	B	p-[2-(2,5-dimethyl-hex-5-en-3-ynyl)-amino]phenylacetic acid
2797	3-ethyl-6-methyl-6-hepten-4-yn-3-ol Chem. Abst. 71, 1122026	B	p-[3-(3-ethyl-6-methylhept-6-en-4-ynylamino]phenyl-acetic acid
2798	5-ethyl-2-methyl-3-yn-5-ol Chem. Abst. 69, 2433s	B	p-[5-(5-ethyl-2-methyl-n-1-en-3-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2799	2-hexen-4-yn-1-ol Chem. Abst. 68, 77868a	B	p-(1-(hex-2-en-4-ynylamino)phenyl-acetic acid
2800	4-methyl-4-hexen-2-yn-1-ol Chem. Abst. 66, 11524r	B	p-[1-(4-methylhex-4-en-2-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2801	5-hexen-2-yn-1-ol Chem. Abst. 71, 80580t	B	p-(1-hex-5-en-2-ynylamino)phenyl-acetic acid
2802	5-methyl-5-hexen-2-yn-1-ol Chem. Abst. 70, 28152v	B	p-[1-(5-methylhex-5-en-2-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2803	5-hexen-3-yn-1-ol Chem. Abst. 73, 109833g	B	p-(1-hex-5-en-3-ynylamino)phenyl-acetic acid
2804	E-4-methyl-5-yn-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[E-1-(4-methyl-hept-3-en-5-ynyl)-amino]phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2805	Z-4-methyl-5-yn-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[Z-1-(4-methylhept-3-en-5-ynyl)-amino]phenylacetic acid
2806	3-hexen-5-yn-2-ol Chem. Abst. 75, 5152j	B	p-(2-hex-3-en-5-ynylamino)phenylacetic acid
2807	6-methyl-6-hepten-4-yn-2-ol	B	p-[2-(6-methylhept-6-en-4-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2808	7-methyl-7-octen-5-yn-3-ol	B	p-[3-(7-methyloct-7-en-5-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2809	2,5-dimethyl-5-hexen-3-yn-2-ol	B	p-[2-(2-dimethylhex-5-en-3-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2810	3-methyl-6-octen-4-yn-3-ol Chem. Abst. 74, 41795j	B	p-[3-(3-methyloct-6-en-4-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2811	5-methyl-9-decen-6-yn-5-ol Chem. Abst. 73, 125271c	B	p-[5-(5-methyldec-9-en-6-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2812	2,5,5,6-tetramethyl-6-hepten-3-yn-2-ol Chem. Abst. 70, 10801w	B	p-[2-(2,5,5,6-tetramethylhept-6-en-3-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2813	3-ethyl-7-octen-4-yn-3-ol Chem. Abst. 73, 3762t	B	p-[3-(3-ethyloct-7-en-4-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2814	3-methyl-7-octen-4-yn-3-ol Chem. Abst. 73, 3762t	B	p-[3-(3-methyloct-7-en-4-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2815	2,6-dimethyl-6-hepten-3-yn-2-ol Chem. Abst. 73, 55677p	B	p-[2-(2,6-dimethylhept-6-en-3-ynyl)-amino]phenylacetic acid
2816	3,6-diethyl-6-octen-4-yn-3-ol Chem. Abst. 68, 104850x	B	p-[3-(3,6-diethyloct-6-en-4-ynyl)-amino]phenylacetic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2817	6-ethyl-6-octen-4-yn-2-ol Chem. Abst. 73, 19632z	B	p-[2-(6-ethyloct-6-en-4-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2818	6-methyl-6-hepten-2-yn-1-ol Chem. Abst. 72, 3587u	B	p-[1-6-methylhept-6-en-2-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2819	E-4-methyl-3-hept-en-6-yn-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[E-1-(4-methyl-hept-3-en-4-ynyl)-amino]phenylacetic acid
2820	Z-4-methyl-3-hept-en-5-yn-1-ol Chem. Abst. 66, 104730s	B	p-[Z-1-(4-methyl-hept-3-en-6-ynyl)-amino]phenylacetic acid
2821	E-2-octen-6-yn-1-ol Chem. Abst. 75, 63019g	B	p-(E-1-oct-2-en-6-ynylamino)-phenylacetic acid
2822	Z-7-methyl-6-non-en-2-yn-1-ol Chem. Abst. 70, 78718j	B	p-[Z-1-(7-methyl-non-6-en-2-ynyl)-amino]phenylacetic acid
2823	8-methyl-7-methyl-ene-3-nonyn-1-ol Chem. Abst. 66, 29098u	B	p-[1-(8-methyl-1-methylenenon-3-ynyl)amino]phenyl-acetic acid
2824	E-2-decen-4-yn-1-ol Chem. Abst. 67, 99692v	B	p-(1-dec-2-en-4-ynylamino)phenyl-acetic acid
2825	4-methyl-4-decen-8-yn-1-ol Chem. Abst. 75, 110510x	B	p-[1-(4-methyldec-4-en-8-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2826	E-2-undecen-4-yn-1-ol Chem. Abst. 66, 28594h	B	p-(1-undec-2-en-4-ynylamino)phenyl-acetic acid
2827	6-methyl-5-undecen-2-yn-1-ol Chem. Abst. 71, P101399h	B	p-[1-(6-methylundec-5-en-2-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2828	E-5-tetradecen-3-yn-1-ol Chem. Abst. 73, 87370z	B	p-(E-1-tetradec-5-en-3-ynylamino)-phenylacetic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2829	Z-5-tetradecen-3-yn-1-ol Chem. Abst. 73, 87370z	B	p-(Z-1-tetradec-5-en-3-ynylamino)-phenylacetic acid
2830	10-propyl-9-tridecen-5-yn-1-ol Chem. Abst. 72, 12017k	B	p-[1-(10-propyltridec-9-en-5-ynyl)-amino]phenylacetic acid
2831	17-octadecen-14-yn-1-ol Chem. Abst. 68, 39015n	B	p-(1-octadec-17-en-14-ynylamino)phenylacetic acid
2832	2,4-dimethyl-1,4-hexadien-3-ol Chem. Abst. 74, 87269u	B	p-[3-(2,4-dimethylhexa-1,4-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2833	1,5-hexadien-3-ol Chem. Abst. 73, 44822f	B	p-(3-hexa-1,5-dienylamino)phenylacetic acid
2834	3,5-dimethyl-1,5-hexadien-3-ol Chem. Abst. 67, 53415d	B	p-[3-(3,5-dimethylhexa-1,5-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2835	2,6-dimethyl-1,6-heptadien-3-ol Chem. Abst. 73, 87490p	B	p-[3-(2,6-dimethylhepta-1,6-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2836	E-2,6-dimethyl-1,6-octadien-3-ol Chem. Abst. 71, 61565a	B	p-[E-3-(2,6-dimethylocta-1,6-dienyl)amino]phenylacetic acid
2837	Z-2,6-dimethyl-1,6-octadien-3-ol Chem. Abst. 71, 61565a	B	p-[Z-3-(2,6-dimethylocta-1,6-dienyl)amino]phenylacetic acid
2838	3-ethyl-7-methyl-1,6-octadien-3-ol Chem. Abst. 66, P76192x	B	p-[3-(3-ethyl-7-methylocta-1,6-dienyl)amino]phenylacetic acid
2839	3-t-butyl-7-methyl-1,6-octadien-3-ol Chem. Abst. 66, P76192x	B	p-[3-(3-t-butyl-7-methylocta-1,6-dienyl)amino]phenylacetic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2840	7,9-dimethyl-1,6-decadien-3-ol Chem. Abst. 71, P60078c	B	p-[3-(7,9-dimethyl-deca-1,6-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2841	3,7-dimethyl-1,6-decadien-3-ol Chem. Abst. 67, 2688n	B	p-[3-(3,7-dimethyl-deca-1,6-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2842	2-methyl-1,5-heptadien-4-ol Chem. Abst. 67, 53415d	B	p-[4-(2-methylhepta-1,5-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2843	4,6-dimethyl-1,5-heptadien-4-ol Chem. Abst. 67, 53415d	B	p-[4-(4,6-dimethyl-hepta-1,5-dienyl)-amino]phenylacetic acid
2844	E,E-3,4,5-trimethyl-2,5-heptadien-4-ol Chem. Abst. 72, 2823f	B	p-[E,E-4-(3,4,5-trimethylhepta-2,5-dienyl)amino]phenyl-acetic acid
2845	E,Z-3,4,5-trimethyl-2,5-heptadien-4-ol Chem. Abst. 72, 2823f	B	p-[E,Z-4-(3,4,5-trimethylhepta-2,5-dienyl)amino]phenyl-acetic acid
2846	Z,Z-3,4,5-trimethyl-2,5-heptadien-4-ol Chem. Abst. 72, 2823f	B	p-[Z,Z-4-(3,4,5-trimethylhepta-2,5-dienyl)amino]phenyl-acetic acid
2847	2-methyl-2,9-decadien-5-ol Chem. Abst. 73, 87254q	B	p-[5-(2-methyldeca-2,9-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2848	8-methyl-1,7-nonadien-5-ol Chem. Abst. 73, 87253p	B	p-[5-(8-methylnona-1,7-dienyl)amino]-phenylacetic acid
2849	3,4,7,7-tetramethyl-1,5-octadien-4-ol Chem. Abst. 67, 63514z	B	p-[5-(3,4,7,7-tetramethylocta-1,5-dienyl)-enyl)amino]phenylacetic acid
2850	3,4-dimethylene-2-hexanol Chem. Abst. 69, 106850s	B	p-[2-(3,4-dimethylenehexyl)amino)-phenylacetic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2851	3-methyl-2-methylene-3-butene-1-ol Chem. Abst. 74, 42503z	B	p-[1-(3-methyl-2-methylenebut-3-enyl)amino]phenylacetic acid
2852	2-methylene-3-buten-1-ol Chem. Abst. 73, P67478n	B	p-[1-(2-methylenebut-3-enyl)amino]-phenylacetic acid
2853	3,3-dimethyl-2-methylene-4-penten-1-ol Chem. Abst. 74, 52962n	B	p-[1-(3,3-demethyl-2-methylenepent-4-enyl)amino]phenylacetic acid
2854	2-methylene-3-methyl-4-hexen-1-ol Chem. Abst. 68 59021q	B	p-[1-(2-methylene-3-methylhex-4-enyl)-amino]phenylacetic acid
2855	2,4-dimethyl-3-methylene-5-hexen-2-ol Chem. Abst. 72, 66299x	B	p-[2-(2,4-dimethyl-3-methylenehex-5-enyl)amino]-phenylacetic acid
2856	2,4,4-trimethyl-3-methylene-5-hexen-2-ol Chem. Abst. 74, 52962n	B	p-[2-(2,4,4-trimethyl-3-methylene-hex-5-enyl)amino]-phenylacetic acid
2857	E-2-methyl-3-methylene-5-hepten-2-ol Chem. Abst. 72, 132999d	B	p-[E-2-(2-methyl-3-methylenehept-5-enyl)amino]phenylacetic acid
2858	Z-2-methyl-3-methylene-5-hepten-2-ol Chem. Abst. 72, 132999d	B	p-[Z-2-(2-methyl-3-methylenehept-5-enyl)amino]phenylacetic acid
2859	2-dimethyl-1,3-methylene-5-hepten-2-ol Chem. Abst. 72, 132999d	B	p-[2-(2,6-dimethyl-3-methylenehpet-5-enyl)amino]phenylacetic acid
2860	3,7-dimethyl-2-methylene-6-octen-1-ol Chem. Abst. 68, 1114750d	B	p-[1-(3,7-dimethyl-2-methyleneoct-6-enyl)amino]-phenylacetic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2861	3,7-dimethyl-2-methylene-7-octen-1-ol Chem. Abst. 70, P37191j	B	p-[1-(3,7-dimethyl-2-methyleneoct-7-enyl)amino]-phenylacetic acid
2862	3-isopropylidene-2,5-dimethyl-4-hexen-2-ol Chem. Abst. 74, 53105x	B	p-[2-(3-isopropylidene-2,5-dimethylhex-4-enyl)amino]-phenylacetic acid
2863	2-methyl-6-methylene-7-octen-4-ol Chem. Abst. 69, 10548y	B	p-[4-(2-methyl-6-methyleneoct-7-enyl)amino]phenylacetic acid
2864	2-isopropylidene-5-methyl-4-hexene-1-ol Chem. Abst. 72, 132999d	B	p-[1-(2-isopropylidene-5-methylhex-4-enyl)amino]phenylacetic acid
2865	7-methyl-3-methylene-6-octen-1-ol Chem. Abst. 73, 131140a	B	p-[1-(7-methyl-3-methyleneoct-6-enyl)amino]-phenylacetic acid
2866	2-methyl-6-methylene-7-octen-2-ol Chem. Abst. 71, P61600h	B	p-[2-(2-methyl-6-methyleneoct-6-enyl)amino]-phenylacetic acid
2867	E-2-ethylidene-6-methyl-5-hepten-1-ol Chem. Abst. 68, 114750d	B	p-[E-1-(2-ethylidene-6-methylhept-5-enyl)amino]phenylacetic acid
2868	Z-2-ethylidene-6-methyl-5-hepten-1-ol Chem. Abst. 68, 114750d	B	p-[Z-1-(2-ethylidene-6-methylhept-5-enyl)amino]phenylacetic acid
2869	2,5-dimethyl-3-vinyl-4-hexen-2-ol Chem. Abst. 69, 45983p	B	p-[2-(2,5-dimethyl-3-vinylhex-4-enyl)-amino]phenylacetic acid
2870	2-isopropenyl-5-methyl-4-hexen-1-ol Chem. Abst.68, 111190k	B	p-[1-(2-isopropenyl-5-methylhex-4-enyl)-amino]phenylacetic acid

Beispiel	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2871	2-vinyl-5-hepten-1-ol Chem. Abst. 75, P151673w	B	p-[1-(2-vinylhept-5-enyl)amino]phenylacetic acid
2872	2-vinyl-6-hepten-1-ol Chem. Abst. 75, P15167w	B	p-[1-(2-vinylhept-6-enyl)amino]phenylacetic acid
2873	2-(2-methylpropenyl)-5-hexen-1-ol Chem. Abst. 68, 114750d	B	p-[1-(2-methylpropenylhex-5-enyl)-amino]phenylacetic acid
2874	7-methyl-3-vinyl-6-octen-1-ol Chem. Abst. 66, P115838j	B	p-[1-7-methyl-3-vinyloct-6-enyl)-amino]phenylacetic acid
2875	2-allyl-4-methyl-4-penten-1-ol Chem. Abst. 72, 21731r	B	p-[1-2-allyl-4-methylpent-4-enyl)amino]phenylacetic acid
2876	3-methyl-5-undecen-1-yn-3-ol Chem. Abst. 71, P101399h	B	p-[3-(3-methylundec-5-en-1-ynyl)amino]-phenylacetic acid
2877	3,4,8-trimethyl-8-nonen-1-yn-3-ol Chem. Abst. 68, 29184r	B	p-[3-(3,4,8-trimethylnon-8-en-1-ynylamino]phenylacetic acid
2878	1-dodecen-4-yn-3-ol Chem. Abst. 66, 75603v	B	p-(3-dodec-1-en-4-ynylamino)phenylacetic acid
2879	11-dedecen-1-yn-3-ol Chem. Abst. 73, 120015n	B	p-(3-dodec-11-en-1-ynylamino)phenylacetic acid
2880	1-undecen-5-yn-4-ol Chem. Abst. 69, 2432r	B	p-(4-undec-1-en-5-ynylamino)phenylacetic acid
2881	3,7-dimethyl-6-nonen-1-yn-3-ol Chem. Abst. 71, P91265v	B	p-[3-(3,7-dimethylnon-6-en-1-ynyl)-amino]phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2882	7,7-dimethyl-1-nonen-8-yn-5-ol Chem. Abst. 74, 22939t	B	p-[5-(7,7-dimethylnon-1-en-8-ynyl)-amino]phenylacetic acid
2883	2,3-dimethyl-1-nonen-4-yn-3-ol Chem. Abst. 68, 39161g	B	p-[3-(2,5-dimethylnon-1-en-4-ynyl)-amino]phenylacetic acid
2884	3,7-dimethyl-7-octen-1-yn-3-ol Chem. Abst. 73, P7095a	B	p-[3-(3,7-dimethyloct-7-en-1-ynyl)-amino]phenylacetic acid
2885	4,6-dimethyl-5-hepten-1-yn-4-ol Chem. Abst. 66, 95156e	B	p-[3-(4,6-dimethylhept-5-en-1-ynyl)-amino]phenylacetic acid
2886	1-penten-4-yn-3-ol Chem. Abst. 74, P140935m	B	p-(3-pent-1-en-4-ynylamino)phenyl acetic acid

Beispiel 2887 : Herstellung von Estern

Die Behandlung der Säuren gemäß den Beispielen 2570 bis 2886 und 2890 bis 2927 mit Trifluoressigsäureanhydrid und Gewinnung der N-$COCF_3$-Derivate, anschließende Behandlung mit Thionylchlorid zur Erzielung der N-$COCF_3$-Säurechloride und nachfolgende Umsetzung mit einem der folgenden Alkohole und abschließende Entfernung der N-$COCF_3$-Gruppe mit 1N-Natriumhydroxidlösung bei 20° C führt zu dem entsprechenden Ester der eingesetzten Säure.

Alkohole: methanol, ethanol, 2-methoxyethanol, butanol, pentanol, cyclopentanol, cyclohexanol, 1,2-propanediol, 1,3-propanediol, ethylene glycol, glycerol, glycidol, methyl glycolate, ethyl glycolate, glycolic acid, 2-hyroxypropionic acid, 3-hydroxybutyric acid, 4-hydroxybutyric acid, glyceric acid, 3-diethylamino-1-propanol, 1-diethylamino-2-propanol, 3-dimethylamino-1-propanol, 2-diisopropyl-

aminoethanol, 3-(4-methyl-1-piperazino)-1,2-propanediol, 3-methoxy-1,2-propanediol, N-piperidineethanol, N,N-diethylethanolamine, benzyl alcohol, p-fluorobenzyl alcohol, p-bromobenzyl alcohol, p-chlorobenzyl alcohol, p-methoxybenzyl-alcohol, m-chlorobenzyl alcohol, p-carboxybenzyl alcohol, phenol, p-fluorophenol, p bromophenol, p-chlorophenol p-methoxyphenol, p-carboxyphenol, 4-cyanophenol, 3-hydroxypyridine, 2-chloro-3-hydroxypyridine, 5-carboxy-3-hydroxypyridine.

Beispiel 2888 : p-[1-(2,3-Methano)octylamino]phenylessigsäure

Zu einem gerührten Gemisch aus 5 g Zink/Kupfer-Paar, hergestellt nach der Shank-Schechter-Methode [R.S.Shank, H. Schechter, J. Org. Chem. 24, 1825 (1959)], 0,02 g Jod und 100 ml wasserfreiem Ether werden 8,7 g (0,05 Mol) Methylenjodid zugesetzt. Das Gemisch wird in Abwesenheit von atmosphärischer Feuchtigkeit erhitzt, bis eine spontane Reaktion eintritt, die sich durch fortgesetztes Rückfließen des Ethers bei Entfernung der Wärmequelle manifestiert. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wird das Gemisch 30 min lang am Rückfluß gehalten, die Wärmezufuhr wird abgestellt und dem Gemisch wird eine Lösung von 5,4 g (0,04 Mol) cis-2-Octenol (L.P. Paquette und R.F.Eizember, J.Am.Chem.Soc. 91, 7110 (1969)) in 10 ml wasserfreiem Ether mit solcher Geschwindigkeit zugesetzt, daß ein gleichbleibender Rückfluß aufrechterhalten wird. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch 3 h zum Rückfluß erhitzt. Der Kolben wird gekühlt, das Gemisch wird filtriert und das Filtrat wird mit kalter, verdünnter Salzsäure und gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet und eingedampft und ergibt Z-1-Hydroxymethyl-2-n-pentylcyclopropan. Durch Herstellung des Tosylats nach der Methode von Beispiel 2571, nachfolgende Kondensation mit Ethyl-p-aminophenylacetat nach der Methode von Beispiel 2571 und Verseifung nach der Methode von Beispiel 2571 wird p-[1-(2,3-methano)octylamino]phenylessigsäure erhalten.

Beispiel 2889 : Durch Behandlung des in der nachfolgende Tabelle LXVI angegebenen Olefins mit Zink und Dijodmethan nach der Methode von Beispiel 2888 zur Herstellung der entsprechenden Cyclopropylverbindung und anschließende Behandlung des Halogenids mit Ethyl-p-aminophenylacetat nach der Methode von Beispiel 2570, anschließende Verseifung des gebildeten Esters nach der Methode von Beispiel 2570 wird die in Tabelle LXVI angeführte p-(Methanoalkyl)aminophenylessigsäure erhalten. (Methode C).

Durch Behandlung der olefinischen Alkohole in Tabelle LXVI mit Zink und Dijodmethan nach der Methode von Beispiel 2888 werden die entsprechenden Cyclopropylalkanole erhalten, die nach Umsetzung mit Methansulfonsäureanhydrid (Methode von Beispiel 2571) den entsprechenden Methansulfonatester ergeben, der bei Behandlung mit Ethyl-p-aminophenylacetat nach der Methode von Beispiel 2571 und anschließende Verseifung zu den p-(Methanoalkyl)aminophenylessigsäuren gemäß Tabelle LXVI führt (Methode D).

Tabelle LXVI

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2890	3-bromo-3-isopropyl-4-methyl-1-pentene Chem. Abst. 54, 4355a	C	p-[3-(3-isopropyl-4-methyl-1,2-methanopentyl)amino]-phenylacetic acid
2891	4-bromo-2-heptene Chem. Abst. 70, 67482x	C	p-[4-(2,3-methanoheptyl)amino]phenylacetic acid
2892	4-bromo-2,4-dimethyl-2-hexene Chem. Abst. 70, 3169t	C	p-[4-(2,4-dimethyl-2,3-methanohexylamino]phenylacetic acid
2893	5-chloro-3,5-dimethyl-3-heptene Chem. Abst. 54, 1256e	C	p-[5-(3,5-dimethyl-3,4-methanoheptyl)-amino]phenylacetic acid
2894	Z-1-hydroxy-2-hexadecene Ref. B	D	p-[Z-1-(2,3-methano hexadecyl)amino]-phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2895	E-1-hydroxy-2-hexadecene Ref. B	D	p-[E-1-(2,3-methanohexadecyl)amino]-phenylacetic acid
2896	1-bromo-4-methyl-3-heptene Chem. Abst. 71, 102020q	C	p-[1-(4-methyl-3,4-methanoheptyl)-amino]phenylacetic acid
2897	1-bromo-4-methyl-3-heptene Chem. Abst. 71, P101399h	C	p-[1-(4-methyl-3,4-methanononyl)amino]-phenylacetic acid
2898	E-7-bromo-3-heptene Chem. Abst. 74, 99419 f	C	p-[E-1-(4,5-methanoheptyl)amino]phenylacetic acid
2899	1-bromo-5,9-dimethyl-4-decene Chem. Abst. 51, 8699g	C	p-[1-(5,9-dimethyl-4,5-methanodecyl)-amino]phenylacetic acid
2900	1-methanesulfonyloxy-4-tetradecene Ref. B	C	p-[1-(4,5-methanotetradecyl)amino]-phenylacetic acid
2901	1-methanesulfonyloxy-4-hexadecene Ref. B	C	p-[1-(4,5-methanohexadecyl)amino]-phenylacetic acid
2902	6-bromo-1-hexene Chem. Abst. 66, 2142j	C	p-[1-(5,6-methanohexyl)amino]phenylacetic acid
2903	6-bromo-2-methyl-1-hexene Chem. Abst. 75, 109624f	C	p-[1-(5,6-methano-5-methylhexyl)amino]-phenylacetic acid
2904	6-chloro-1-heptene Chem. Abst. 72, 31877g	C	p-[2-(6,7-methanoheptyl)amino]phenylacetic acid
2905	6-bromo-2-methyl-2-heptene Chem. Abst. 54, 13166f	C	p-[2-(5,6-methano-6-methylheptyl)-amino]phenylacetic acid
2906	7-chloro-2-octene Chem. Abst. 75, 129245m	C	p-[2-(6,7,-methanooctyl)amino]phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2907	E-1-chloro-4-nonene Chem. Abst. 67, 32294y	C	p-[E-1-(4,5-methanononyl)amino]phenylacetic acid
2908	7-bromo-1-heptene	C	p-[1-(6,7-methanoheptyl)amino]phenylacetic acid
2909	7-chloro-1-octene Chem. Abst,75, 129245m	C	p-[2-(7,8-methanooctyl)amino]phenylacetic acid
2910	6-bromo-6-methyl-1-heptene Chem. Abst. 66, 94482w	C	p-[1-(2-methyl-6,7-methanoheptyl)amino]-phenylacetic acid
2911	6-chloro-2-methyl-1-heptene Chem. Abst. 75, 129245	C	p-[1-(6-methyl-6,7-methanoheptyl)amino]-phenylacetic acid
2912	E-8-bromo-2-octene Chem. Abst. 74, 99419f	C	p-[1-(6,7-methanooctyl)phenylacetic acid
2913	8-bromo-2,6-dimethyl-2-octene Chem. Abst. 72, 90573c	C	p-[1-(3,7-demethyl-6,7-methanooctyl)-amino]phenylacetic acid
2914	11-bromo-5-undecene Chem. Abst. 67, 73101b	C	p-[1-(6,7-methanoundecyl)amino]phenylacetic acid
2915	8-bromo-1-octene Chem. Abst. 70, 10990g	C	p-[1-(7,8-methanooctyl)amino]phenylacetic acid
2916	R-8-iodo-7-methyl-1-octene Chem. Abst. 74, 12573e	C	p-[1-(2-methyl-7,8-methanooctyl)amino]-phenylacetic acid
2917	1-chloro-7-tetradecene Chem. Abst. 54, 22461h	C	p-[1-(7,8-methanotetradecyl)amino]-phenylacetic acid
2918	9-chloro-1-nonene Chem. Abst. 70, 114490k	C	p-[1-(8,9-methanononyl)amino]phenylacetic acid

Beispiel Nr.	Ausgangsmaterial	Methode	Produkt
2919	1-bromo-8-heptadecene Chem. Abst. 52, 249d	C	p-1-(8,9-methanoheptadecyl)amino]-phenylacetic acid
2920	E-1-bromo-9-octadecene Chem. Abst. 70, 47799j	C	p-E-1-(9,10-methanooctadecyl)amino]-phenylacetic acid
2921	Z-1-bromo-9-octadecene Chem. Abst. 70, 46779j	C	p-Z-1-(9,10-methanooctadecyl)amino]-phenylacetic acid
2922	11-chloro-1-undecene Chem. Abst. 66, P19046d	C	p-1-(10,11-methanoundecyl)amino]-phenylacetic acid
2923	12-iodo-3,7,11-trimethyl-1-dodecene	C	p-1-(2,6,10-trimethyl-11,12-methanododecyl)-amino]phenylacetic acid
2924	13-bromo-1-tridecene Chem. Abst. 67, 43348v	C	p-1-(12,13-methanotridecyl)amino]-phenylacetic acid
2925	22-bromo-9-docosene Chem. Abst. 73, 44976j	C	p-1-(13,14-methanodocosyl)amino]-phenylacetic acid
2926	16-methanesulfonyloxy-1-hexadecene Ref. B	C	p-1-(15,16-methanohexadecyl)amino]-phenylacetic acid
2927	3-chloro-2,4,4-trimethyl-1-pentene Chem. Abst. 72, 1110811	C	p-3-(2,4,4-trimethyl]-1,2-methanopentyl)amino]phenylacetic acid

Beispiel 2928 : 2,3-Dihydroxypropyl-4-(4-pentadecenyl)-aminophenylacetat

Eine Lösung von 7,35 g 4-(4-Pentadecenyl)aminophenylessigsäure in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird mit 4,80 g 25 %igem wässerigem Natriumhydroxid und hierauf mit 11,0 g 3-Chlor-1,2-propandiol behandelt und dann 6 h auf 140° C erhitzt. Das Gemisch wird mit Wasser und Ether verdünnt und ergibt beim Filtrieren einen weißen Feststoff.

Durch Umkristallisieren aus Acetonitril und hierauf aus Tetrachlorkohlenstoff wird das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

Beispiel 2929 : 2,3-Dihydroxypropyl-4-(4-tetradecenylamino)phenylbutyrat

Ein Gemisch aus 2,25 g Methyl-4-(4-tetradecenylamino)-phenylbutyrat, 280 mg Glycerin und 1,37 g p-Toluolsulfonsäure wird 18 h auf 180° C erhitzt und dann zwischen Ether und 3 %iger wässeriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die Etherphase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft und ergibt das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 2930 : 2,3-Dihydroxypropyl-4-(4-tetradecenylamino)phenylpropionat

Eine Lösung von 11,8 g 4-(4-Tetradecenylamino)-phenylpropionsäure, 1,00 g Glycerin und 5,35 ml Botrifluoridetherat in 200 ml Toluol wird 48 h unter Rückfluß gerührt. Die Lösung wird mit weiteren 5,35 ml Botrifluoridetherat behandelt und weitere 120 h zum Rückfluß erhitzt. Durch Verdünnen mit Wasser und Methylenchlorid und anschließendes Filtrieren wird das Produkt in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

Beispiel 2931 : 4-(Allylamino)hydrozimtsäure

4 g Ethyl-4-(allylamino)hydrocinnamat werden mit 1,6 g 85 %igem Kaliumhydroxid in 60 ml 95 %igem Ethanol durch Rückflußkochen der Lösung während 5 h hydrolysiert. Die Lösung wird abgekühlt, mit 100 ml Wasser verdünnt und mit 37 %iger Salzsäure auf pH 4,5 angesäuert. Der Niederschlag wird gewonnen, im Vakuum getrocknet und aus Aceton zu der Titelverbindung in Form eines weißen Pulvers kristallisiert.

Beispiel 2932 : 1-Methansulfonyloxyoctadec-9-en

Zu einem Gemisch aus 250 ml Dichlormethan, 25 g 1-Hydroxyoctadec-9-en und 16,7 g Triethylamin, das in einem Eis-Salzbad auf -10° C gekühlt ist, werden innerhalb von 15 min tropfenweise 18,9 g Methansulfonylchlorid zugesetzt.

Das Gemisch wird 30 min auf -10 bis -15° C gekühlt und dann mit je 300 ml kaltem Wasser , 10 %iger Salzsäure, Natriumcarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem blaßgelben Öl konzentriert.

Beispiel 2933: Ethyl-4-(1-pentadec-4-enylamino)-phenylacetat

Zu einer auf -20° C gehaltenen gerührten Lösung von 10,8 g 1-Hydroxypentadec-4-en, hergestellt durch Reduktion von Methyltetradec-3-encarboxylat mit Lithiumaluminiumhydrid, und 13,4 ml Triethylamin in 300 ml Ether werden tropfenweise 5,6 ml Methansulfonylchlorid in 5 ml Ether zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt, 30 min gerührt und direkt in eine Lösung von 23,1 g Ethyl-4-aminophenylacetat in 100 ml Ether filtriert. Nach 17 h bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abfiltriert und mit mehreren Portionen Methylenchlorid gewaschen. Die organische Lösung wird 2 mal mit 100 ml Wasser und 100 ml Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der dunkle Rückstand wird aus Ethanol und Acetonitril umkristallisiert und ergibt die Titelverbindung in Form weißer Kristalle.

Beispiel 2934 : Ethyl-4-(1-pentadeca-4,14-dienylamino)-hydrocinnamat

Eine Lösung von 8,6 g Ethyl-4-aminohydrocinnamat, 9,7 g 3,13-Tetradecadien-1-carboxaldehyd und einigen wenigen Kristallen 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure in 250 ml Toluol wird unter einer Dean-Stark-Falle 17 h zum Rückfluß erhitzt, worauf die theoretische Menge (0,8 ml) Wasser aufgefangen werden. Das Toluol wird verdampft und hinterläßt Ethyl-3-[4-(1-pentadeca-4,14-dienylidenaminophenyl)-propionat als kristalline Masse.

Zu einem Gemisch aus 17,8 g dieser Verbindung in 250 ml Ethanol werden 1,68 g Natriumborhydrid zugesetzt und das Gemisch wird bei Raumtemperatur 18 h lang gerührt. Überschüssiges Reagens wird durch Zugabe von 10 ml Essigsäure zersetzt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und der

Rückstand wird zwischen Toluol und wässerigem Kaliumcarbonat verteilt. Nach dem Trocknen wird das Toluol eingedampft und hinterläßt einen Feststoff. Durch Kristallisieren aus Acetonitril und Ethanol wird die Titelverbindung in Form weißer Kristalle erhalten.

Beispiel 2935 : Ethyl-3-[4-(3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-tri-enylamino)phenyl]propionat

Ein Gemisch aus 5,0 g Ethyl-4-aminohydrocinnamat, 10,0 g 1-Methansulfonyloxy-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien (erhalten nach der Methode von Beispiel 363), 4,2 g wasserfreiem gepulvertem Kaliumcarbonat und 40 ml Hexamethylphosphoramid wird 17 h auf 80° C erhitzt. Das Gemisch wird dann gekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ethylether extrahiert. Die Etherextrakte werden mit Wasser gewaschen und getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert und ergibt die Titelverbindung in Form weißer Kristalle.

Beispiel 2936 : Ethyl-4-[1-(6-decylhept-6-enyl)amino]-cinnamat

Ein Gemisch aus Ethyl-p-aminocinnamat, 5,9 g 6-Decylhept-6-enylbromid und einem Äquivalent wasserfreiem gepulvertem Kaliumcarbonat in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird 20 h auf 60° C erhitzt. Das Gemisch wird dann gekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinten Etherextrakte werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Durch Kristallisieren aus Acetonitril wird die Titelverbindung in Form weißer Kristalle erhalten.

Tabelle LXVII

Die nachfolgenden 4-(subst.Amino)hydrocinnamate werden aus dem entsprechenden Ausgangsmaterial nach der in der Tabelle angegebenen Methode erhalten. Die Alkohole werden in die entsprechenden Mesylate nach der Methode von Beispiel 2932 übergeführt.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)hydrocinnamate
2937	2933	Ethyl 4-(allylamino)hydrocinnamate
2938	2936	Ethyl 4-(1-octadec-9-enylamino)hydrocinnamate

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)hydrocinnamat
2939	2934	Ethyl 4-(1-pentadec-4-enylamino)-hydrocinnamate
2940	2935	Ethyl 4-(1-tetradec-4-enylamino)hydrocinnamate
2941	2936	Ethyl 4-(1-pentadec-4,14-dienylamino)-hydrocinnamate
2942	2933	Ethyl 4-[1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,-6,-10-trienyl)amino]hydrocinnamate
2943	2933	Ethyl 4-[1-(6-decylhept-6-enyl)amino]-hydrocinnamate
2944	2931	Ethyl 4-[4-(2,3-methanoheptyl)amino]-hydrocinnamate

Tabelle LXVIII

Die nachfolgenden 4-(subst.Amino)hydrozimtsäuren werden aus den Estern der Tabelle LXVII nach der Methode von Beispiel 2931 erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)hydrozimtsäuren
2945	4-(Allylamino)hydrocinnamic acid
2946	4-(1-Octadec-9-enylamino)hydrocinnamic acid
2947	4-(1-Pentadec-4-enylamino)hydrocinnamic acid
2948	4-(1-Tetradec-4-enylamino)hydrocinnamic acid
2949	4-(1-Pentadec-4,14-dienylamino)hydrocinnamic acid
2950	4-[1-(3,7,11-Trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)-amino]hydrocinnamic acid
2951	4-[1-(6-Decylhept-6-enyl)amino]hydrocinnamic acid
2952	4-[4-(2,3-Methanoheptyl)amino]hydrocinnamic acid

Tabelle LXIX

Die folgenden 4-(subst.Amino)cinnamate werden aus den entsprechenden Ausgangsmaterialien nach den in der Tabelle angegebenen Methoden erhalten.

Die Alkohole werden in ihrer entsprechenden Mesylate nach der Methode von Beispiel 2932 umgewandelt.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)cinnamate
2953	2933	Ethyl 4-(allylamino)cinnamate
2954	2936	Ethyl 4-(1-octadec-9-enylamino)cinnamate
2955	2934	Ethyl 4-(1-pentadec-4-enylamino)-cinnamate
2956	2935	Ethyl 4-(1-tetradec-4-enylamino)-cinnamate
2957	2936	Ethyl 4-(1-pentadec-4,14-dienylamino)-cinnamate
2958	2933	Ethyl 4-[1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,6,-10-trienyl)amino]cinnamate
2959	2935	Ethyl 4-[1-(6-decylhept-6-enyl)amino]-cinnamate
2960	2933	Ethyl 4-[4-(2,3-methanoheptyl)amino]-cinnamate

Tabelle LXX

Die folgenden 4-(subst.Amino)zimtsäuren werden aus den Estern der Tabelle LXIX nach der Methode von Beispiel 2931 gebildet.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)zimtsäuren
2961	4-(Allylamino)cinnamic acid
2962	4-(1-Octadec-9-enylamino)cinnamic acid
2963	4-(1-Pentadec-4-enylamino)cinnamic acid
2964	4-(1-Tetradec-4-enylamino)cinnamic acid
2965	4-(1-Pentadec-4,14-dienylamino)cinnamic acid
2966	4-[1-(3,7,11-Trimethyldodeca-2,6,10-trienyl-amino]cinnamic acid
2967	4-[1-(6-Decylhept-6-enyl)amino]cinnamic acid
2968	4-[4-(2,3-Methanoheptyl)amino]cinnamic acid

Tabelle LXXI

Die folgenden 4-(subst-Amino)phenylpropiolate werden aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen nach den angegebenen Methoden erhalten. Die Alkohole werden in ihre entsprechenden Mesylate nach der Methode von Beispiel 2932 umgewandelt.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)phenylpropiolate
2969	2934	Ethyl 4-(allylamino)phenylpropiolate
2970	2936	Ethyl 4-(1-octadec-9-enylamino)phenylpropiolate
2971	2936	Ethyl 4-(1-pentadec-4-enylamino)phenylpropiolate
2972	2935	Ethyl 4-(1-tetradec-4-enylamino)-phenylpropiolate
2973	2935	Ethyl 4-(1-pentadeca-4,14-dienylamino)-phenylpropiolate
2974	2933	Ethyl 4-[1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,-6,-10-trienyl)amino]phenylpropiolate
2975	2933	Ethyl 4-[1-(6-decylhept-6-enyl)amino]-phenylpropiolate
2976	2934	Ethyl 4-[4-(2,3-methanoheptyl)amino]-phenylpropiolate

Tabelle LXXII

Die folgenden 4-(subst.Amino)phenylpropiolsäuren werden aus den Estern gemäß Tabelle LXXI nach der Methode von Beispiel 2931 hergestellt.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)phenylpropiolsäuren
2977	4-(Allylamino)phenylpropiolic acid
2978	4-(1-Octadec-9-enylamino)phenylpropiolic acid
2979	4-(1-Pentadec-4-enylamino)phenylpropiolic acid
2980	4-(1-Tetradec-4-enylamino)phenylpropiolic acid
2981	4-(1-Pentadeca-4,14-dienylamino)phenylpropiolic acid

2982	4-[1-(3,7,11-Trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)-amino]phenylpropiolic acid
2983	4-[1-(6-Decylhept-6-enyl)amino]phenylpropiolic acid
2984	4-[4-(2,3-Methanoheptyl)amino]phenylpropiolic acid

Tabelle LXXIII

Die folgenden 4-(subst.Amino)phenylbutyrate werden aus den entsprechenden Mesylaten nach der Methode von Beispiel 2935 erhalten. Die erforderlichen Mesylate werden nach der Methode von Beispiel 2932 hergestellt.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)phenylbutyrate
2985	Ethyl 4-(allylamino)phenylbutyrate
2986	Ethyl 4-(1-octadec-9-enylamino)phenyl-butyrate
2987	Ethyl 4-(1-pentadec-4-enylamino)phenyl-butyrate
2988	Ethyl 4-(1-tetradec-4-enylamino)phenyl butyrate
2989	Ethyl 4-(1-pentadeca-4,14-dienylamino)-phenylbutyrate
2990	Ethyl 4-[1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)amino]phenylbutyrate
2991	Ethyl 4-[1-(6-decylhept-6-enyl)amino]-phenylbutyrate
2992	Ethyl 4-[4-(2,3-methanoheptyl)amino]-phenylbutyrate

Tabelle LXXIV

Die folgenden 4-(subst.Amino)phenylbuttersäuren werden aus den Estern gemäß Tabelle LXXIII nach der Methode von Beispiel 2931 erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)phenylbuttersäuren
2993	4-(Allylamino)phenylbutyric acid
2994	4-(1-Octadec-9-enylamino)phenylbutyric acid

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)phenylbuttersäuren
2995	4-(1-Pentadec-4-enylamino)phenylbutyric acid
2996	4-(1-Tetradec-4-enylamino)phenylbutyric acid
2997	4-(1-Pentadeca-4,14-dienylamino)phenylbutyric acid
2998	4-[1-(3,7,11-Trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)-amino]phenylbutyric acid
2999	4-[1-(6-Decylhept-6-enyl)amino]phenylbutyric acid
3000	4-[4-(2,3-Methanoheptyl)amino]phenylbutyric acid

Beispiel 3001 : 4-[4-(2,3-Methanoheptyl)amino]-acetophenon

p-Aminoacetophenon wird mit 5 g 1-Methansulfonyloxy-2,3-methanoheptan (hergestellt gemäß der Methode von Beispiel 2932) in 50 ml Hexamethylphosphoramid, das 1,9 g wasserfreies Kaliumcarbonat enthält, 16 h auf 100° C erhitzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, zur Abtrennung von Festteilen filtriert und das Filtrat wird mit 50 ml kaltem Wasser verdünnt. Die bernsteinfarbene Lösung wird aufgefangen und mit Wasser gewaschen. Durch Kristallisieren aus Ethanol und anschließend Dichlormethan wird die Titelverbindung erhalten.

Tabelle LXXV

Die folgenden 4-(subst.Amino)acetophenone werden nach der Methode von Beispiel 3001 hergestellt. Die erforderlichen Mesylate werden nach der Methode von Beispiel 2932 erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.Amino)acetophenone
3001a	4-(Allylamino)acetophenone
3002	4-(1-Octadec-9-enylamino)acetophenone
3003	4-(1-Pentadec-4-enylamino)acetophenone
3004	4-(1-Tetradec-4-enylamino)acetophenone

3005	4-(1-Pentadeca-4,14-dienylamino)acetophenone
3006	4-[1-(3,7,11-Trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)-amino]acetophenone
3007	4-[1-(6-Decylhept-6-enyl)amino]acetophenone
3008	4-[4-(2,3-Methanoheptyl)amino]acetophenone

Beispiel 3009 : Natrium-4-(allylamino)phenylacetat
Ein Gemisch aus 3,62 g 4-(Allylamino)phenylessigsäure und 25 ml Ethanol/Wasser (9: 1) , das 0,40 g Natriumhydroxid enthält, wird 4 h lang gerührt. Das Gemisch wird filtriert und der Rückstand mit 10 ml Ethanol/Wasser (9 : 1) gewaschen und im Vakuum 24 h getrocknet und ergibt Natrium-4-(allylamino)phenylacetat in Form eines weißen Feststoffes.

Beispiel 3010 : 4-(1-Octadec-9-enylamino)phenylacetylchlorid
Eine kalte Lösung von 25 g 4-(1-Octadec-9-enylamino)-phenylessigsäure in 500 ml Dimethoxyethan/Methylenchlorid (4 : 1) wird bereitet und trockener Chlorwasserstoff wird durch die Lösung geführt, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Die Lösung wird mit 25 ml Thionylchlorid behandelt und bis zum vollständigen Auflösen des Niederschlages am Rückfluß erhitzt. Die Lösungsmittel werden abgetrennt und ergeben das Säurechlorid-hydrochlorid als eine orangefarbene halbkristalline Masse.

Beispiel 3011 : 4-(N-Trifluoracetyl-allylamino)-phenylacetylchlorid

Eine gerührte eiskalte Suspension von 9 g 4-(Allylamino)phenylessigsäure in 100 ml Dimethoxyethan und 16 ml Pyridin wird mit 18 ml Trifluoressigsäureanhydrid bei 0° C behandelt. Die Lösung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 300 ml Ether und 100 g Eis verdünnt. Nach 15-minütigem heftigen Rühren werden die Phasen getrennt, die Etherlösung wird mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und zu einem weißen amorphen Feststoff eingedampft.

Zu einer Lösung von 9,2 g des erhaltenen Feststoffes in 30 ml Methylenchlorid und 0,5 ml Dimethylformamid werden 5,7 ml Thionylchlorid zugesetzt. Nach 20 h Rückflußkochen werden die Lösungsmittel verdampft und ergeben 4-(N-Trifluoracetyl-allylamino)phenylacetylchlorid als ein hellgelbes bewegliches Öl.

Beispiel 3012 : 4-(N-Carbobenzyloxy-allylamino)-phenyl-acetylchlorid

Zu 15 g 4-(Allylamino)phenylessigsäure in 200 ml warmem Chloroform wird eine Lösung von 12 g Natriumcarbonat in 150 ml Wasser zugesetzt. Zu der heftig gerührten Lösung werden 10 g Carbobenzyloxychlorid zugefügt. Nach 2 h Rühren bei 40° C werden die Phasen getrennt, 3 mal mit 1N-Salzsäure gewaschen, getrocknet und zu einem Öl eingedampft. Das Öl wird in 300 ml Toluol gelöst, mit 15 ml Thionylchlorid behandelt und die Lösung wird 5 h zum Rückfluß erhitzt. Die Lösungsmittel werden verdampft und der Rückstand wird 3 mal in Toluol mit jeweiligem dazwischenliegendem Eindampfen gelöst und ergibt schließlich 4-(N-Carbobenzyloxy-allylamino)phenylacetylchlorid als ein viskoses orangefarbenes Öl.

Beispiel 3013: 1-[4-(N-tert.Butyloxycarbonyl)-1-tetradec-4-enylamino]phenylacetylimidazol

Eine Lösung von 10 g 4-(1-Tetradec-4-enylamino)-phenyl-essigsäure in 100 ml Dioxan wird mit 4,0 g tert.Butyl-azidoformiat und 10 ml Pyridin behandelt. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wird die geschützte Amidosäure aus der Lösung durch Zugabe von 150 ml Wasser ausgefällt. Der Feststoff wird aufgefangen, sorgfältig getrocknet und in 200 ml eines Gemisches aus Methylenchlorid /Dimethoxyethan /Pyridin (1 : 4 : 1) gelöst. Diese Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und die Lösungsmittel werden verdampft und ergeben 1-[4-(N-tert.Butyloxycarbonyl)-1-tetradec-4-enylamino]phenylacetylimidazol als ein orangefarbenes Öl.

Beispiel 3014 : Diethyl-4-(1-tetradec-4-enylamino)-benzoylmalonat

Eine Lösung von 26,6 g Diethylmalonat und 10 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 4,0 g Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugesetzt. Dann wird eine Lösung von 17,3 g 4-(1-Tetradec-4-enylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 4 1/2 h zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt, auf Eis gegossen, angesäuert und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Sulfat getrocknet und zur Trockene konzentriert. Durch Zugabe einer kleinen Menge Ethanol zu dem Rückstand wird ein Feststoff erhalten, der abfiltriert und verworfen wird. Das Ethanolfiltrat wird konzentriert und der Rückstand wird aus Ether zum Diethyl-4-(1-tetradec-4-enylamino)benzoylmalonat umkristallsiert.

Beispiel 3015 : tert.Butylethyl-4-(1-pentadeca-4,14-dienylamino)benzoylmalonat

Eine Lösung von 28,0 g tert.Butylethylmalonat in 10 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 4,0 g Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugesetzt. Dann wird eine Lösung von 17,3 g 4-(1-Pentadeca-4,14-dienylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt, auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird dann aus Ether zum tert.Butylethyl-4-(1-pentadeca-4,14-dienylamino)benzoylmalonat umkristallisiert.

Beispiel 3016 : Ethyl-2-[4-(1-allylamino)benzoyl-acetoacetat

Eine Lösung von 21,6 g Ethylacetat und 10 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 4,0 g Natriumhydrid in

1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugesetzt. Dann wird eine Lösung von 17,3 g 4-(1-Allylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt, auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene konzentriert. Durch Umkristallisieren aus Ether wird 2-[4-(1-Allylamino)benzoyl]acetoacetat in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

Beispiel 3017 : Ethyl-4-(1-tetradec-4-enylamino)-benzoylacetat

Eine Lösung von 3,0 g tert.Butylethyl-4-(1-tetradec-4-enylamino)benzoylmalonat in 10 ml Trifluoressigsäure wird unter Rühren 3 h erwärmt. Die Lösung wird auf Eis gegossen und mit Kaliumhydroxid neutralisiert. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Chloroform erhält man Ethyl-4-(1-tetradec-4-enylamino)benzoylacetat .

Beispiel 3018 : 4-(1-Tetradec-4-enylamino)benzoyl-essigsäure

2 g Ethyl-4-(1-Tetradec-4-enylamino)benzoylacetat werden zu einer Lösung von Kaliumhydroxid in 50 ml Wasser/Ethanol (1 : 9) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch vorsichtige Neutralisation mit Schwefelsäure erhält man einen Niederschlag, der abfiltriert, mit Wasser gewaschen und zu 4-(1-Tetradec-4-enylamino)benzoyl-essigsäure getrocknet wird.

Beispiel 3019:4'-(1-Allylamino)-2-(methylsulfinyl)-acetophenon

Zu einer Lösung von 5,8 g über Molekularsieb getrocknetem Dimethylsulfoxid und 50 ml Tetrahydrofuran werden langsam 28 ml n-Butyllithium (2,4 M in Hexan) zugesetzt. Zu diesem Gemisch werden 10 g Methyl-4-(1-allylamino)benzoat in 200 ml

Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und rasch mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Konzentrieren wird ein Feststoff erhalten, der mit 500 ml heißem Hexan gewaschen, noch heiß abfiltriert und dann mit Hexan gewaschen wird. Der weiße Feststoff wird im Vakuum getrocknet und ergibt 4'-(1-Allylamino)-2-(methylsulfinyl)acetophenon.

Beispiel 3020 : Eine Lösung von 864 mg Natriumhydrid und 5,3 g Methylphenylsulfon in 20 ml 1,2-Dimethoxyethan wird 1 h unter Argon bei 6° C gerührt. Zu dieser Lösung wird eine Lösung von 5,0 g Methyl-(1-allylamino)-benzoat in 50 ml Tetrahydrofuran zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird 1,5 h bei 60° C gerührt. Das Gemisch wird gekühlt, auf Eis gegossen, mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 angesäuert und dann mit Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden getrennt, mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann zur Trockene konzentriert. Der rohe Feststoff wird an Silicagel chromatographiert und mit Methylenchlorid zu 4'-(1-Allylamino)-2-(phenylsulfonyl)-acetophenon eluiert.

Beispiel 3021 : 4'-(1-Cyclopentylethylamino)-2-(phenylsulfinyl)acetophenon

Zu einer Lösung von 6,2 g über Molekularsieb getrocknetem Methylphenylsulfoxid und 50 ml Tetrahydrofuran werden langsam 28 ml n-Butyllithium (2,4 M in Hexan) zugesetzt. Zu diesem Gemisch werden 10 g einer Lösung von Methyl-4-(1-allylamino)-benzoat in 200 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und rasch mit Chloroform extrahiert.

Die Chloroformphase wird mit Wasser und gesättiger NaCl-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Konzentrieren erhält man einen Feststoff, der mit 500 ml heißem Hexan gewaschen, noch heiß filtriert und dann mit 50 ml Hexan gewaschen wird. Der weiße Feststoff wird im Vakuum zu 4'-(1-Allylamino)-2-(phenylsulfinyl)acetophenon getrocknet.

B e i s p i e l 3022: Herstellung von 3-[4'-(1-Allylamino)-benzoyl]-2,4-pentandion

Eine Lösung von 28,4 g 2,4-Pentandion und 20 ml 1,2-Dimethoxyethan wird zu einer Suspension von 13,6 g Natriumhydrid in 220 ml 1,2-Dimethoxyethan unter Argon zugesetzt. Dann wird eine Lösung von 28,7 g 4-(1-Allylamino)benzoylchlorid-hydrochlorid in 1,2-Dimethoxyethan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt, abgekühlt, auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird dann an Silikagel chromatographiert und führt zu 3-[4'-(1-Allylamino)-benzoyl]2,4-pentandion.

B e i s p i e l 3023: Herstellung von Methyl-3-[4-(1-allylamino)benzoyl]propionat

Ein Gemisch aus 35 g 3-(4-Acetamidobenzoyl)propionsäure, 700 ml Methanol und 1,4 ml konz. Schwefelsäure wird 76 h zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird auf 35 °C abgekühlt und auf 7 g wasserfreies Natriumacetat unter Rühren aufgegossen. Das Reaktionsgemisch wird dann in einem Eisbad gerührt. Der Feststoff wird abgetrennt und mit kaltem Methanol gewaschen und ergibt 3-(4-Aminobenzoyl)propionat in Form eines weißen Feststoffes. EineGemisch aus diesem Feststoff, 9,2 g 1-Allylbromid und 4,2 g Kaliumcarbonat wird 20 h bei 125 °C unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wird dann auf 25 °C abgekühlt und 30 ml Wasser werden zugesetzt. Nach dem Rühren wird das Produkt filtriert und mit Wasser gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Methanol wird 3-[4-(1-Allylamino)benzoyl]propionat in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

B e i s p i e l 3024: Herstellung von 3-[4-(1-Allylamino)-benzoyl]propionsäure

Eine Lösung von 5,4 g Methyl-3-[4-(1-allylamino)benzoyl]-propionat wird mit 5,4 g Kaliumhydroxid in 100 ml 95 %igem Ethanol 3 h am Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit 50 ml Ethanol und 100 ml Wasser verdünnt und mit HCl neutralisiert. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Der weiße Feststoff wird mit 50 %igem wässerigem Ethanol gewaschen und getrocknet. Das Produkt wird aus Ethanol zu 3-[4-(1-Allylamino)benzoyl]propionsäure umkristallisiert.

Tabelle LXXVI

Die folgenden Acetophenone werden nach den angegebenen Methoden aus den Carbonsäuren der Tabelle LXV oder LXVI oder den geeigneten Derivaten hievon, die nach den Methoden der Beispiele 3010 bis 3013 zugänglich sind, hergestellt.

Beispiel No.	Methode gemäß Beispiel Nr.	4-(subst.-Amino)acetophenone
3025	3014	Diethyl 4-[(1-tetradec-4-enyl)amino]-benzoylmalonate
3026	3015	tert-Butyl ethyl 4-(1-allylamino)-benzoylmalonate
3027	3016	Ethyl 2-[4-(1-pentadec-4,14-dienyl-amino)benzoyl]acetoacetate
3028	3017	Ethyl 4-[1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,-6,-10-trienyl)amino]benzoylacetate
3029	3018	4-(2,3-Methanoheptylamino]benzoyl-acetic acid
3030	3019	4-[1-(6-Decylhept-6-enyl)amino]-2-(methylsulfonyl)acetophenone

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	4-(subst.-Amino)acetophenone
3031	302	4'-(Allylamino)-2-(phenylsulfonyl)-acetophenone
3032	302	4'-(Proparygylamino)-2-(phenylsulfinyl)acetophenone
3033	302	3'-[4-(2,3-Methanoheptylamino)benzoyl]-2,4-pentanedione
3034	302	Methyl 3-[4-(allylamino)benzoyl]-propionate
3035	302	3-[4-(1-Pentadec-4-enylamino)benzoyl]-propionic acid

B e i s p i e l 3036: Herstellung von 4-[1-(2,3-Methanoheptyl)-amino]benzonitril

11,8 g 4-Aminobenzonitril und 16,3 g 1-Jod-2,3-methanoheptan werden in 100 ml Hexamethylphosphoramid gelöst und unter Stickstoff 22 h in einem auf 120 °C gehaltenen Ölbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt und 100 ml Wasser werden nach und nach zugesetzt. Das Gemisch wird dann in einem Eisbad gekühlt. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Niederschlag wird dann wiederholt mit Hexan gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Ether/Hexan wird 4-[1-(2,3-Methanoheptyl)amino]benzonitril in Form blaßgelber Kristalle erhalten.

B e i s p i e l 3037: Herstellung von 4-(Allylamino)-benzaldehyd

54 ml Diisobutylaluminiumhydrid (25 %ige Lösung in Toluol) werden unter Rühren zu einer Lösung von 12,1 g 4-(Allylamino)-benzonitril unter Stickstoff zugesetzt. Nach Beendigung der Zugabe wird die Lösung 1 h gerührt. Dann werden 50 ml einer Lösung von Methanol in Toluol (1 : 1) innerhalb 30 min zugesetzt und das Gemisch wird in 500 ml heftig gerührte eiskalte 50 %ige wässerige Schwefelsäure eingegossen. Das Gemisch wird filtriert und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässerige Lösung wird zweimal mit 100 ml Toluol extrahiert und die vereinigten

organischen Schichten werden mit wässerigem Natriumbicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, mit Kohle entfärbt filtriert und im Vakuum zu einem hellgelben kristallinen Feststoff eingedampft. Das Produkt wird aus Dichlormethan/Hexan umkristallisiert und führt zu farblosen Nadeln.

Tabelle LXXVII

Die nachfolgenden 4-(subst.-Amino)benzonitrile werden nach der Methode von Beispiel 3036 erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.-Amino)benzonitrile
3038	4-(Allylamino)benzonitrile
3039	4-(1-Octadec-9-enylamino)benzonitrile
3040	4-(1-Pentadec-4-enylamino)benzonitrile
3041	4-(1-Tetradec-4-enylamino)benzonitrile
3042	4-(1-Pentadeca-4,14-dienylamino)benzonitrile
3043	4-[1-(3,7,11-Trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)-amino]benzonitrile
3044	4-[1-(6-Decylhept-6-enyl)amino]benzonitrile
3045	4-[4-(2,3-Methancheptyl)amino]benzonitrile

Tabelle LXXVIII

Die folgenden 4-(subst.-Amino)benzaldehyde werden aus den entsprechenden Benzonitrilen gemäß Tabelle LXXVII nach der Methode von Beispiel 3037 erhalten.

Beispiel Nr.	4-(subst.-Amino)benzaldehyde
3046	4-(Allylamino)benzaldehyde
3047	4-(1-Octadec-9-enylamino)benzaldehyde
3048	4-(1-Pentadec-4-enylamino)benzaldehyde
3049	4-(1-Tetradec-4-enylamino)benzaldehyde
3050	4-(1-Pentadeca-4,14-dienylamino)benzaldehyde
3051	4-[1-(3,7,11-Trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)-amino]benzaldehyde

Fortsetzung der Tabelle LXXVIII:

3052	4-[1-(6-Decylhept-6-enyl)amino]benzaldehyde
3053	4-[4-(2,3-Methanoheptyl)amino]benzaldehyde

B e i s p i e l 3054: Herstellung von 2,3-Dihydroxypropyl-4-(allylamino)phenylacetat

Eine Lösung von 7,34 g 4-(Allylamino)phenylessigsäure, 4,80 g 25 %igem wässerigem NaOH und 12,6 g 3-Jod-1,2-propandiol in 50 ml Hexamethylphosphoramid wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 100 ml Ether verdünnt und 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser behandelt und mit Ether extrahiert. Die getrockneten Extrakte werden eingedampft und ergeben 2,3-Dihydroxypropyl-4-(allylamino)phenylacetat.

B e i s p i e l 3055: Herstellung von Methyl-4-(allylamino)-phenylacetat

Eine Lösung von 20,7 g 4-(Allylamino)phenylessigsäure in 25 ml Hexamethylphosphoramid wird zu einem gerührten Gemisch aus 0,800 g Natriumhydrid (57 %ig in Mineralöl) und 25 ml Hexamethylphosphoramid zugegeben. Die nach 1 h sich bildende Lösung wird mit 11,0 g Methyljodid behandelt und dann 18 h bei 25 °C gerührt. Durch Verdünnen mit Wasser und anschließendes Filtrieren wird ein weißer Feststoff erhalten, der aus Ethanol zum Methyl-4-(allylamino)phenylacetat kristallisiert wird.

B e i s p i e l 3056: Herstellung von 3-Hydroxypropyl-4-(allylamino)phenylacetat

Ein Gemisch aus 2,25 g Methyl-4-(allylamino)phenylacetat, 280 mg 1,3-Propandiol und 1,37 g p-Toluolsulfonsäure wird 18 h auf 180 °C erhitzt und dann zwischen Ether und 3 %iger wässeriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die Etherphase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft und ergibt 3-Hydroxypropyl-4-(allylamino)phenylacetat.

B e i s p i e l 3057: Herstellung von 2-Ethoxyethyl-4-(allylamino)phenylacetat

Eine Lösung von 11,8 g 4-(Allylamino)phenylessigsäure, 1,00 g 2-Ethoxyethanol und 5,35 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Toluol wird 48 h zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird mit weiteren 5,35 ml Bortrifluoridetherat behandelt und weitere 120 h zum Rückfluß erhitzt. Durch Verdünnen mit Wasser und Methylenchlorid und anschließendes Filtrieren wird 2-Ethoxyethyl-4-(allylamino)phenylacetat erhalten.

B e i s p i e l 3058: Herstellung von Methyl-4-(allylamino)hydrocinnamat

Eine Lösung von 50,5 g 4-(Allylamino)hydrozimtsäure und 34,4 ml Bortrifluoridetherat in 200 ml Methanol wird 44 h unter Rückfluß gerührt, abkühlen gelassen und in 1,20 l eiskalte, 5 %ige wässerige Natriumcarbonatlösung eingegossen. Der weiße Feststoff wird durch Filtrieren gewonnen und aus Benzol/Ethan zu Methyl-4-(allylamino)hydrocinnamat umkristallisiert.

B e i s p i e l 3059: Herstellung von 1-(Methoxycarbonyl)-propyl-4-(allylamino)hydrocinnamat

Zu einer Lösung von 10,0 g 4-(Allylamino)hydrocinnamoylchlorid-hydrochlorid in 200 ml Methylenchlorid wird tropfenweise eine Lösung von 3 g Methyl-2-hydroxybutyrat und 5 g Triethylamin in 100 ml Ether zugesetzt. Nach 17 h Rühren bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abgetrennt und mit mehreren Anteilen Ether gewaschen. Die Etherlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und zu 1-(Methoxycarbonyl)propyl-4-(allylamino)hydrocinnamat in Form eines weißen Feststoffes eingedampft.

B e i s p i e l 3060: Herstellung von 1-(Ethoxycarbonyl)-ethyl-4-(allylamino)-phenylacetat

Zu einem warmen Gemisch aus 7 g Natrium-4-(allylamino)-phenylacetat in 100 ml Ethanol werden 4,7 g Ethyl-2-tosyloxypropionat zugegeben. Nach 17 h Rückflußkochen wird die gekühlte Lösung mit einem gleichen Volumen Wasser verdünnt und der ge-

bildete Niederschlag wird abfiltriert. Nach Waschen mit kaltem Ethanol und Trocknen wird das Produkt aus Acetonitril zu 1-(Ethoxycarbonyl)ethyl-4-(allylamino)phenylacetat in Form farbloser Kristalle umkristallisiert.

B e i s p i e l 3061: Herstellung von 1-Carboxyethyl-4-(allylamino)phenylacetat

Ein 10,0 g 4-(Allylamino)phenylessigsäure, 3,3 g Milchsäure, 500 mg Toluolsulfonsäure und 500 ml Toluol enthaltender Kolben wird mit einem Soxhlet-Extraktor ausgerüstet, der mit aktivierten 4A-Linde Molekularsieben gefüllt ist. Die Lösung wird 24 h zum Rückfluß erhitzt, innerhalb welcher Zeit der Soxhlet-Extraktor zweimal mit frischen Molekularsieben gefüllt wird. Die heiße Lösung wird abfiltriert und abkühlen gelassen, worauf 1-Carboxyethyl-4-(allylamino)phenylacetat in Form weißlicher Kristalle ausfällt.

B e i s p i e l 3062: Herstellung von Diethyl-O-[4-(allylamino)phenylacetyl]tartrat

Ein Gemisch aus 4-[N-Trifluoracetyl-(allylamino)]phenylacetylchlorid und 1,2 g Triethylamin in 100 ml warmem Ether wird mit 2,5 g Diethyltartrat behandelt und 24 h zum Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird filtriert, der Rückstand wird mit heißem Ether gewaschen und die Lösung wird eingedampft. Nach Behandlung mit wässerig-methanolischem Kaliumcarbonat wird das Produkt durch Ansäuern ausgefällt, abfiltriert und getrocknet. Das Umkristallisieren aus Aceton ergibt Diethyl-O-[4-(allylamino)phenylacetyl]tartrat in Form eines weißen kristallinen Feststoffes.

B e i s p i e l 3063: Herstellung von O-[4-(Allylamino)-phenylacetyl]apfelsäure

Eine warme Lösung aus 4-[N-Carbobenzyloxy-(allylamino)-phenylacetylchlorid und 1,3 g Triethylamin in 100 ml Ether wird mit 2 g Apfelsäure behandelt. Es bildet sich sofort ein Niederschlag aus, doch wird das Gemisch 1 h lang am Rückfluß erhitzt und noch heiß filtriert. Der Feststoff wird wiederholt mit heißem Ether gewaschen, dann wird der Ether eingedampft und ergibt einen weißen Feststoff. Das Produkt wird in 100 ml THF

gelöst und über 600 mg 10 %igem Palladium-auf-Kohle bei etwa 0,4 bar hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme aufhört. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung wird eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäure umkristallisiert und ergibt O-[4-(Allylamino)phenylacetyl]apfelsäure.

B e i s p i e l 3064: Herstellung von 2-(Ethoxycarbonyl)-vinyl-4-(allylamino)phenylacetat

Zu einem Gemisch aus 4,3 g 1-[4-(N-tert.Butyloxycarbonyl-allylamino)phenylacetyl]imidazol und 50 ml 5 N NaOH werden 3 g Ethyl-2-formylacetat zugegeben. Die Lösung wird 24 h lang heftig gerührt. Die Phasen werden getrennt und die Chloroformlösung wird einmal mit 50 ml 1 N NaOH gewaschen. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand wird 30 min lang in 50 ml wasserfreier Trifluoressigsäure auf 40 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird wiederum abgedampft und das Öl wird aus Aceton zu hellgelben Kristallen von 2-(Ethoxycarbonyl)vinyl-4-(allylamino)phenylacetat kristallisiert.

Tabelle LXXIX

Die folgenden Ester werden nach den angegebenen Methoden aus den Carbonsäuren der Tabellen LXV, LXVI, LXVIII, LXX, LXXII und LXXIV oder den entsprechenden Derivaten hievon, die nach den Methoden der Beispiele 3009 bis 3013 erhältlich sind, hergestellt.

Beispiel Nr.	Methode gemäß Beispiel Nr.	Ester
3045	3054	2,3-Dihydroxypropyl 4-(allylamino) phenylacetate
3066	3054	2,3-Dihydroxypropyl 4-(1-octadec-9-enylamino)hydrocinnamate
3067	3054	2,3-Dihydroxypropyl 4-(1-pentadec-4-enylamino)cinnamate
3068	3054	2,3-Dihydroxypropyl 4-(1-pentadec-4,14-dienylamino)phenylpropiolate

Tabelle LXXIX (Fortsetzung)

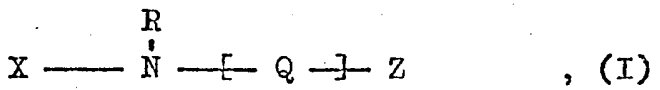
Beispiel No.	Methode des Beispiels	Ester
3069	3054	2,3-Dihydroxypropyl 4-[1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trienylamino]-butyrate
3070	3055	Methyl 4-[1-(6-decylhept-6-enyl)-amino]phenylacetate
3071	3055	Methyl 4-[4-(2,3,methanoheptyl)-amino]hydrocinnamate
3072	3055	Methyl 4-(1-pentadeca-4,14-dienyl-amino)cinnamate
3073	3055	Methyl 4-(1-octadec-9-enylamino)-phenylpropiolate
3074	3055	Methyl 4-[4-(allylamino)phenyl]-butyrate
3075	3056	2-Hydroxypropyl 4-(allylamino)-phenylacetate
3076	3056	4-Hydroxybutyl 4-[1-(6-decylhept-6-enyl)amino]hydrocinnamate
3077	3056	2-Hydroxypropyl 4-[1-(3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trienyl)amino]-cinnamate
3078	3056	3-Hydroxypropyl 4-[4-(2,3-methanoheptyl)amino)]phenylpropiolate
3079	3056	2-Hydroxyethyl 4-[1-(6-decylhept-6-enyl)amino]butyrate
3080	3057	2-Methoxyethyl 4-(propargylamino)-phenylacetate
3081	3057	2-Ethoxyethyl 4-(1-cyclopropylmethylamino)propiolate
3082	3058	Methyl 4-(allylamino)hydrocinnamate
3083	3058	Methyl 4-(3-cyclopropylpropylamino)cinnamate
3084	3059	1-Methoxycarbonylpropyl 4-(1-pentadec-4,14-dienylamino)hydrocinnamate

Tabelle LXXIX (Fortsetzung)

Beispiel No.	Methode des Beispiels	Ester
3085	3059	1-Ethoxycarbonylpropyl 4-[1-(6-decylhept-6-enyl)amino]phenylpropiolate
3086	3060	1-Ethoxycarbonylethyl 4-(1-pentadec-4-enylamino)phenylpropiolate
3087	3061	1-Carboxyethyl 4-(1-octadec-9-enylamino)phenylacetate
3088	3061	1-Carboxyethyl 4-[2-(2-methylcyclopropylethylamino]cinnamate
3089	3061	1-Carboxybutyl 4-(allylamino)phenylpropiolate
3090	3061	1-Carboxyethyl 4-[4-(1-pentadec-4-enylamino)phenyl]butyrate
3091	3062	O-[4-(1-pentadec-4,14-dienylamino)-phenylacetyl]tartrate
3092	3063	O-[4-(Allylamino)benzoyl]malic acid
3093	3063	O-[4-(4-cyclopropylmethylbenzoyl]-malic acid
3094	3064	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-(but-2-enylamino)hydrocinnamate
3095	3064	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-(allylamino)cinnamate
3096	3064	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-(tetradec-4-amino)propiolate
3097	3064	2-(Ethoxycarbonyl)vinyl 4-[4-(1-octadec-9-enylamino)butyrate

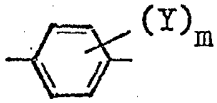
Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten Aminobenzoesäuren und deren Derivaten der allgemeinen Formel



, (I)

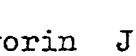
worin

Q für  steht, wobei

Y Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Nitro, Acyloxy oder Halogen bedeutet und m eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 4 darstellt, oder einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylring symbolisiert, der 1 oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatome enthält, und der gegebenenfalls durch ein Fluoratom substituiert sein kann;

R stellt Wasserstoff oder eine in vivo in Wasserstoff umwandelbare Gruppe dar,

Z bedeutet

a)  , worin J Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkoxy-niederalkyloxy, Di-niederalkylamino-niederalkoxy, Wasserstoff, Niederalkyl, (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkoxy, (Mono- oder Polycarboxy)niederalkoxy, (Mono- oder Polycarboxy)-hydroxyniederalkoxy, Allyloxy, 2,3-Epoxypropoxy, substituiertes oder unsubstituiertes (Phenoxy, Benzyloxy oder 3-Pyridyloxy), Pyridylmethoxy, Tetrahydropyranyloxy, *(Mono- oder Polycarboxy)niederalkylamino, (Mono- oder Polycarboalkoxy)niederalkylamino, Allylamino, Propargylamino, 2-Sulfoethylamino (substituiertes oder unsubstituiertes Aroyl)amino, Niederalkanoylamino, Niederalkansulfonylamino, (substituiertes oder unsubstituiertes Aren)sulfonylamino, Niederalkanoylhydrazino, Hydroxylamino, Polymethylenimino, (4-Carboxy- oder 4-Carbethoxy)-thiazolidino oder Niederalkyl, das ein oder mehrere Carboxy-, Carboniederalkoxy-, Carbamoyl-, Acyl-, Sulfinyl- oder

*(Mono- oder Polyhydroxy)niederalkylamino,

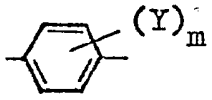
Sulfonylreste enthält, symbolisiert oder

b) $-B-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OK$, worin B für eine gesättigte oder ungesätti te Niederalkylengruppe steht und K Wasserstoff, Niederalk Niederalkoxyethyl, Di-niederalkylaminoethyl, (Mono- oder Pol hydroxy)niederalkyl, (Mono- oder Polycarboxy)niederalkyl, (M no- oder Polycarboxy)hydroxylniederalkyl, Allyl, 2,3-Epoxy- propyl, substituiertes oder unsubstituiertes (Phenyl, Benzyl oder 3-Pyridyl) oder Pyridylmethyl oder Tetrahydropyranyl bed

und

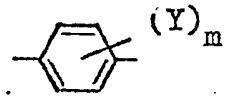
worin Q, Y, m und X wie folgt definiert sind:

Formel I-A)

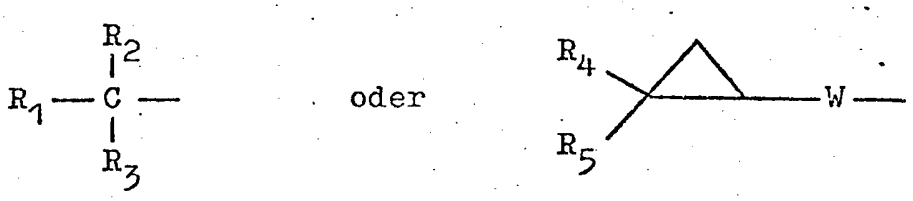
Q bedeutet  ; m steht für 0,

X symbolisiert S_a-T_a- , worin S_a C_3-C_{16}-Cycloalkyl oder C_4-C_{17}-Cycloalkenyl darstellt und entweder unsubstituiert oder durch wenigstens einen C_1-C_{13}-Alkyl-, C_4-C_8-Cycloalkyl-, cahydronaphthyl-, Methylen-, Ethyliden- oder Isopropylidenrest substituiert ist; T_a steht für eine Bindung oder einen zweiwertigen Rest aus der Gruppe unverzweigtes oder verzweigtes C_1-C_{13}-Alkylen oder -Alkenylen und ist entweder unsubstituier oder durch wenigstens eine C_1-C_4-Alkylgruppe substituiert mit der Maßgabe, daß die Gesamtzahl der C-Atome in den Resten S_a und T_a 20 nicht überschreiten soll und mit der weiteren Maßgabe, daß, falls T_a nicht eine Bindung darstellt, S_a weder ein unsubstituiertes Cyclopropyl noch ein Cyclopropyl, das mit wenigstens einer C_1-C_{13}-Alkylgruppe substituiert ist, bedeutet;

Formel I-B)

Q bedeutet  ; m ist Null,

X steht für S_b-, worin S_b eine verzweigte oder unverzweigte mono- oder polyungesättigte oder cyclopropylierte C_3-C_{22}-Alkylgruppe ist und durch die Formel



repräsentiert werden kann, worin R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder eine gesättigte oder ungesättigte C_1-C_9-Alkylgruppe bedeuten; R_1 bedeutet in

Formel I-B_a) eine C_2-C_{21}-E- oder -Z-Alkenylgruppe, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Niederalkylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_b) eine C_2-C_{20}-Alkinylgruppe, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_c) eine C_4-C_{20}-Alkylgruppe, die wenigstens 2 nicht-kumulative Doppelbindungen enthält, wobei die Gruppe unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_d) eine C_3-C_{12}-Allenylgruppe, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert ist;

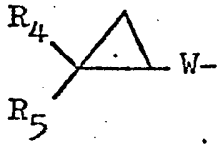
Formel I-B_e) eine Vinyl- oder C_3-C_8-E- oder -Z-Alkenylgruppe, wobei diese Vinyl- oder Alkenylgruppe unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist und wobei in dieser Formel I-B_e R_2 eine Vinyl- oder C_3-C_8-E- oder -Z-Alkenylgruppe darstellt, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_f) eine Allyl- oder C_4-C_8-E- oder -Z-Alkenylgruppe, wobei diese Allyl- oder Alkenylgruppe durch wenigstens eine Exo-(methylen-, ethyliden- oder isopropyliden)gruppe substituiert ist und entweder im übrigen unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist;

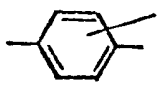
Formel I-B_g) eine Vinyl- oder C_3-C_8-E- oder -Z-Alkenylgruppe, die zwischen dem Stickstoff und der Doppelbindung durch wenigstens eine Niederalkenylgruppe substituiert ist, wobei diese Vinyl- oder Alkenylgruppe entweder im übrigen unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_h) eine Vinyl- oder C_3-C_8-E- oder -Z-Alkenyl gruppe, wobei diese Vinyl- oder Alkenylgruppe unsubstituiert oder durch wenigstens ein Methyl substituiert ist und in diesem Falle bedeutet R_2 eine C_2-C_9-Alkinylgruppe, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist;

Formel I-B_i) eine C_4-C_{20}-Alkylgruppe, die wenigstens eine C-C-Doppelbindung und wenigstens eine C-C-Dreifachbindung enthält, wobei diese Gruppe unsubstituiert oder durch wenigstens eine Niederalkylgruppe substituiert ist, oder worin S_b

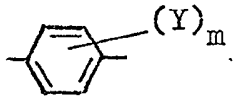
Formel I-B_j) eine Gruppe der allgemeinen Formel  ist, worin R_4 Wasserstoff oder eine C_1-C_{15}-Alkylgruppe bedeutet, die unsubstituiert oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist, R_5 für Wasserstoff oder Methyl steht und W eine Bindung oder eine C_1-C_{15}- verzweigte oder unverzweigte Alkylengruppe bedeutet, die unsubstituiert ist oder durch wenigstens eine Methylgruppe substituiert ist;

Formel I-C)

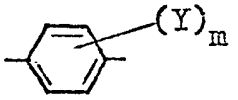
Q bedeutet  ; m steht für Null,

X symbolisiert S_c-T_c- , worin S_c Mercapto, Niederalkylthio, Aralkylthio, Arylthio, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Aralkylsulfinyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylamino, Acylamino, Niederalkylsulfonylamino Arylsulfonylamino, Azido, Oxo, Oximino, Chlor, Brom oder Jod bedeutet, wobei der Substituent S_c q C-Atome enthalten kann wobei q eine ganze Zahl von Null bis 8 einschließlich bedeutet, T_c eine unverzweigte oder verzweigte Alkylengruppe darstellt, die gegebenenfalls gesättigt oder (mono- oder poly)-ungesättigt ist und gegebenenfalls eine Cycloalkylgruppe enthä

die durch die Formel $C_nH_{2n(n-p)}$ repräsentiert ist, in der n eine ganze Zahl von 7 bis einschließlich 18 und p eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 5 bedeutet, wobei beide in solcher Weise ausgewählt werden, daß die Summe von n und q mehr als 6 aber weniger als 19 beträgt, mit der Maßgabe, daß, falls S_c Halogen bedeutet, T_c eine gesättigte Alkylengruppe bedeuten muß; J nicht Niederalkyl sein kann, das eine oder mehrere Carboxy-, Carboniederalkoxy-, Carbamoyl-, Acyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppen trägt, und Z nicht für -B-C-OK stehen kann
O

Formel I-D)
Q bedeutet  ; m ist Null,

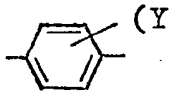
X steht für S_d-T_d, worin S_d substituiertes oder unsubstituiertes Aryl oder Heteroaryl bedeutet, T_d eine gesättigte oder ungesättigte Alkylengruppe mit 1 bis 18 C-Atomen darstellt, die verzweigt oder unverzweigt sein kann, derart, daß die Gesamtzahl von C-Atomen in den Resten S_d und T_d 24 nicht überschreiten soll, mit der Maßgabe, daß J nicht Hydroxyl, Niederalkoxy, Niederalkoxy-niederalkyloxy, Di-niederalkylamino-niederalkoxy oder substituiertes oder unsubstituiertes Benzyloxy sein kann;

Formel I-E) Q bedeutet  ; m steht für

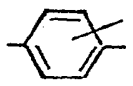
1 bis einschließlich 4, X symbolisiert einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 7 bis 19 C-Atomen, die verzweigt oder unverzweigt sein können, und die einen oder mehrere Reste aus der Gruppe gesättigtes oder ungesättigtes Cycloalkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl und substituiertes oder unsubstituiertes Heteroaryl enthalten können, Y steht für Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Nitro, Acyloxy oder Halogen;

Formel I-F) Q stellt einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylring dar, der ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatome enthält und gegebenenfalls unsubstituiert oder mit 1 Fluoratom substituiert ist, X steht für S_f-T_f- , worin S_f aus der Gruppe Wasserstoff, C_3-C_8-Cycloalkyl und substituiertes oder unsubstituiertes Aryl ausgewählt ist, T_f einen zweiwertigen Rest aus der Gruppe verzweigtes oder unverzweigtes

C_6-C_{19}-Alkylen, -Alkenylen und -Alkinylen bedeutet;

Formel I-G) Q bedeutet  ; m steht für Nul

X ist S_g-T_g- , worin S_g Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Aryl oxycarbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, Carbamyl, Mono- oder Di-niederalkylcarbamyl, Cyano, Sulfo, Monoalkyl- oder Monoaryl-sulfamyl bedeutet, T_g eine unverzweigte oder verzweigte Alky gruppe ist, die gegebenenfalls gesättigt oder mono- oder poly ungesättigt ist und gegebenenfalls eine Cycloalkylgruppe ent hält, die durch die Formel $C_rH_{2(r-p)}$ repräsentiert wird, wo bei r eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 18 bedeutet und p eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 5 mit der Maßgabe, daß, falls S_g eine Carbamyl-, Cyano- oder Sulfo gruppe bedeutet, S_g und das Stickstoffatom in Formel I nicht an das gleiche C-Atom der Gruppe T_g gebunden sein können, is

Formel I-H)
Q bedeutet  ; m steht für Null,

X ist ein gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoff-rest mit 7 bis 19 C-Atomen, die verzweigt oder unverzweigt sein können und die eine gesättigte oder ungesättigte Cyclo-alkylgruppe enthalten können, wobei dieser Rest ein oder mehr perfluorierte ($-CF_2-$ oder $-CF_3$) C-Atome, ausgenommen das C-Ai das benachbart zum Stickstoffatom steht, enthält,

und den pharmakologisch verwendbaren Säureadditionssalze und kationischen Salzen davon,

dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel

D - E ,

worin D die oben für X angegebene Bedeutung hat oder ei in X überführbare Gruppe symbolisiert,

E für Halogen, Alkansulfonyloxy, Arensulfonyloxy, Tr fluormethansulfonyloxy oder $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-G$

steht, worin G Wasserstoff, Halogen, Acyloxy, 1-Imidazolyl, einen aktivierten Esterrest oder eine Kohlenwasserstoffgrupp

mit der Maßgabe bedeutet, daß, falls G eine Kohlenwasserstoffgruppe darstellt, die Reste D und G zusätzlich direkt so gebunden sein können, daß $D-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-G$ ein cyclisches Keton bildet, und mit der weiteren Maßgabe, daß $D-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-G$ das Kohlenstoffskelett eines gewünschten X enthält, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

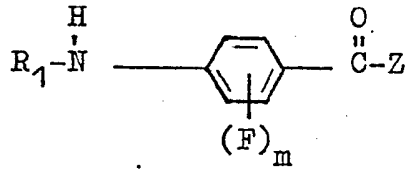
$$L \text{——}[\text{—} Q \text{—}]\text{—— } M \qquad \text{(II)}$$

umgesetzt wird, worin Q die oben angegebene Bedeutung hat, L für -NHR, -NHV, -NXR oder -NXV oder eine Gruppe steht, die in situ in diese umwandelbar ist, worin X und R die oben angegebene Bedeutung haben und V eine Aminschutzgruppe, wie Benzyl, Trifluoracetyl, Carbo-tert.butoxy, Carbobenzyloxy, Trialkylsilyl und dgl. symbolisiert;
M hat die oben für Z angegebene Bedeutung oder symbolisiert eine Gruppe, die in Z umwandelbar ist, mit der Maßgabe, daß, falls E ein Bromatom ist, das an ein gesättigtes C-Atom gebunden ist, und L für $-NH_2$ steht, E und L vertauscht sein können, mit der weiteren Maßgabe, daß, falls L für -NXR oder -NXV steht, M Wasserstoff bedeutet und man die Verbindung (II) in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie einer Lewis-Säure, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$J'-K'$$

umsetzt, worin J' eine geeignete austretende Gruppe, wie Halogen, Sulfonyloxy und dgl., ist, und K' für Z oder eine Gruppe steht, die in Z umwandelbar ist, und daß man erforderlichenfalls entweder vor oder nach ihrer Bildung eine Amidcarbonyl- oder eine Imino-C=N-Gruppe unter Bildung der -NX-Gruppe reduziert und in irgendeiner Reihenfolge oder zu irgendeinem Zeitpunkt vor oder nach der Umsetzung der Verbindung (II) mit der Verbindung J'-K' oder D-E die Schutzgruppe V einführt oder entfernt, oder eine spezielle M-Gruppe oder X- in irgendeine andere M-Gruppe oder X- umwandelt und/oder die pharmazeutisch verwendbaren Säureadditions- oder kationischen Salze davon bildet.

2. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von 4-(monosubst. Amino)fluorphenylverbindungen der allgemeinen Formel



, (Ia)

worin R_1 eine unverzweigte oder verzweigte Alkylkette, die gegebenenfalls mono- oder polyungesättigt ist, und gegebenenfalls gesättigte oder ungesättigte Cycloalkyl- und/oder substituierte oder unsubstituierte Aryl- oder Heteroarylgruppen aufweist, mit der Formel

$$C_nH_{2n-(2p-1)}$$

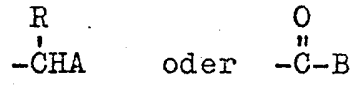
bedeutet, worin n eine ganze Zahl von 7 bis einschließlich 19 und p eine ganze Zahl bis 6 symbolisiert, m für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 steht, und Z Wasserstoff, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkoxyalkoxy, Di—niederalkylaminoalkoxy, (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkoxy, Allyloxy, 2,3-Epoxypropoxy, (subst. oder unsubst.)Benzoxy, (subst. oder unsubst.)Phenoxy und 3-Pyridyloxy, Pyridylmethoxy, (Mono- oder Polycarboxy)niederalkoxy, (Mono- oder Polcarboalkoxy)niederalkoxy, Tetrahydropyranyloxy, (Mono- oder Polyhydroxy)alkylamino, Allylamino, Propargylamino, 2-Sulfoethylamino, (Mono- oder Polycarboxyl)niederalkylamino, (Mono- oder Polycarboalkoxy)niederalkylamino, Niederalkanoylamino, (subst. oder unsubst.)Aroylamino, Niederalkansulfonylamino, (subst. oder unsubst.)Arensulfonylamino, Niederalkanoylhydrazino, Hydroxylamino, Polymethylenimino, 4-Carboethoxy- oder 4-Carboxythiazolidino, Niederalkyl, enthaltend eine oder mehrere Carboxy-, Carboalkoxy-, Carbamoyl-, Acyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppen, darstellt, und worin $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Z$ durch

Carboxyniederalkyl, Carboxyniederalkenyl, Carboxyniederalkinyl Carboalkoxyniederalkyl, Carboalkoxyniederalkenyl oder Carboalkoxyniederalkinyl ersetzt sein kann,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

$$C_{n-1}H_{2(n-1)+1}-M \quad , \quad (II)$$

2 DE 1979-7902

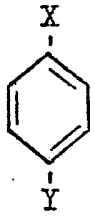
worin n die oben angegebene Bedeutung hat und M für



steht, wobei A Halogen, Alkansulfonyloxy oder Arensulfonyloxy ist und B für Halogen, Acyloxy, 1-Imidazolyl, einen aktivierten Esterrest, Wasserstoff oder R steht, worin R eine Alkylgruppe der Formel

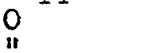
$$C_qH_{q+1}$$

darstellt, worin q eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 ist, derart, daß die Summe von n + q 18 nicht überschreitet, mit einer Verbindung der Formel



, (III)

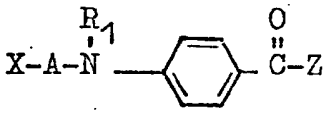
worin X R_2HN- oder H_2N- bzw. eine in situ in diese Gruppen umwandelbare Gruppe darstellt, und

Y für  steht, oder einen Precursor dafür aus der Methyl, Hydroxymethyl, Dialkoxymethyl, Cyano oder Tralkoxymethyl umfassenden Gruppe, mit der Maßgabe umsetzt, daß, falls A Brom bedeutet und X für $-NH_2$ steht, A und X vertauscht sein können, und mit der zweiten Maßgabe, daß X durch

ersetzt werden kann, falls Y durch Wasserstoff ersetzt ist, in welchem Falle die Verbindung III in die Verbindung I nicht durch Umsetzung mit der Verbindung II, sondern mit einem Alkylhalogenid oder einer Carbonsäure, einem Säurehalogenid oder -anhydrid umgesetzt wird, und daß man erforderlichenfalls nach der Umsetzung der Verbindung II mit der Verbindung III das Produkt in die gewünschte Verbindung I durch Oxidation und/oder Reduktion von entsprechenden funktionellen Gruppen in dem Produkt umwandelt, oder in beliebiger Reihenfolge oder zu irgendeinem

gewünschten Zeitpunkt vor oder nach der Umsetzung der Verbindu II mit der Verbindung III irgendeine der Gruppen R_1 oder $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Z$ in irgendeine andere der definierten Gruppe oder Gruppen R_1 bzw. $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Z$ überführt, oder daß man die Verbindung I in die entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren, nichttoxischen Säureadditions- oder kationischen Salze davon umwandelt.

3. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (Ia)

worin

X Mercapto, Niederalkylthio, Aralkylthio, Arylthio, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Aralkylsulfinyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylamino, Acylamino, Niederalkylsulfonylamino, Arylsulfonylamino, Azido, Oxo, Oximino, Chlor, Brom oder Jod bedeutet,

worin der Substituent X q C-Atome enthalten kann und q eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 8 ist,

A eine unverzweigte oder verzweigte Alkylengruppe, die gegebenenfalls gesättigt oder (mono- oder poly)ungesättigt sein kann, und gegebenenfalls eine Cycloalkylgruppe enthält, diedurch die Formel

$$C_nH_{2(n-p)}$$

repräsentiert wird, wobei n eine ganze Zahl von 7 bis einschließlich 18 ist und p eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 5 symbolisiert, wobei beide derart ausgewählt werden, daß die Summe von n und q mehr als 6, jedoch weniger als 19 beträgt, mit der Maßgabe, daß, falls X Halogen bedeutet, A eine gesättigte Alkylengruppe sein muß, darstellt und worin

Z für Wasserstoff, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkoxy-

niederalkoxy, Diniederalkylaminoniederalkoxy, (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkoxy, Allyloxy, 2,3-Epoxypropoxy, subst.- oder unsubst.(Benzyloxy , Phenoxy oder Pyridylmethoxy),3-Pyridyloxy, Mono- oder Polycarboxy(niederalkoxy oder -hydroxyniederalkoxy), Tetrahydropyranyloxy, (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkylamino, Allylamino, Propargylamino, 2-Sulfoethylamino, (Mono- oder Polycarboxy)niederalkylamino, Niederalkanoylamino, (subst.- oder unsubst.-Aroylamino, Niederalkansulfonylamino, (subst. oder unsubst. Aren)sulfonylamino, Niederalkanoylhydrazino, Hydroxylamino, Polymethylenimino oder 4-Carboethoxy- bzw. 4-Carboxythiazolidino darstellt, worin

R_1 Wasserstoff oder eine in vivo in diesen umwandelbaren Rest, wie insbesondere Methyl, Ethyl, Carboxymethyl, Acetyl, Trifluoracetyl, Succinyl, 1-(Natriumsulfo)niederalkyl, 1-(Natriumsulfo)polyhydroxyalkyl oder 1,3-Bis(natriumsulfo)aralkyl bedeutet, und der pharmazeutisch verwendbaren, nichttoxischen Säureadditions- und kationischen Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

$$X\text{-}[C_{n-1}H_{2(n-p)-2}]\text{-}M \quad , \quad \text{(IIa)}$$

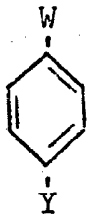
worin X und n die oben angegebene Bedeutung haben und M für

$$\text{-}\overset{R}{\overset{|}{C}}HK \qquad \text{oder} \qquad \text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}B$$

steht, worin K Halogen, Alkansulfonyloxy oder Arensulfonyloxy ist und B Halogen, Acyloxy, 1-Imidazolyl, einen aktivierten Esterrest, Wasserstoff oder R darstellt, wobei R eine Alkylgruppe der Formel

$$C_mH_{m+1}$$

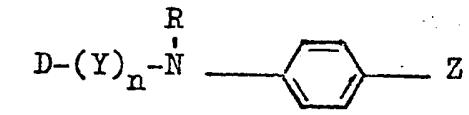
ist, in der m eine positive Zahl von 1 bis einschließlich 4 darstellt, derart, daß die Summe von m + n 18 nicht überschreitet, mit einer Verbindung der Formel



, (IIIa)

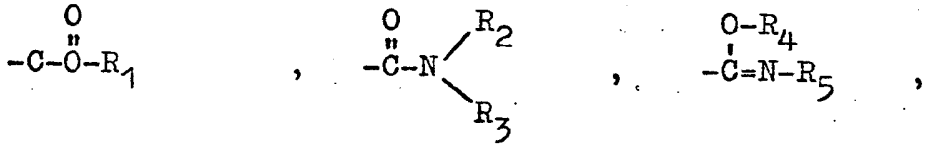
worin W $-\overset{R_1}{\underset{|}{N}}H-$, $-NH_2$ oder eine in situ in einen solchen Rest umwandelbare Gruppe darstellt und Y für $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Z$ oder einen Precursor dafür aus der Methyl, Hydroxymethyl, Dialkoxymethyl, Cyano und Trialkoxymethyl umfassenden Gruppe mit der Maßgabe bedeutet, daß, falls K Brom und W $-NH_2$ ist, K und W vertauscht sein können, umsetzt und daß man erforderlichenfalls nach der Umsetzung der Verbindung (IIa) mit der Verbindung (IIIa) das Produkt der gewünschten Verbindung (Ia) durch Oxidation und/oder Reduktion der entsprechenden funktionellen Gruppen in dem Produkt umwandelt oder in beliebiger Reihenfolg und zu beliebiger Zeit vor, oder nach der Umsetzung der Verbindung (IIa) mit der Verbindung (IIIa) irgendeine der Gruppen X, A, R_1 oder $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Z$ in irgendeine andere definierte Gruppe oder Gruppen X, A, R_1 bzw. $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Z$ umwandelt, oder die Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) in das entsprechende pharmazeutisch annehmbare, nichttoxische Säureadditions- oder metallische kationische Salz davon umwandelt.

4. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel



, (Ib)

worin Z einen Rest der Formeln



bedeutet, worin R Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, Niederalkoxyniederalkyl, (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkyl, Allyl, 2,3-Epoxypropyl, subst.- oder unsubst.(Phenyl, Benzyl oder 3-Pyridyl), Pyridylmethyl, Mono- oder Polycarboxy(niederalkyl oder Hydroxyniederalkyl) oder Tetrahydropyranyl bedeutet,

R_2 für Wasserstoff, Carboxyniederalkyl, Carboalkoxyniederalkyl Niederalkanoyl, Niederalkansulfonyl, Benzolsulfonyl, Natriumsulfoniederalkyl, Sulfoniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl oder Phenylniederalkyl steht,

R_3 Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Halogenniederalkoxy, Phenyl, Carboxyphenyl, Chlorphenyl, Natriumsulfophenyl, 3-Pyridyl, Pyridylniederalkyl, (Mono- und Polyhydroxy)niederalkyl, Niederalkoxyniederalkyl, Di(niederalkyl)aminoniederalkyl, Piperidinoniederalkyl, Pyrrolidinoniederalkyl, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkansulfonylamino, N-Piperidyl, Benzolsulfonylamino, p-Toluolsulfonylamino oder 4-Niederalkylpiperazino symbolisiert oder

R_2 und R_3 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Hexamethylenimino, Niederalkylpiperidino, 4-Niederalkyl-1-piperazino, 4-Phenylpiperazino, 3-Pyrrolinyl, Δ^3-Piperidino, 4-(Carboethoxy- oder Carboxy)-3-thiazolidinyl oder 4-(Carboethoxy)-3-oxazolidinyl bedeuten,

R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Polyhydroxyniederalkyl, Carboxyniederalkyl, Sulfoniederalkyl, Natriumsulfoniederalkyl oder zusammengenommen, Niederalkylen darstellen,

R Wasserstoff oder eine in vivo in diesen umwandelbare Gruppe, wie Methyl, Carboxymethyl, Acetyl, Succinyl, 1-(Natriumsulfo)niederalkyl, 1-(Natriumsulfo)polyhydroxyalkyl oder 1,3-Bis-(natriumsulfo)aralkyl ist,

n Null oder 1 darstellt,

Y einen zweiwertigen Rest aus der unverzweigtes oder verzweigtes C_1-C_{13}-Alkylen oder -Alkenylen umfassenden Gruppe symbolisiert und entweder unsubstituiert ist oder durch wenigstens eine C_1-C_4-Alkylgruppe substituiert ist, und

D C_3-C_{16}-Cycloalkyl oder C_4-C_{17}-Cycloalkenyl ist und entweder unsubstituiert oder durch wenigstens eine C_1-C_{13}-Alkyl, C_4-C_8-Cycloalkyl-, Decahydronaphthalyl-, Methylen-, Ethyliden- oder Isopropyliden-Gruppe substituiert ist, mit der Maßgabe, daß die Gesamtzahl der C-Atome in den Resten D und Y 20 nicht überschreiten soll, und mit der weiteren Maßgabe, daß, falls n für 1 steht, D nicht ein unsubstituiertes Cyclopropyl ist noch ein Cyclopropyl, das durch wenigstens einen C_1-C_{13}-Alkylrest substituiert ist,

und der pharmazeutisch verwendbaren, nichttoxischen Säureadditions- und kationischen Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

$$D\text{-}(Y)_n\text{-}M \qquad , \quad (IIb)$$

worin M für A oder $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}B$ steht und A Halogen, Alkansulfonyloxy oder Arensulfonyloxy darstellt und B Halogen, Acyloxy, 1-Imidazolyl, einen aktivierten Esterrest, Wasserstoff oder eine Alkylgruppe der Formel

$$C_qH_{2q+1}$$

bedeutet, worin q eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 ist, die derart ausgewählt ist, daß die Gesamtzahl der C-Atome in den Resten D, Y und C_qH_{2q+1} 20 nicht überschreitet, mit

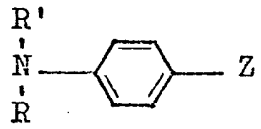
einer Verbindung der Formel

, (IIIb)

worin X für $H\text{-}\overset{R}{\underset{|}{N}}\text{-}$ oder $-NH_2$ oder eine Gruppe steht, die in situ in diese Reste umwandelbar ist, und worin W für Z steht, oder einen Precursor dafür aus der Methyl, Hydroxymethyl, Cyano oder Trialkyloxymethyl umfassenden Gruppe, mit der Maßgabe, daß, falls A Brom ist und X für $-NH_2$ steht, A und X vertauscht sein können, und daß man erforderlichenfalls nach der Reaktion der Verbindung (IIb) mit der Verbindung (IIIb) das Produkt in die gewünschte Verbindung (Ib) durch Oxidation und/oder Reduktion entsprechender funktioneller Gruppen in dem Produkt umwandelt, oder in irgendeiner Reihenfolge und zu irgendeinem gewünschten Zeitpunkt vor oder nach der Umwandlung irgendeiner Gruppe oder irgendeiner der Gruppen D, W, R oder Z in irgendeine andere definierte Gruppe oder irgendwelche Gruppen D, W, R bzw. Z umwandelt, oder die Verbindung (Ib) in die entsprechenden pharmazeutisch verwendbaren, nichttoxischen Säureadditions- oder kationischen Salze davon

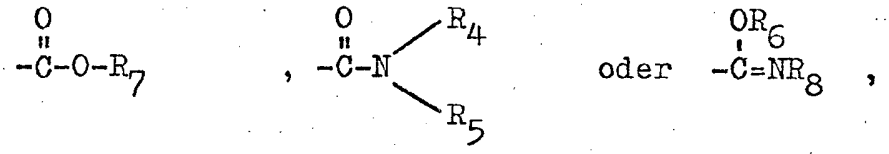
nach Punkt 1

5. Verfahren zur Herstellung von neuen Aminobenzoesäurederivaten, die in 4-Stellung ungesättigte oder cyclopropylierte 4-Alkylaminobenzoesäuren und deren Derivate sind und die durch die folgende Strukturformel repräsentiert werden können:



, (Ic)

worin R' eine verzweigte oder unverzweigte mono- oder polyungesättigte oder cyclopropylierte C_3-C_{22}-Alkylgruppe ist, Z einen Rest der Formeln



repräsentiert, worin R_7 Wasserstoff, Niederalkyl, das unsubstituiert ist oder durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert ist: Hydroxy; Carboxyl, Carboniederalkoxy, Carboxamido, N,N-Diniederalkylcarboxamido, Cyano, Diniederalkylamino, oder eine Piperazino- oder eine Polymethylenimino-(Ringgröße 5 bis 8)-Gruppe, eine Benzylgruppe, die unsubstituiert ist oder durch wenigstens ein Halogenatom oder eine Carboxygruppe substituiert ist, einen Phenylrest, der unsubstituiert ist oder durch wenigstens ein Halogenatom, eine Carboxyl-, Carboniederalkoxy-, Niederalkyl-, Carboxamido-, Niederalkoxy- oder Cyanogruppe unsubstituiert ist, oder eine 3-Pyridylgruppe bedeutet, die substituiert oder durch Niederalkyl, Halogen, Cyano, Carboxyl, Carboniederalkoxy, Niederalkoxy oder Hydroxy substituiert ist,

R_4 für Wasserstoff, Niederalkyl, Carboxyniederalkyl, Carboalkoxyniederalkyl, Niederalkanoyl, Niederalkansulfonyl, Arylsulfonyl, Natriumsulfoniederalkyl, Sulfoniederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Phenylniederalkyl oder ω-Hydroxyniederalkyl steht,

R_5 Wasserstoff, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Halogenniederalkyl, Phenyl, Carboxyphenyl, Chlorphenyl, Natriumsulfophenyl, Pyridyl, Pyridylniederalkyl, (Mono- und Polyhydroxy)-

niederalkyl, ω-Niederalkoxyniederalkyl, ω-Di(niederalkyl)-aminoniederalkyl, ω-Piperidinoniederalkyl, ω-Pyrrolidino-hydroxyniederalkyl, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkansulfonylamino, N-Piperidyl, Arylsulfonylamino oder 4-Niederalkyl-1-piperazino bedeutet oder

R_4 und R_5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Hexamethylenimino, 4-(Niederalkyl)piperidino, 4-Niederalkyl-1-piperazino, 4-Phenylpiperazino, 3-Pyrrolinyl, Δ^3-Piperidino, 4-(Carboethoxy- oder Carboxy)-3-thiazolidinyl oder 4-(Carboethoxy)-3-oxazolidinyl darstellen,

R_6 und R_8 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe Niederalkyl (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkyl, Carboxyniederalkyl, Natriumsulfoniederalkyl, Sulfoniederalkyl und, wenn zusammengenommen, Niederalkylen bedeuten,

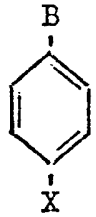
R Wasserstoff oder eine in diesen in vivo umwandelbare Gruppe, wie Methyl, Carboxymethyl, Acetyl, Succinyl, 1-(Natriumsulfo)niederalkyl, 1-(Natriumsulfo)polyhydroxyalkyl und ω-Ar-[1,3-bis-(natriumsulfo)]niederalkyl, darstellt,
und die pharmazeutisch verwendbaren, nichttoxischen Säureadditions- und kationischen Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

A - M , (IIc)

worin A = R' ist und die oben angegebene Bedeutung hat oder

$R''-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$ bedeutet, worin R" eine verzweigte oder unverzweigte mono- oder polyungesättigte oder cyclopropylierte C_2-C_{21}-Alkylgruppe darstellt und

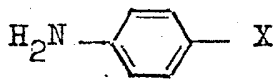
M für Halogen, (Alkyl- oder Aryl-)sulfonyloxy und, ausgenommen, daß A = R' ist, auch Acyloxy, 1-Imidazolyl, einen aktivierten Esterrest oder Wasserstoff bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



(IIIc)

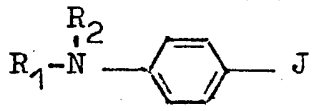
umsetzt, worin R
B für -HN oder NH_2 steht oder eine Gruppe, die in situ in diese Reste umwandelbar ist, und

X für Z steht oder einen Precursor dafür aus der Methyl, Hydroxymethyl, Cyano und Trialkoxymethyl umfassenden Gruppe darstellt mit der Maßgabe, daß, falls (IIc) für R'Br steht und (IIIc)



bedeutet, das Brom in (IIc) und die Aminogruppe in (IIIc) vertauscht sein können, und erforderlichenfalls nach der Umsetzung von (IIc) mit (IIIc) das Produkt zur gewünschten Verbindung (Ic) durch Oxidation und/oder Reduktion der entsprechenden funktionellen Gruppen in diesem Produkt umwandelt oder in irgendeiner Reihenfolge und zu irgendeinem gewünschten Zeitpunkt vor oder nach der Umsetzung von (IIc) mit (IIIc) irgendeine Gruppe oder Gruppen R, R', R" oder Z zu irgendeiner anderen definierten Gruppe oder Gruppen R, R', R" bzw. Z umwandelt oder die Verbindung (Ic) in die entsprechenden pharmazeutisch verwendbaren, nichttoxischen Säureadditions- oder kationischen Salze davon umwandelt.

6. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (Id)

worin

R_1 ein gesättigter oder ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 7 bis 19 C-Atomen ist, der verzweigt oder unverzweigt sein kann und der eine gesättigte oder ungesättigte Cycloalkylgruppe enthalten kann, wobei der Rest eine oder mehrere perfluorierte ($-CF_2-$ oder CF_3)C-Atome, ausgenommen den Kohlenstoff, der zum Stickstoff benachbart ist, enthält,

R_2 Wasserstoff oder eine in Wasserstoff umwandelbare Gruppe, wie Methyl, Carboxymethyl, Acetyl, Succinyl, 1-(Natriumsulfo)-niederalkyl, 1-(Natriumsulfo)polyhydroxyalkyl oder 3-Aryl-1,3-

bis(natriumsulfo)alkyl bedeutet und

a) J für $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Z$ steht,

wobei Z Wasserstoff, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy, Diniederalkylaminoniederalkoxy, (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkoxy, Allyloxy, 2,3-Epoxypropoxy, subst. oder unsubst. Benzyloxy, subst. oder unsubst. Phenoxy oder 3-Pyridyloxy, Pyridylmethoxy, (Mono- oder Polycarboxy)niederalkoxy, (Mono- oder Polycarboxy)hydroxyniederalkoxy, Tetrahydropyranyloxy, (Mono- oder Polyhydroxy)alkylamino, Allylamino, Propargylamino, 2-Sulfoethylamino, (Mono- oder Polycarboxy)niederalkylamino, (Mono- oder Polycarboalkoxy niederalkylamino, Niederalkanoylamino, (subst. oder unsubst.) Aroylamino, Niederalkansulfonylamino, (subst. oder unsubst.) Arensulfonylamino, Niederalkanoylhydrazino, Hydroxylamino, Polymethylenimino, (4-Carboethoxy- oder 4-Carboxy)thiazolidino Niederalkyl, das eine oder mehrere Carboxy-, Carboalkoxy-, Carbamoyl-, Acyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppen trägt, oder

b) J für Carboxyniederalkyl, Carboxyniederalkenyl, Carboxyniederalkinyl, Carboalkoxyniederalkyl, Carboalkoxyniederalkeny Carboalkoxyniederalkinyl steht,

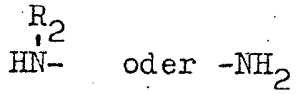
und von pharmazeutisch verwendbaren, nichttoxischen Säureadditions- und kationischen Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

$$R_3 - M \qquad , \qquad \text{(IId)}$$

worin R_3 einen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 18 C-Atomen bedeutet, der verzweigt oder unverzweigt sein kann und der eine gesättigte oder ungesättigt Cycloalkylgruppe enthalten kann, wobei der Rest ein oder mehre perfluorierte ($-CF_2-$ oder $-CF_3$) C-Atome enthält, und

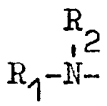
M für $-\overset{R}{\overset{|}{C}}HA$ oder $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-B$ steht, wobei A für Halogen, Alkansulfonyloxy oder Arensulfonyloxy steht und B Halogen, Acyloxy, 1-Imidazolyl, einen aktivierten Esterrest, Wasserstoff oder R symbolisiert, worin R eine Niederalkylgruppe bedeutet, derart, daß die Gesamtkohlenstoffanzahl von R und R

18 nicht überschreitet, mit einer Verbindung der Formel (IIIb) umsetzt, worin X für



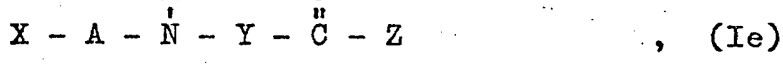
oder eine Gruppe steht, die in situ in diese Reste umwandelbar ist, und

W für J steht oder einen Precursor dafür aus der Methyl, Hydroxymethyl, Dialkoxymethyl, Cyano und Trialkoxymethyl umfassenden Gruppe, mit der Maßgabe, daß, falls A Brom bedeutet und X für NH_2 steht, A und X vertauscht sein können, und mit der zweiten Maßgabe, daß X durch



ersetzt sein kann, falls W durch Wasserstoff ersetzt ist, in welchem Falle die Verbindung (IIIb) in die Verbindung (Id) nicht durch Umsetzung mit der Verbindung (IId), sondern durch Umsetzung mit einem Alkylhalogenid oder einer Carbonsäure, einem Säurehalogenid oder -anhydrid umgewandelt wird, und erforderlichenfalls nach Umsetzung von (IId) mit (IIIb) das Produkt in die gewünschte Verbindung (Id) durch Oxidation und/oder Reduktion von entsprechenden funktionellen Gruppen in dem Produkt umwandelt, oder in irgendeiner Reihenfolge und zu irgendeinem gewünschten Zeitpunkt vor oder nach der Umsetzung von (IId) mit (IIIb) irgendeine Gruppe oder Gruppen R_1, R_2 bzw. J in irgendeine andere der definierten Gruppe oder Gruppen R_1, R_2 bzw. J umwandelt, oder die Verbindung (Id) in die entsprechenden pharmazeutisch anwendbaren, nichttoxischen Säureadditions- oder kationischen Salze davon umwandelt.

7. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung der monosubst. Aminoheteroarylcarbonsäuren und Analoga der Formel



, (Ie)

worin

X Wasserstoff, C_3-C_8-Cycloalkyl oder subst. oder unsubst. Aryl bedeutet,

A einen zweiwertigen Rest aus der Gruppe verzweigtes oder

unverzweigtes C_6-C_{19}-Alkylen, -alkenylen und -alkinylen bedeutet,

Y für einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylring steht, der ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatome enthält, und gegebenenfalls unsubstituiert oder durch ein Fluc substituiert ist, und

Z Wasserstoff, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkoxyniederalkoxy, Diniederalkylaminoniederalkoxy, (Mono- oder Polyhydrox niederalkoxy, (Mono- oder Polycarboxy)niederalkoxy, (Mono- ode Polycarboxy)hydroxyniederalkoxy, Allyloxy, 2,3-Epoxypropoxy, subst. oder unsubst.(Phenoxy, Benzyloxy oder 3-Pyridyloxy), Pyridylmethoxy, Tetrahydropyranyloxy, (Mono- oder Polyhydroxy) alkylamino, Allylamino, Propargylamino, 2-Sulfoethylamino, (Mono- oder Polycarboxy)niederalkylamino, Niederalkanoylamino, (subst. oder unsubst.)Aroylamino, Niederalkansulfonylamino, (subst. oder unsubst.)Arensulfonylamino, Niederalkanoylhydrazin Hydroxylamino, Polymethylenimino oder (4-Carboxy- oder 4-Carbo ethoxy)thiazolidino bedeutet, und der pharmazeutisch verwendbaren, nichttoxischen Säureadditionssalze und kationischen Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

$$C_nH_{2m+1}-M \quad , \quad \text{(IIe)}$$

worin

n eine ganze Zahl von 6 bis einschließlich 19 ist,

m für eine ganze Zahl aus der Gruppe n, n-1, n-2 und n-3 st

und

M für $-\overset{R}{\overset{|}{C}}HK$ oder $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-G$ steht, wobei K Halogen, Alkylthio, Alkansulfonyloxy und Arensulfonyloxy bedeutet und G Halogen, Acyloxy, 1-Imidazolyl, einen aktivierten Esterrest, Wasserstoff oder R bedeutet, worin R ein Alkylrest der Formel

$$C_qH_{q+1}$$

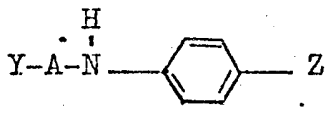
ist, worin q eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 14 ist, derart, daß die Summe von n + q 19 nicht überschreitet, mit einer Verbindung der Formel

$$E - Y - W \quad , \quad \text{(IIIe)}$$

umsetzt, worin Y die oben angegebene Bedeutung hat, E NH_2- oder eine diese in situ umwandelbare Gruppe ist und W für

$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Z$ oder einen Precursor davon steht, der aus der Gruppe Methyl, Hydroxymethyl, Dialkoxymethyl, Cyano und Trialkoxymethyl ausgewählt ist, mit der Maßgabe, daß, falls K für Halogen oder Alkylthio steht und E $-NH_2$ bedeutet, K und E, falls notwendig, vertauscht sein können, und erforderlichenfalls vor oder nach der Reaktion von (IIe) mit (IIIe) irgendwelche Gruppen X, A, E und W oder deren Precursoren zu irgendeiner anderen definierten Gruppe X, A, E bzw. W umwandelt, oder die Verbindung (Ie) in ein pharmazeutisch verwendbares, nichttoxisches Säureadditionssalz oder kationisches Salz davon umwandelt.

8. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



, (If)

worin

A eine gesättigte oder ungesättigte Alkylengruppe mit 1 bis 18 C-Atomen bedeutet, die verzweigt oder unverzweigt sein kann,

Y aus der Gruppe substituierter oder unsubstituierter Aryl- und Heteroarylgruppen gewählt sein kann, derart, daß die Gesamtzahl der C-Atome in Y und A 24 nicht überschreiten soll und

Z für

a) $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-J$ steht, worin J Wasserstoff, Niederalkyl, (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkoxy, (Mono- oder Polycarboxy)-niederalkoxy, (Mono- oder Polycarboxy)hydroxyniederalkoxy, Allyloxy, 2,3-Epoxypropoxy, subst. oder unsubst.Phenoxy und 3-Pyridyloxy, Pyridylmethoxy, Tetrahydropyranyloxy, (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkylamino, (Mono- oder Polycarboxy)niederalkylamino, (Mono- oder Polycarboalkoxy)niederalkylamino, Allylamino, Propargylamino, 2-Sulfoethylamino, subst. oder unsubst.Aroylamino, Niederalkanoylamino, Niederalkansulfonylamino, subst. oder unsubst.Arensulfonylamino, Niederalkanoylhydrazino, Hydroxylamino, Polymethylenimino, (4-Carboxy- oder 4-Carbo-

ethoxy)thiazolidino oder Niederalkyl, das eine oder mehrere Carboxy-, Carboniederalkoxy-, Carbamoyl-, Acyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppen trägt, steht, oder

b) $-B-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OK$ bedeutet, worin B eine gesättigte oder ungesättigte Niederalkylengruppe ist und K aus der Gruppe Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxyethyl, Diniederalkylaminoethyl, (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkyl, (Mono- oder Polycarboxy)niederalkyl, (Mono- oder Polycarboxy)hydroxyniederalkyl, Allyl, 2,3-Epoxypropyl, subst. oder unsubst.Phenyl, Benzyl oder 3-Pyridyl, Pyridylmethyl oder Tetrahydropyranyl ausgewählt ist,

mit der Maßgabe, daß, falls A eine C-C-Dreifachbindung bedeutet, J auch für Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkoxyethoxy, Diniederalkylaminoethoxy oder Benzyloxy stehen kann, und der pharmazeutisch verwendbaren, nichttoxischen Säureadditions- und kationischen Salze davon, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

$$Y - E - M \qquad \text{, (IIf)}$$

worin Y die oben angegebene Bedeutung hat und E eine gesättigte oder ungesättigte Alkylengruppe mit 1 bis 17 C-Atomen bedeutet, die verzweigt oder unverzweigt sein kann, und M für

$-\overset{R}{\overset{|}{C}}H-L$ oder $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-G$ steht, worbei L aus der Halogen, Alkansulfonyloxy und Arensulfonyloxy umfassenden Gruppe gewählt ist, und G für Halogen, Acyloxy, 1-Imidazolyl einen aktivierten Esterrest, Wasserstoff oder R steht, wobei R eine Alkylgruppe der allgemeinen Formel

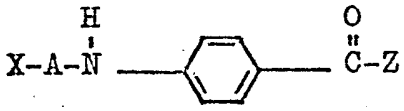
$$C_qH_{q+1}$$

ist, worin q eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 darstellt, die derart gewählt ist, daß die Summe der C-Atome in d Resten R und E 17 nicht überschreitet, mit einer Verbindung der Formel

(IIIf)

umsetzt, worin W für $-NH_2$ oder eine Gruppe steht, die in situ in diese umwandelbar ist, und U für Z oder einen Precursor davon steht, der aus der Gruppe Methyl, Hydroxymethyl, Dialkoxymethyl, Cyano und Trialkoxymethyl gewählt ist, mit der Maßgabe, daß, falls L Brom bedeutet und W für $-NH_2$ steht, L und W vertauscht sein können, und erforderlichenfalls nach der Reaktion von (IIf) mit (IIIf) das Produkt der Formel (If) durch Oxidation und/oder Reduktion entsprechender funktioneller Gruppen in dem Produkt oder in beliebiger Reihenfolge und zu einem beliebigen Zeitpunkt vor oder nach der Reaktion von (IIf) mit (IIIf) irgendwelche Gruppen Y, A oder Z zu irgendwelchen anderen definierten Gruppen Y, A bzw. Z umwandelt, oder die Verbindung (If) in die entsprechenden pharmazeutisch verwendbaren, nichttoxischen Säureadditions- oder kationischen Salze davon umwandelt.

9. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von 4-[(carboxy- und sulfamoylsubstituierten Alkyl)amino]benzoesäuren und Analoga davon der Formel



, (Ig)

worin

X für Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, Carbamyl, Mono- oder Diniederalkylcarbamyl, Cyano, Sulfo, Monoalkyl- oder Monoarylsulfamyl steht,

A eine unverzweigte oder verzweigte Alkylengruppe, die gegebenenfalls gesättigt oder mono- oder polyungesättigt sein kann und gegebenenfalls eine Cycloalkylgruppe enthält, die durch die Formel

$$C_nH_{2(n-p)}$$

symbolisiert wird, wobei n eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 18 ist und p eine ganze Zahl von Null bis ein-

schließlich 5 bedeutet, und Z für Wasserstoff, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkoxyalkoxy, Diniederalkylaminoalkyl, (Mono- oder Polyhydroxy)niederalkoxy, Allyloxy, 2,3-Epoxypropoxy, subst. oder unsubst.(Benzyloxy, Phenoxy oder Pyridylmethoxy), 3-Pyridyloxy, Mono- oder Poly(carboxyniederalkoxy oder Carboxyhydroxyniederalkoxy), Tetrahydropyranyloxy, (Mono- oder Polyhydroxy)alkylamino, Allylamino, Propargylamino, 2-Sulfoethylamino, (Mono- oder Polycarboxy)niederalkylamino, (Mono- oder Polycarbalkoxy)niederalkylamino, Niederalkanoylamino, (subst. oder unsubst.Aroyl)amino, Niederalkansulfonylamino, (subst. oder unsubst.Aren)sulfonylamino, Niederalkanoyl hydrazino, Hydroxylamino, Polymethylenimino oder 4-Carboethoxy oder 4-Carboxythiazolidino steht,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

X - A - M , (IIg)

worin X und A die oben angegebene Bedeutung haben und M für Halogen, Alkansulfonyloxy oder Arensulfonyloxy steht, mit einer Verbindung der Formel

, (IIIg)

worin
W für $-NH_2$ oder eine in diese in situ umwandelbare Gruppe steht und
Y $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Z$ oder einen Precursor dafür bedeutet, der aus der Gruppe Methyl, Hydroxymethyl, Dialkoxymethyl, Cyano und Trialkoxymethyl gewählt ist, mit der Maßgabe, daß, falls M für Brom und W für NH_2 steht, M und W vertauscht sein können, und daß man erforderlichenfalls nach der Umsetzung von (IIg) mit (IIIg) das Produkt zur gewünschten Verbindung (Ig) durch Oxidation und/oder Reduktion entsprechender funktionelle Gruppen in dem Produkt umwandelt oder in irgendeiner Reihenfolge und zu irgendeinem gewünschten Zeitpunkt vor oder nach dieser Umsetzung von (IIg) mit (IIIg) irgendwelche Gruppe oder irgendwelche Gruppen X, A oder $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Z$ in irgendeine and

definierte Gruppe oder in irgendwelche andere definierten Gruppen X, A bzw. $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Z$

umwandelt, oder eine Verbindung (Ig) in die entsprechenden pharmazeutisch verwendbaren, nichttoxischen Säureadditions- oder kationischen Salze davon umwandelt.