



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 229 124 A5

4(51) C 07 D 233/34
C 07 C 127/19

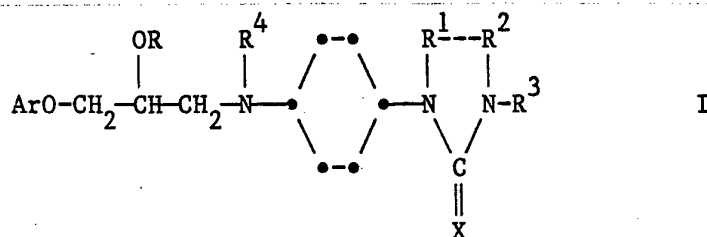
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 269 745 7
(31) 554852(22) 22.11.84
(32) 23.11.83(44) 30.10.85
(33) US(71) siehe (73)
(72) Werner, Lincoln H., Dr.-Chem., US
(73) CIBA-GEIGY AG, 4002 Basel, CH

(54) Verfahren zur Herstellung von Harnstoffverbindungen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von antihypertensiven und herzwirksamen Verbindungen der Formel



worin Ar einen monocyclischen oder gegebenenfalls partiell gesättigten bicyclischen, carbocyclischen oder heterocyclischen aromatischen Rest bedeutet, R für Wasserstoff, Alkanoyl oder Aroyl steht, R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl oder R¹ und R² gemeinsam Alkylen mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, das die zwei Stickstoffatome, an die es gebunden ist, durch 2 bis 4 Kohlenstoffatome trennt, bedeuten, R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Niederalkyl stehen, und X Oxo (O) oder Thio (S) bedeutet, und ihren Salzen, das auf die Bildung der Ureido- bzw. Thioureidogruppe gerichtet ist.

Berlin, den 18. 3. 1985
AP C 07 C/269 745/7
64 692/12

Verfahren zur Herstellung von Harnstoffverbindungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-(Ureido- und Thioureido-cyclohexylamino)-propan-1,2-diol-Verbindungen, die sich als pharmazeutisch wertvolle Mittel erwiesen haben, z. B. als Antihypertensiva mit sowohl α - als auch β -Rezeptoren blockierenden Eigenschaften.

Bekannte technische Lösungen

Aus der DD-PS 210 266 sind diese Verbindungen im wesentlichen bekannt geworden, die kardiovaskuläre, z. B. antihypertensive Wirkungen aufweisen. Es wurden auch bereits eine Reihe von Herstellungsverfahren angegeben.

Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, den Stand der Technik durch eine weitere Herstellungsverfahren zu bereichern.

Wesen der Erfindung

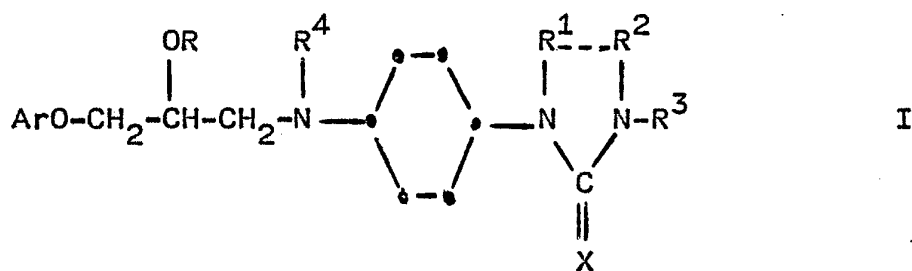
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues Herstellungsverfahren von 3-(Ureido- und Thioureidocyclohexyl-

amino)-propan-1,2-diol-Verbindungen bereitzustellen.

Diese Verbindungen sind, an Säuger, auch Menschen, allein oder in Kombination mit anderen Mitteln verabreicht, ausgesprochen wertvoll zur Behandlung von oder Vorbeugung gegen cardiovasculäre Störungen, wie Hypertonie und Herzkrankheiten, insbesondere Herzinfarkte (Myokardinfarkte), Rhythmusstörungen und Coronarinsuffizienz (Angina pectoris). Ferner können die erfindungsgemäß herzustellenden Verbindungen auch zur Behandlung von oder Vorbeugung gegen andere Krankheiten dienen, die auf β -Rezeptoren-Blockade ansprechen, z. B. Krankheiten des Nervensystems, wie Spannungen oder Beklemmungen, oder Glaukome, Migräne, Arteriosklerose und dergleichen.

Das Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen ist auf die Bildung der Ureido- und Thioureidogruppe gerichtet.

Die Erfindung betrifft daher ein neues Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin Ar einen monocyclischen oder gegebenenfalls partiell gesättigten bicyclischen, carbocyclischen oder heterocyclischen aromatischen Rest bedeutet, R für Wasserstoff, Alkanoyl oder Aroyl steht, R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl oder R^1 und R^2 gemeinsam Alkylen mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, das die zwei Stickstoffatome, an die es gebunden ist, durch 2 bis 4 Kohlenstoffatome trennt, bedeuten, R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Niederalkyl stehen, und X Oxo (O) oder Thio (S) bedeutet, und auf ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze.

Die verwendeten Definitionen und allgemeinen Begriffe haben im Rahmen der vorliegenden Erfindung die folgende Bedeutung:

Ein aromatischer Rest bedeutet vorzugsweise Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Indolyl oder 1,2,5-Thiadiazolyl. Ein partiell gesättigter bicyclischer, carbocyclischer oder heterocyclischer aromatischer Rest ist vorzugsweise Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrochinolyl oder Tetrahydroisochinolyl. Die gegebenenfalls am Phenyl- oder am Phenylen-Teil der obengenannten Reste vorhandenen Substituenten sind vorzugsweise Niederalkoxy, z.B. Methoxy, Niederalkyl, z.B. Methyl, Halogen, z.B. Chlor, Hydroxy oder Trifluormethyl. Die gegebenenfalls am Heterocyclus oder am partiell gesättigten Ring der bicyclischen Reste vorhandenen Substituenten umfassen vorzugsweise Niederalkoxy, Niederalkyl, Halogen, Hydroxy, Cyan, Carbamoyl, substituiertes Amino, (Alkylen-, Oxaalkylen- oder Thiaalkylen-)imino, z.B. Morpholino, und Oxo im Falle der obengenannten partiell gesättigten bicyclischen Reste.

Ein Alkenylrest, als solcher oder wie beispielsweise in Alkenyloxy vorhanden, bedeutet vorzugsweise Alkenyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, z.B. 2-Propenyl (Allyl), 2-Butenyl, 2-Methyl-2-propenyl oder 2-Methyl-2-butenyl.

Ein Alkinylrest, als solcher oder wie beispielsweise in Alkinyloxy vorhanden, bedeutet vorzugsweise Alkinyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, z.B. 2-Propinyl (Propargyl), 2-Butinyl oder 2-Pentinyl.

Der Ausdruck "nieder" definiert in den vor- und nachstehend genannten organischen Resten oder Verbindungen solche mit höchstens 7, vorzugsweise mit bis zu 4 und insbesondere mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen.

Niederalkyl enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome und bedeutet z.B. Ethyl, Propyl, Butyl oder insbesondere Methyl.

Niederalkoxycarbonyl enthält vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome im Alkoxyteil und bedeutet z.B. Methoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl oder insbesondere Ethoxycarbonyl.

Niederalkylen enthält vorzugsweise 1 bis 7 Kohlenstoffatome und bedeutet insbesondere 1,2-Ethylen, 1,3-Propylen, 1,4-Butylen oder 1,5-Pentylen.

Cycloalkyl ist vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Oxaalkylenimino ist vorzugsweise Morpholino; Thiaalkylenimino bedeutet vorzugsweise Thiomorpholino; Niederalkylenimino bedeutet vorzugsweise Pyrrolidino oder Piperidino.

Aroyl ist vorzugsweise Benzoyl oder mit 1 bis 3 Resten der Art Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl substituier-tes Benzoyl, oder Heteroaroyl, z.B. Nicotinoyl.

Niederalkanoyl ist vorzugsweise Acetyl, Propionyl oder Butyryl.

Niederalkoxy ist vorzugsweise Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy oder insbesondere Methoxy.

Niederalkylthio ist vorzugsweise Ethylthio, Propylthio oder insbesondere Methylthio. Niederalkylsulfinyl ist vorzugsweise Ethylsulfinyl, Propylsulfinyl oder insbesondere Methylsulfinyl. Niederalkylsulfonyl ist vorzugsweise Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl oder insbesondere Methylsulfonyl.

Niederalkoxycarbonylamino ist vorzugsweise Ethoxycarbonylamino oder Methoxycarbonylamino.

Halogen ist vorzugsweise Fluor oder Chlor, kann aber ebenso Brom oder Iod sein.

Alkylamino ist vorzugsweise Mono- oder Di-(methyl, ethyl, propyl)-amino. Alkylcarbamoyl ist vorzugsweise Mono- oder Di-N-(methyl, ethyl, propyl)-carbamoyl. Alkylsulfamoyl ist vorzugsweise Mono- oder Di-N-(methyl, ethyl, propyl)-sulfamoyl.

Alkanoylamino ist vorzugsweise Acetylamino oder Propionylamino.

Alkylsulfonylamino ist vorzugsweise Methylsulfonylamino oder Ethylsulfonylamino.

Die Verbindungen der Formel I bilden Säureadditionssalze, die vorzugsweise therapeutisch verwendbare Salze von anorganischen oder organischen Säuren sind, wie beispielsweise von starken Mineralsäuren, z.B. Halogenwasserstoffsäuren, z.B. Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure; Schwefel-, Phosphor-, Salpeter- oder Perchlorsäure; oder von aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, z.B. Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Aepfel-, Wein-, Glucon-, Citronen-, Malein-, Fumar-, Brenztrauben-, Phenyllessig-, Benzoe-, 4-Aminobenzoe-, Anthranil-, 4-Hydroxybenzoe-, Salicyl-, 4-Aminosalicyl-, Pamoä-, Nicotin-, Methansulfon-, Ethansulfon-, Hydroxyethansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, Naphthalinsulfon-, Sulfanil-, Cyclohexylsulfaminsäure, oder von Ascorbinsäure.

Zusätzlich zu dem Verfahren zur Herstellung der vorstehend genannten pharmazeutisch verwendbaren Salze ist auch das Verfahren zur Herstellung irgendeines "prodrug"-Derivates, z.B. eines therapeutisch verwendbaren Esters der erfindungsgemässen Alkohole (Verbindungen der Formel I, worin R Wasserstoff ist), die sich durch Solvolyse oder unter physiologischen Bedingungen in die genannten Alkohole umwandeln lassen, Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Solche Ester sind vorzugsweise Niederalkanoyl-ester, beispielsweise der Acetyl- oder Isobutyryl-ester, Aroyl-ester, z.B. der Benzoyl- oder Nicotinoyl-ester, Carbamoyl-ester (Carbamate), z.B. der N-Ethylcarbamoyl- oder N-Methylcarbamoyl-ester.

Die Verbindungen, die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellt werden können, zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, in erster Linie cardiovasculäre, zum Beispiel antihypertensive und herzbeeinflussende Wirkungen, unter anderem aufgrund ihrer Hemmwirkung auf β -Receptoren. Diese Hemmung wird auf die starke Affinität der erfindungsgemässen Verbindungen zu β -Receptoren zurückgeführt. Verbindungen dieser Erfindung, die keine oder nur geringe β -Receptoren stimulierende Aktivität aufweisen, erzielen durch ihre Affinität zu β -Receptoren dort eine starke Hemmwirkung. Zusätzlich weisen die erfindungsgemässen Verbindungen Hemmwirkungen auf α -Receptoren auf, die ebenfalls z.B. zu ihrer antihypertensiven Wirkung beitragen können, ohne dass sie aber in der Regel orthostatistische Hypotonie verursachen.

Die obengenannten pharmakologischen Eigenschaften können in vitro oder in vivo nachgewiesen werden, wobei man vorzugsweise Säugetiere, wie Ratten, Katzen, Hunde oder ihre isolierten Organe, als Testobjekte verwendet. Die Tiere können normotensiv oder hypertensiv sein, z.B. genetisch hypertensive Ratten, oder renal hypertensive Ratten oder Hunde, oder Hunde, denen Natrium entzogen worden ist. Die genannten Verbindungen können ihnen enteral oder parenteral verabreicht werden, vorzugsweise oral oder intravenös, z.B. durch Gelatine-Kapseln oder in Form von Stärke enthaltenden Suspensionen

oder wässrigen Lösungen. Die verwendete Dosis kann in einem Bereich von ungefähr zwischen 0,01 und 100 mg/kg/Tag, vorzugsweise zwischen etwa 0,05 und 50 mg/kg/Tag, insbesondere zwischen etwa 0,1 und 30 mg/kg/Tag liegen.

Die in vivo blutdrucksenkende Wirkung wird entweder direkt mit einem Katheter, der z.B. in die femurale Arterie eines Hundes eingeführt ist, oder indirekt durch Sphygmomanometrie am Rattenschwanz, und einem Uebertragungsinstrument registriert. Der Blutdruck wird vor und nach der Verabreichung des Wirkstoffes in mm Hg bestimmt. So sind z.B. repräsentative Verbindungen dieser Erfindung, die in den Beispielen beschrieben werden, an hypertensiven Ratten oder Hunden bereits in oralen Dosen von 10 mg/kg/Tag oder darunter sehr wirksam.

So kann die antihypertensive Wirkung und die Senkung der Herzfrequenz bei spontan hypertensiven Ratten nachgewiesen werden, indem man indirekt den systolischen Druck durch Sphygmomanometrie am Rattenschwanz misst. Wache Ratten werden einzeln in Käfige gesperrt, die sich in einem angenehm warmen Raum befinden. Nachdem Kontrollwerte für Blutdruck und Herzfrequenz gemessen worden sind, werden die Testverbindungen oral einmal täglich an 2 oder 4 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Der Blutdruck wird gewöhnlich 24 Stunden nach der ersten Dosis und dann jeweils 2,0, 4,0 und 24 Stunden nach jeder täglichen Dosis bestimmt. Die Wirkung wird mit der von Ratten verglichen, die nur mit dem Trägermaterial behandelt werden.

Die antihypertensive und bradycardische Wirkung wird ebenso an wachen chronisch hypertensiven Hunden untersucht; die Hypertonie beruht dabei auf einer Schwächung der Nierenfunktion. Der arterielle Druck wird durch direkte perkutane Punktion der femuralen Arterie registriert, wobei man eine Nadel verwendet, die an ein Uebertragungsinstrument angeschlossen ist. Nach der Ermittlung von Kontrollwerten werden die Hunde vier Tage lang einmal täglich oral mit Kapseln behandelt, die die Testverbindung enthalten. Der Blutdruck

und die Herzfrequenz werden jeweils 1,5, 3, 6 und 24 Stunden nach jeder täglichen Dosis bestimmt, und die Ergebnisse werden mit den vor der Behandlung erhaltenen Kontrollwerten verglichen.

Die Eigenschaften, sich an β -Rezeptoren zu binden, die eine β -Rezeptoren beeinflussende, z.B. blockierende Wirkung der genannten neuen Verbindungen anzeigen, werden in einem β -Receptor-Bindungs-Test in vitro nach einer Modifikation des Verfahrens, das in Life Sciences 17, 993 (1975) beschrieben ist, bestimmt.

^3H -Dihydroalprenolol wird spezifisch von Gehirnmembran-Präparaten gebunden und diese Wechselwirkung wird durch bekannte Agonisten und Antagonisten von β -Rezeptoren verhindert.

Beim Bindungstest werden 2 ml-Proben der Suspension eines Membranpräparates (welches etwa 20 mg Kalbshirn-Caudaten entspricht) in eisgekühlte Reagenzgläser gegeben, die ^3H -Dihydroalprenolol mit oder ohne Testverbindung, frisch gelöst in 0,1% Ascorbinsäure, enthalten. Die Endkonzentration von ^3H -Dihydroalprenolol ist 1,0 nM. Die Testverbindungen werden innerhalb eines weiten Konzentrationsbereiches geprüft. Die Reagenzgläser werden 10 Minuten bei 37°C inkubiert, und die Suspensionen dann sofort unter Vakuum durch Glasfilter filtriert. Die Filter werden mit 15 ml kalter 50 mM Tris-HCl (pH 7,9 bei 25°C) gewaschen, zusammen mit 12 ml Szintillationslösung in Szintillationsampullen gegeben, zunächst 90 Minuten geschüttelt und dann mit dem Zählrohr auf Radioaktivität untersucht.

Die IC_{50} -Werte geben die Konzentration der Testverbindungen an, die nötig ist, um die spezifische Bindung der 1,0 nM ^3H -Dihydroalprenolol-Lösung um 50% zu verringern. Sie werden graphisch bestimmt. Die erfindungsgemässen Verbindungen hemmen die Bindung von Dihydroalprenolol an β -Rezeptoren mit IC_{50} -Werten von nur 5 nM ($5 \times 10^{-9}\text{M}$) oder darunter.

Die antagonistische Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen auf β -Rezeptoren kann man in vitro durch den Antagonismus der Adrenalin-Aktivierung eines Adenylatcyclase-Präparats, das vom Kleinhirn eines Meerschweinchens stammt, zeigen [J. Neurochemistry, 22, 1031 (1974)].

Die Fähigkeit, an α -Rezeptoren zu binden, ein Hinweis auf die Hemmwirkung gegenüber α -Rezeptoren, lässt sich z.B. in vitro durch die Hemmung der Bindung des bekannten α -Blockers Prazosin (^3H -Prazosin) an ein synaptosomales Membranpräparat aus dem Rattenvorderhirn nachweisen [Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 308, 223 (1979)].

Die Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen gegen Glaukome ist an der intraokularen Druckminderung abzulesen, die an Säugetieren, z.B. an normotensiven Kaninchen, im wesentlichen nach der von D.E. Potter und J.M. Rowland in Experimental Eye Research 27, 615-625, (1978) beschriebenen Methode nachgewiesen werden kann. Die intraokulare Druckminderung wird wie folgt bestimmt: zwei 50 μl -Portionen einer Lösung der Testverbindung in sterilisiertem Wasser von unterschiedlicher Konzentration werden bei männlichen neuseeländischen Albinokaninchen, die 3-4 kg wiegen, auf ein Auge appliziert, und zwei 50 μl -Portionen des Trägermaterials werden zur Kontrolle auf das kontralaterale Auge appliziert. Der intraokulare Druck (in mm Hg) in jedem Auge wird direkt vor der Behandlung tonometrisch gemessen, und dann 1, 2 und 3 Stunden nach der Verabreichung. Der Unterschied des intraokularen Druckes zwischen behandeltem Auge und Kontrollauge wird bestimmt.

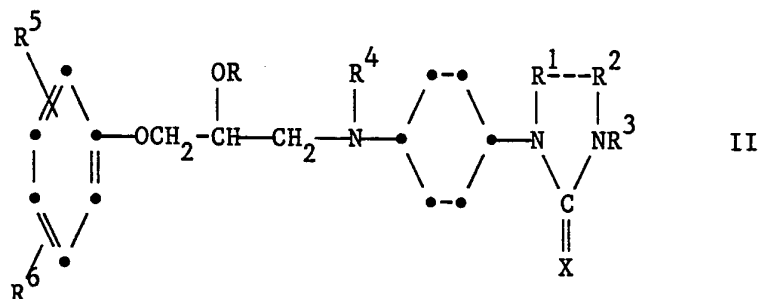
Bevorzugt ist die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar gegebenenfalls substituiertes [Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, 3,4-Dihydro-1(2H)-naphthalenonyl, 3,4-Dihydro-2(1H)-chinolonyl, 3,4-Dihydro-1(2H)-isochinolonyl, Indolyl oder 1,2,5-Thiadiazolyl] bedeutet, R, R¹, R², R³, R⁴ und X die angegebenen Bedeutungen haben und ihrer Salze, insbesondere ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Sehr bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar 1-Naphthyl, 1(2H)-Oxo-3,4-dihydronaphth-5-yl, 5,6,7,8-Tetrahydro-cis-6,7-dihydroxynaphth-1-yl, 4-Indolyl, 3,4-Dihydro-2(1H)-chinolon-5-yl, 3-Cyan-2-pyridyl oder 4-(4-Morpholino)-1,2,5-thiadiazol-3-yl bedeutet, R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und X die angegebenen Bedeutungen haben und ihrer Salze, insbesondere ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Besonders bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin Ar gegebenenfalls durch einen bis drei Substituenten der Gruppe niederes (Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkanoyl, Mono- oder Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkylsulfonylamino, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbamoyl, Alkylsulfamoyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkenyloxy oder Alkinyloxy), Hydroxy, Cyan, Halogen, Pyrrolyl, Amino, 5-, 6- oder 7-gliedriges (Alkylen-, Oxaalkylen-, Thiaalkylen)imino, Benzyloxy, Phenyl, 5-, 6- oder 7-gliedriges Cycloalkyl, Carbamoyl, Sulfamoyl, oder durch 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl-, Phenyl-, Hydroxy-, Niederalkoxy-, Niederalkoxycarbonylamino-, Niederalkylthio-, Niederalkylsulfinyl-, Niederalkylsulfonyl- und Carbamoyl-substituiertes (Niederalkyl oder Niederalkoxy) substituiertes Phenyl bedeutet, R für Wasserstoff, Niederalkanoyl oder Aroyl steht; R^1 und R^2 Wasserstoff oder Niederalkyl, oder R^1 und R^2 gemeinsam Alkylen mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, das die zwei Stickstoffatome, an die es gebunden ist, durch 2 bis 4 Kohlenstoffatome trennt, bedeuten, R^3 und R^4 für Wasserstoff oder Niederalkyl stehen und X O oder S ist und ihrer Salze, insbesondere ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Ganz besonders bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung der oben erwähnten Verbindungen der Formel I, worin R Wasserstoff bedeutet; R^1 und R^2 gemeinsam für Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen, wodurch 5-, 6- oder 7-gliedrige Ringe gebildet werden, R^3 und R^4 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten, und X O oder S ist, und ihrer Salze, insbesondere ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze.

In erster Linie bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

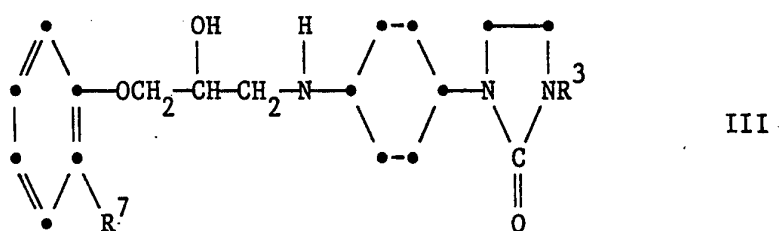


worin R Wasserstoff oder Niederalkanoyl bedeutet, jedes der Symbole R^1 und R^2 für Wasserstoff steht oder R^1 und R^2 zusammen unverzweigtes Alkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten, R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff, niederes (Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkenyloxy oder Alkinyloxy), Hydroxy, Cyan, Halogen, Amino, niederes (Mono- oder Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkylsulfonylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl), Morpholino, 1- oder 2-Pyrrolyl, Phenyl, 5 bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl oder Sulfamoyl bedeuten, R^6 auch Niederalkyl oder Niederalkoxy bedeutet, welche Reste durch einen Substituenten der Gruppe Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Niederalkoxycarbonylamino, Niederalkyl(thio, sulfinyl oder sulfonyl), oder durch Carbamoyl substituiert sein können; X O oder S bedeutet, und ihrer Salze, insbesondere ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Bevorzugt ist weiter ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II, worin R^3 , R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen, R^6 Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkynyl, Niederalkyl-(thio, sulfinyl oder sulfonyl), Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Niederalkinyloxy, Cyan, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkanoylamino, Morpholino, Pyrrolyl oder 5 bis 7-gliedriges Cycloalkyl bedeutet; R^6 auch für Niederalkyl oder Niederalkoxy steht, welche Reste durch Cycloalkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl,

Niederalkoxy oder durch Carbamoyl substituiert sind, X O bedeutet und ihrer Salze, insbesondere ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Von besonderem Interesse ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III



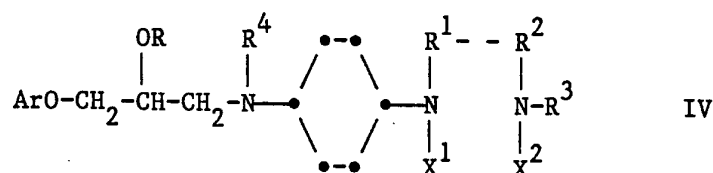
worin R^3 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, R^7 für Cyan, Niederalkoxycarbonyl, Pyrrolyl, Morpholino, Alkenyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, welches durch Cyclopropyl substituiert ist, steht, und ihrer Salze, insbesondere ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Verbindungen der Formeln I, II und III können in zwei isomeren Formen vorliegen, in denen die beiden Substituenten am Cyclohexanring entweder cis oder trans zueinander stehen. Ferner kann das asymmetrische Kohlenstoffatom, das den OR-Rest (Hydroxy, Alkanoyloxy oder Aroyloxy) trägt, in erfindungsgemässen Verbindungen entweder S- oder R-Konfiguration besitzen. Daher können die Verbindungen der Formeln I, II und III in Form von Stereoisomeren auftreten, z.B. als geometrische Isomere, Racemate, reine Enantiomere oder Mischungen davon, die alle zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung gehören.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formeln I, II und III, worin die beiden 1,4-Cyclohexan-Substituenten zueinander cis stehen. Ferner bevorzugt sind die Enantiomere, in denen das die Hydroxy-, Alkanoyloxy- oder Aroyloxygruppe tragende Kohlenstoffatom S-Konfiguration besitzt.

Von ganz besonderem Interesse ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III, worin R^3 Wasserstoff und R^7 Allyloxy, Propargyloxy oder Cyclopropylmethoxy bedeutet, ihrer Stereoisomere und Enantiomere, und ihrer Salze, insbesondere ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze. Besonders bevorzugt sind dabei die cis-Stereoisomere und die S-Enantiomere.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I ist dadurch charakterisiert, dass man zwei Verbindungen miteinander umsetzt oder eine Verbindung cyclisiert, wobei diese Verbindungen bzw. Verbindung die Formel



aufweisen, worin Ar, R, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, und worin eine der Gruppen X^1 und X^2 Wasserstoff und die andere das Acylradikal eines Kohlensäurehalbderivates bedeutet, oder worin entweder X^1 zusammen mit R^1 oder X^2 zusammen mit R^2 die Gruppe der Formel $=\text{C}=\text{X}$ (IVa) bedeutet, wobei dann X^2 Wasserstoff und R^2 Wasserstoff oder Niederalkyl oder X^1 Wasserstoff und R^1 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, und wobei in der Ausgangsverbindung (den Ausgangsverbindungen) der Formel IV funktionelle Gruppen, die an der Reaktion nicht teilnehmen, in geschützter Form vorliegen können, und etwaige geschützte funktionelle Gruppen in freie funktionelle Gruppen überführt, und, gewünschtenfalls, eine erhaltene Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, und/oder, gewünschtenfalls, eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in eine freie Verbindung oder ein anderes Salz umwandelt, und/oder, gewünschtenfalls, ein erhaltenes Isomerengemisch in seine Isomere auftrennt.

In einem Ausgangsmaterial der Formel IV, insbesondere in einem, worin R^1 und R^2 gemeinsam eine Alkylengruppe bedeuten, steht das Acylradikal eines Kohlensäurehalbderivates X^1 oder X^2 z.B. für das

entsprechende Radikal eines Kohlensäurehalbesters, wie Niederalkoxycarbonyl, z.B. Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, eines Kohlensäurehalbhalogenides, wie Halogencarbonyl, z.B. Chlorcarbonyl oder Bromcarbonyl, oder eines Kohlensäurehalbamids, z.B. 1-Imidazolylcarbonyl.

Eines der Ausgangsmaterialien der Formel IV, worin R^1 und X^1 zusammen oder R^2 und X^2 zusammen eine Gruppe der Formel IVa bilden, ist ein Isocyanat oder ein Isothiocyanat, während das andere ein Amin ist, worin X^2 oder X^1 Wasserstoff und R^2 oder R^1 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten.

In dem Ausgangsmaterial (den Ausgangsmaterialien) der Formel IV können vorhandene funktionelle Gruppen, die unter den Reaktionsbedingungen reaktiv sein könnten, in geschützter Form vorliegen, um Nebenreaktionen zu vermeiden. Die Schutzgruppen werden in der Folge wieder entfernt oder während der Reaktion abgespalten.

Daher kann in allen Fällen, in denen OR Hydroxy bedeutet oder Ar eine freie Hydroxygruppe trägt, eine solche Hydroxygruppe z.B. als verestertes Hydroxy, z.B. als Acyloxy, etwa als Niederalkanoyloxy, Benzyloxycarbonyloxy oder Niederalkoxycarbonyloxy oder als verether-tes Hydroxy, z.B. als 2-Tetrahydropyranyloxy oder Benzyloxy, geschützt werden. Die Schutzgruppe kann in der Folge abgespalten und durch Wasserstoff ersetzt werden, z.B. durch Solvolyse, wie Hydrolyse, Alkoholyse oder Acidolyse, oder durch Reduktion, wie auch durch Hydrogenolyse.

In ähnlicher Weise kann eine freie Aminogruppe z.B. als leicht zu spaltendes Acylderivat, etwa als Benzyloxycarbonylamino oder als t-Butyloxycarbonylamino oder als irgendeine andere leicht spaltbare Aminoschutzgruppe, wie sie gewöhnlich in der Peptidchemie Verwendung findet, geschützt werden. Die geschützte Aminogruppe kann in der Folge freigesetzt werden, z.B. durch Solvolyse, wie Hydrolyse oder Acidolyse, oder durch Reduktion, wie Hydrogenolyse.

Die Cyclisierung wird in Abwesenheit oder Anwesenheit eines Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels und, wenn nötig, in Gegenwart eines Kondensationsmittels, vorzugsweise eines basischen Kondensationsmittels, wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxides, -carbonats, -hydrogencarbonats oder -niederalkanolats, des weiteren einer organischen Base, wie eines tertiären Amins oder einer Base vom Pyridin-Typ, unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, z.B. innerhalb eines Temperaturbereiches zwischen etwa 0° und 150°C, in einem verschlossenen Gefäß und/oder unter Schutzgasatmosphäre, durchgeführt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel IV, insbesondere solche, worin R^1 und R^2 vorzugsweise zusammen Niederalkylen bedeuten, werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, insbesondere in situ, z.B. indem man eine Verbindung der Formel IV, in der X^1 und X^2 Wasserstoff bedeuten, mit einem reaktiven Derivat der Kohlensäure umsetzt. Reaktive Derivate der Kohlensäure sind entsprechende Diester, wie Diniederalkylcarbonate, z.B. Diethylcarbonat oder Diphenylcarbonat, oder Dihalogenide, z.B. Phosgen, wie auch Halogenkohlen-säureester, z.B. entsprechende Niederalkylester, wie Chlorkohlen-säureniederalkylester, z.B. Chlorkohlen-säureethylester oder Chlorkohlen-säureisobutylester, weiter Chlorkohlen-säurephenylester, oder Halogenkohlen-säureamide, z.B. Chlorkohlen-säureamide, oder Harnstoffe, wie N,N'-Carbonyl-diimidazol.

Die Amin-Ausgangsverbindungen der Formel IV, in denen X^1 und X^2 Wasserstoff bedeuten, und insbesondere solche, in denen R^1 und R^2 zusammen Niederalkylen bedeuten, können z.B. erhalten werden, indem man ein N-(4-Nitrophenyl)-N'- R^3 -alkylendiamin mit z.B. einem Alkanoylhalogenid oder einem Anhydrid acyliert, wodurch man ein N-(4-Nitrophenyl)-N'- R^3 -N,N'-diacylalkylendiamin erhält, das man vorzugsweise durch katalytische Hydrierung reduziert; man monoalkyliert das erhaltene N-(4-Aminocyclohexyl)-N'- R^3 -N,N'-diacylalkylendiamin gegebenenfalls z.B. mit einem reaktiven Ester eines Nieder-

alkanols, kondensiert mit einem 3-ArO-1,2-Epoxypropan, erhält eine Verbindung der Formel IV, worin X^1 und X^2 Acyl bedeuten, und hydrolysiert dieses Diacylderivat.

Die Amin-Ausgangsverbindungen der Formel IV, in denen X^1 und X^2 Wasserstoff bedeuten, und insbesondere solche, in denen R^1 und R^2 zusammen Niederalkylen bedeuten, können auch erhalten werden, indem man z.B. 4-Aminocyclohexanol in 4-Aminocyclohexanon überführt, 4-Aminocyclohexanon mit einem 3-ArO-1,2-Epoxypropan umsetzt und die Carbonylgruppe der erhaltenen Keton-Zwischenstufe in die gewünschte Aminogruppe umwandelt, vorzugsweise indem man dieses Keton mit einem $N-R^3$ -Niederalkylendiamin oder mit einem X^3 -Niederalkylamin, worin X^3 eine Gruppe ist, die sich in eine Aminogruppe der Formel $-NH-R^3$ (Va) überführen lässt, unter gleichzeitiger oder nachfolgender Behandlung mit einem Reduktionsmittel, wie katalytisch aktiviertem Wasserstoff oder einem geeigneten reduzierenden Hydridreagenz, z.B. Natriumcyanborhydrid, umsetzt. Mit einer erhaltenen Zwischenstufe mit einer Gruppe X^3 , die sich in eine Aminogruppe $-NH-R^3$ überführen lässt, wird diese Umwandlung vorgenommen und, wenn erwünscht, kann deren freie sekundäre Hydroxygruppe auf an sich bekannte Weise in eine substituierte RO-Gruppe überführt werden. Gruppen X^3 , die in die Aminogruppe $-NH-R^3$ übergeführt werden können, sind z.B. Hydroxy oder Cyan, ihre Umwandlung in eine Gruppe der Formel Va wird nach bekannten Methoden ausgeführt. So wird eine Hydroxyverbindung z.B. in eine reaktive veresterte Hydroxyverbindung überführt, z.B. in eine Halogen- oder eine organische Sulfonyloxyverbindung, indem man sie z.B. mit einem geeigneten Veresterungsmittel behandelt, wie Thionylhalogenid oder dem Halogenid einer organischen Sulfonsäure, die reaktive Ester-Zwischenstufe wird dann mit einem Amin der Formel H_2N-R^3 (V) behandelt, während eine Cyan-Zwischenstufe durch Reduktion in die entsprechende N-unsubstituierte Aminomethylverbindung übergeführt wird, in einer erhaltenen Aminomethylverbindung kann die Aminogruppe durch Niederalkyl monosubstituiert werden.

Isocyanat- und Isothiocyanat-Ausgangsverbindungen, in denen X^1 und R^1 zusammen (oder stattdessen X^2 und R^2 zusammen) eine Gruppe der Formel IVa bilden, können beispielsweise durch Behandlung mit Phosgen oder Thiophosgen aus den entsprechenden Aminen hergestellt werden, in denen X^1 und R^1 (oder stattdessen X^2 und R^2) Wasserstoff bedeuten.

Die Herstellung der Ausgangsverbindungen und, falls die Ausgangsverbindungen in situ hergestellt werden, der Verbindungen der Formel I, erfolgt auf herkömmliche Weise, üblicherweise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels und, wenn erforderlich, unter Verwendung eines Kondensationsmittels, z.B. eines basischen Kondensationsmittels, wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxides, -carbonates oder -hydrogencarbonates, z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid, -carbonat oder -hydrogencarbonat, oder eines Alkalimetallniederalkanolats, z.B. Natriummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder einer organischen tertiären Stickstoffbase, wie einem Tri-niederalkylamin, z.B. Trimethylamin oder Triethylamin, oder Pyridin, unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, z.B. innerhalb eines Temperaturbereiches zwischen etwa 0° und etwa 150°C , in einem geschlossenen Gefäß und/oder in einer Inertgasatmosphäre.

Die Verbindungen, die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhalten werden können, lassen sich nach konventionellen Methoden ineinander überführen, wobei Substituenten, die bei solchen Umwandlungen nicht reagieren sollen, in geschützter Form vorliegen können.

Beispielsweise können Verbindungen der Formel I, worin R Alkanoyl oder Aroyl darstellt, durch Hydrolyse mit z.B. wässriger Säure, wie etwa Salzsäure oder mit wässriger Base, wie Natriumhydroxid, in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, worin R Wasserstoff bedeutet.

Umgekehrt können Verbindungen der Formel I, worin R Wasserstoff ist, z.B. durch Kondensation mit einer entsprechenden Carbonsäure oder einem ihrer reaktionsfähigen Derivate gemäss in der Technik wohlbe-

kannten Veresterungsverfahren, vorteilhaft unter nichtbasischen Bedingungen, in Verbindungen der Formel I, worin R Alkanoyl oder Aroyl bedeutet, umgewandelt werden.

Ferner können Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Wasserstoff bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, worin R⁴ Niederalkyl bedeutet, umgewandelt werden, indem sie z.B. mit einem reaktionsfähigen veresterten Niederalkanol, wie einem Niederalkylhalogenid, umgesetzt werden, oder indem man eine reduktive Alkylierung, z.B. mit Formaldehyd und Ameisensäure, durchführt, wobei eine Verbindung der Formel I, worin R⁴ Methyl ist, entsteht.

Verbindungen der Formel I, worin R³ Wasserstoff bedeutet, können in Verbindungen der Formel I, worin R³ Niederalkyl bedeutet, umgewandelt werden, indem sie mit einem reaktionsfähigen Derivat eines Niederalkanols, z.B. mit einem Niederalkyliodid, in Gegenwart einer starken Base wie z.B. Natriumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel wie etwa Dimethylformamid umgesetzt werden.

Verbindungen der Formel I, die im Rest Ar eine Cyangruppe haben, können in die entsprechenden Carbamoylverbindungen umgewandelt werden, z.B. in einem basischen oder vorzugsweise in einem sauren Medium, insbesondere in Gegenwart einer starken Mineralsäure, wie z.B. konz. Salzsäure.

In Verbindungen der Formel I, die im Rest Ar eine Aminogruppe enthalten, kann die Aminogruppe durch Umsetzung mit einer entsprechenden Niederalkansulfonsäure, z.B. Methansulfonsäure, gegebenenfalls in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, in Niederalkylsulfonylamino umgewandelt werden. Anstelle der freien Säure kann auch ein reaktionsfähiges Derivat davon, z.B. ein Halogenid, wie Chlorid oder Bromid, oder ein Säureanhydrid, eingesetzt werden.

Weiter kann in einer Verbindung der Formel I, die im Rest Ar eine Hydroxygruppe aufweist, diese Gruppe in Niederalkoxy, Niederalkenyl-oxo oder Cycloalkyl-niederalkoxy umgewandelt werden. Die Verbindung oder ein Salz davon, wie ein Alkalimetall-, z.B. Natriumsalz, wird dabei mit einem reaktionsfähigen Ester eines Alkohols, der die genannten Reste einführt, umgesetzt.

Ferner können Verbindungen der Formel I, worin X Sauerstoff bedeutet, durch Schwefelungsmittel wie z.B. Phosphorpentasulfid in Verbindungen umgewandelt werden, worin X Schwefel bedeutet.

In Abhängigkeit von den gewählten Ausgangsstoffen und Methoden können die Verbindungen als eines der möglichen reinen Isomere oder als Isomerengemische vorliegen, z.B. als reine geometrische Isomere (cis oder trans), als reine optische Isomere wie etwa Antipoden oder als Mischungen aus optischen Isomeren, wie etwa Racemate, oder als Mischungen aus geometrischen Isomeren.

Erhaltene geometrische oder diastereomere Isomerengemische der obigen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden in die einzelnen racemischen oder optisch aktiven Isomere getrennt werden, z.B. durch fraktionierte Destillation, Kristallisation und/oder Chromatographie. Racemische Produkte können in die optischen Antipoden gespalten werden, z.B. durch Trennung von diastereomeren Derivaten, wie gemäss J. Org. Chem. 43, 3803 (1978), z.B. durch fraktionierte Kristallisation von d- oder l-(Tartraten, Mandelaten, Camphersulfonaten oder 1-Naphthyl-1-ethylisocyanatderivaten) von Verbindungen der Formel I. Vorteilhafterweise wird jeweils das wirksamere Isomere und/oder der wirksamere Antipode der erfindungsgemässen Verbindungen isoliert.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden entweder in freier oder in Form ihrer Salze erhalten. Jede freie Verbindung kann in ein entsprechendes Säureadditionssalz umgewandelt werden, vorzugsweise unter Verwendung einer Säure oder eines Anionenaus-

tauschers. Erhaltene Salze können in die entsprechenden freien Verbindungen umgewandelt werden, zum Beispiel unter Verwendung einer Base, beispielsweise eines Metall- oder Ammoniumhydroxids oder eines basischen Salzes, z.B. eines Alkalimetallhydroxids oder -carbonats, oder eines Kationenaustauschers. Diese oder andere Salze, etwa Pikrate, können auch zur Reinigung der erhaltenen Basen verwendet werden, indem man die Basen in Salze überführt, diese abtrennt und reinigt, und aus den Salzen wiederum die Basen freisetzt. Infolge der engen Beziehung zwischen den freien Verbindungen und ihren Salzen sind in diesem Zusammenhang unter freien Verbindungen wo möglich und zweckmässig immer auch die entsprechenden Salze zu verstehen.

Die Verbindungen und ihre Salze können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden, oder sie können andere, z.B. die zur Kristallisation verwendeten Lösungsmittel einschliessen.

Die Erfindung betrifft ebenfalls Abänderungen des Verfahrens, wonach ein auf irgendeiner Stufe des Verfahrens erhaltenes Zwischenprodukt als Ausgangsmaterial verwendet wird und die verbleibenden Verfahrensschritte durchgeführt werden, oder das Verfahren auf irgendeiner Stufe abgebrochen wird, oder wonach ein Ausgangsmaterial unter den Reaktionsbedingungen gebildet, oder worin ein Ausgangsstoff in Form eines Derivates, z.B. eines Salzes, oder in Form von Isomergemischen oder reinen Isomeren verwendet wird.

In dem Verfahren werden vorteilhafterweise solche Ausgangsstoffe verwendet, die zu den vorstehend als besonders bevorzugt beschriebenen Verbindungen der Formel I führen. Die bevorzugten Ausgangsstoffe der Formel IV sind die jeweiligen cis-Isomere.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren nicht toxischen Säureadditionssalze können als Medikamente verwendet werden, die enteral, wie oral oder rektal, oder parenteral verabreicht werden können und eine wirksame Menge einer Verbindung der

Formel I oder eines pharmazeutisch geeigneten Salzes davon allein oder im Gemisch mit einem oder mehreren pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen enthalten.

Bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzungen sind Tabletten und Gelatinekapseln, die den aktiven Bestandteil zusammen mit a) Verdünnungsmitteln, z.B. Lactose, Dextrose, Sucrose, Mannit, Sorbit, Cellulose und/oder Glycin, b) Gleitmitteln, z.B. Siliciumdioxid, Talk, Stearinsäure, deren Magnesium- oder Calciumsalz und/oder Polyethylenglykol, für Tabletten auch c) Bindemitteln, z.B. Magnesiumaluminiumsilicat, Stärkepaste, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, gewünschtenfalls d) Desintegrationsmittel, z.B. Stärken, Agar, Alginsäure oder deren Natriumsalz, oder schäumenden Mischungen und/oder e) Absorbentien, farbgebenden Mitteln, Geschmacksstoffen und süssenden Mitteln umfassen. Injizierbare Präparate sind vorzugsweise wässrige isotonische Lösungen oder Suspensionen, und Suppositorien werden vorteilhaft aus Fettemulsionen oder -suspensionen hergestellt. Diese Zusammensetzungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Lösungsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffer, enthalten. Zusätzlich können sie auch andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten. Diese Präparate werden nach herkömmlichen Misch-, Granulier- bzw. Ueberzugsmethoden hergestellt und enthalten etwa 0,1 bis 75%, vorzugsweise etwa 1 bis 50%, des aktiven Bestandteils.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern und keine Einschränkungen darstellen. Die Temperaturen sind in °C angegeben. Wenn nicht anders erwähnt werden sämtliche Verdampfungen unter vermindertem Druck, vorzugsweise zwischen etwa 15 und 100 mm Hg, durchgeführt.

Beispiel 1: Eine Lösung von 18 g 1-{4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-allyloxy-phenoxy)-2-propanol (hergestellt wie nachfolgend beschrieben) in 100 ml Tetrahydrofuran wird mit

8,5 g N,N'-Carbonyldiimidazol behandelt. Der Ansatz wird 4 Stunden unter Rückfluss gerührt, das Tetrahydrofuran wird unter vermindertem Druck abgezogen, und der Rückstand wird in Essigester aufgenommen. Die Lösung wird wiederholt mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird in 100 ml Isopropanol aufgenommen und unter Rückfluss erhitzt. Unter Rühren werden 2,9 g Fumarsäure zugegeben; es wird weiterhin gerührt, bis sich die Fumarsäure völlig gelöst hat. Beim Stehenlassen und Abkühlen kristallisiert das Hemifumarat des cis-1-{4-[[3-(2-Allyloxy-phenoxy)-2-hydroxypropyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinons aus. Nach Umkristallisieren aus Ethanol erhält man das reine cis-Isomere, Fp. 156-157°.

Eine Lösung von 1575 g dieses Salzes in 7875 ml Wasser wird mit einer Lösung von 4,356 Mol Kaliumcarbonat in 790 ml Wasser versetzt. Das cis-1-{4-[[3-(2-Allyloxy-phenoxy)-2-hydroxypropyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon wird als Öl erhalten. Es kann wie vorstehend beschrieben in ein Salz übergeführt werden, wie in ein Hemifumarat grösserer Reinheit.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: 36,2 g N-(4-Nitrophenyl)-ethylendiamin (F. Linsker und R.L. Evans, J. Org. Chem. 10, 283 (1945)) werden bei Raumtemperatur langsam zu einer Lösung von 30 g Essigsäureanhydrid in 100 ml 1,2-Dimethoxyethan gegeben. Der Ansatz wird dann 1 Stunde auf einem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid und Wasser aufgenommen, dann durch Zugabe von 5N Natronlauge auf pH 9-10 eingestellt. Die Methylenchloridphase wird mit einer 10% wässrigen Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingengt. Man erhält das rohe N-(2-Acetyl-amino-ethyl)-N-(4-nitrophenyl)-acetamid, das ohne weitere Reinigung verwendet wird.

25 g 5% Rhodium auf Kohle (Wassergehalt 50%) werden zu einer Mischung von N-(2-Acetyl-amino-ethyl)-N-(4-nitrophenyl)-acetamid und 500 ml Wasser gegeben. Der Ansatz wird innerhalb eines Temperatur-

bereiches von 40-50° und unter einem Druck von 3 Atmosphären hydriert, bis etwa 0,9 Mol Wasserstoff aufgenommen sind. Der Ansatz wird filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhält einen viskosen Rückstand, der aus einer Mischung des cis- mit einer kleinen Menge des trans-N-(2-Acetylamino-ethyl)-N-(4-amino-cyclohexyl)-acetamids besteht.

Eine Lösung von 24 g N-(2-Acetylamino-ethyl)-N-(4-amino-cyclohexyl)-acetamid (vorwiegend das cis-Isomer) und 21 g 1-(2-Allyloxy-phenoxy)-2,3-epoxy-propan in 200 ml Isopropanol wird 6 Stunden gerührt und unter Rückfluss erhitzt, danach zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in 400 ml 50%igem wässrigen Ethanol aufgenommen, in dem vorher 24 g Natriumhydroxid aufgelöst worden sind. Der Ansatz wird 4 Stunden unter Rückfluss gekocht, dann teilweise eingeeengt, um das Ethanol zu entfernen. Nach Zugabe von 20 g Natriumchlorid wird der Ansatz wiederholt mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhält das rohe 1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-allyloxy-phenoxy)-2-propanol (vorwiegend das cis-Isomer).

Beispiel 2: Die folgenden Verbindungen können nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt werden, indem man die geeigneten Ausgangsverbindungen auswählt:

2.1 cis-1-{4-[[3-(2-Cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 168-170° (aus Ethanol) durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.2 (S)-cis-1-{4-[[3-(2-Cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 147-149°; $[\alpha]_D^{25} = -8,41^\circ$ (c = 1,35 in Methanol), durch Umsetzung von (S)-cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.3 (R)-cis-1-{4-[[3-(2-Cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 150-152° (Zersetzung), $[\alpha]_D^{25} = +8,26^\circ$ (c = 1,36 in Methanol); durch Umsetzung von (R)-cis-1-{4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.4 trans-1-{4-[[3-(2-Cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 178-180° (aus Isopropanol), durch Umsetzung von trans-1-{4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.5 cis-1-{4-[[3-(2-Methoxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 190-192° (aus einer Mischung von Isopropanol und Methanol), durch Umsetzung von cis-1-{4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.6 cis-1-{4-[[3-(2-Propargyloxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 168° (aus 95% Ethanol), durch Umsetzung von cis-1-{4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-propargyloxy-phenoxy)-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.7 trans-1-{4-[[3-(2-Propargyloxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 92-98°, durch Umsetzung von trans-1-{4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-propargyloxy-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.8 cis-1-{4-[[3-(3-Propargyloxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 177° (aus Ethanol), durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(3-propargyloxy-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.9 cis-1-{4-[[3-(4-Propargyloxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des 1:1-Fumarats 95-100° (Isopropanolsolvat aus Isopropanol), durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(4-propargyloxy-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.10 cis-1-{4-[[3-(2-Cyan-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 192° (Zersetzung, aus Ethanol), durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-cyan-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.11 trans-1-{4-[[3-(2-Cyan-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 215-216° (aus Ethanol), durch Umsetzung von trans-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-cyan-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.12 cis-1-{4-[[3-[2-(1-Pyrrolyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 144° (Zersetzung, aus Ethanol), durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-[2-(1-pyrrolyl)-phenoxy]-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.13 cis-1-{4-[[3-[2-(2-Pyrrolyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 130-134° (aus Ethanol), durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-[2-(2-pyrrolyl)-phenoxy]-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.14 cis-1-{4-[[3-[2-(4-Morpholino)-phenoxy]-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 114-118° (aus Ethanol), durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-[2-(4-morpholino)-phenoxy]-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.15 cis-1-{4-[[3-[4-(2-Methoxy-ethyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 166-168° (aus Isopropanol), durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-[4-(2-methoxy-ethyl)-phenoxy]-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.16 cis-1-{4-[[3-(2-Benzoyloxy)-phenoxy]-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 141-146° (aus Ethanol), durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-benzoyloxy)-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.17 cis-1-{4-[[3-(2-Carbamoyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 110°, durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-carbamoyl)-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.18 cis-1-{4-[[3-[2-(2-Methyl-propoxy)-phenoxy]-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 170-172° (aus Aceton), durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-[2-(2-methyl-propoxy)-phenoxy]-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.19 cis-1-{4-[[3-(2-Cyclohexyl)-phenoxy]-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 117-120° (Hydrat, aus einem Gemisch von Isopropanol and Aceton), durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-cyclohexyl)-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.20 cis-1-{4-[[3-(2-Methoxycarbonyl-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 135-138° (aus einem Gemisch von Isopropanol und Aceton), durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-methoxycarbonyl-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.21 cis-1-{4-[[3-(2-Phenyl-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 146-148° (aus Isopropanol), durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-phenyl-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.22 cis-1-{4-[[3-(4-Benzylloxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hydrochlorids 159-161° (aus Ethanol), durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(4-benzylloxy-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.23 trans-1-{4-[[3-(2-Allyloxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 149-150° (aus Ethanol), durch Umsetzung von trans-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-allyloxy-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.24 cis-1-{4-[[3-(2-Allyl-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 158-159° (aus einem Gemisch von Isopropanol und Aceton), durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-allyl-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.25 cis-1-{4-[[3-(2-Cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-3-methyl-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 145-147°, durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Methylamino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2-cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.26 cis-1-{4-[N-[3-(2-Allyloxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-N-methyl-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hydrochlorids 80° (Zersetzung, aus Essigester), durch Umsetzung von cis-1-{N-[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-N-methyl-amino}-3-(2-allyloxy-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.27 cis-1-{4-[[3-(4-Chlor-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, Fp. des Hemifumarats 163° (aus Isopropanol), durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(4-chlor-1,2,5-thiadiazol-3-yloxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.28 cis-1-{4-[[3-(1-Naphthyloxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.29 cis-1-{4-[[3-(4-Indolyloxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(4-indolyloxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.30 cis-1-{4-[[3-(3-Cyan-2-pyridyloxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(3-cyan-2-pyridyloxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol;

2.31 cis-1-{4-[[3-(4-Carbamoylmethyl-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, durch Umsetzung von cis-1-{[4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(4-carbamoylmethyl-phenoxy)-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol; und

2.32 cis-1-{4-[[3-(2(1H)-Oxo-3,4-dihydro-5-chinolinyl-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon, durch Umsetzung von cis-1-{4-[(2-Amino-ethyl)-amino]-cyclohexyl]-amino}-3-(2(1H)-oxo-3,4-dihydro-5-chinolinyl-2-propanol mit N,N'-Carbonyl-diimidazol.

Beispiel 3: Durch Behandlung von 1-[(4-Amino-cyclohexyl)-amino-3-(2-allyloxy-phenoxy)-2-propanol mit Ethylisocyanat wird 1-{4-[[3-(2-Allyloxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-3-ethylharnstoff erhalten, dessen Hemifumarat nach Waschen mit wenig Aceton/Methanol (9:1) bei 159-160° schmilzt.

Beispiel 4: Durch Behandlung von cis-1-{4-[[3-(2-Cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon mit Benzoylchlorid in Gegenwart von Pyridin wird das cis-1-{4-[[3-(2-Cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-benzoyloxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon erhalten.

Auf analoge Weise wird durch Behandlung von cis-1-{4-[[3-(2-Cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon mit Nicotinoylchlorid in Gegenwart von Pyridin cis-1-{4-[[3-(2-Cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-(3-pyridylcarbonyloxy)-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon und durch Behandlung von cis-1-{4-[[3-(2-Allyloxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon mit Acetylchlorid in Gegenwart von Pyridin das cis-1-{4-[[3-(2-Allyloxy-phenoxy)-2-acetyloxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon erhalten.

Beispiel 5: Tabletten mit einem Gehalt von je 10 mg der aktiven Substanz des Beispiels 1:

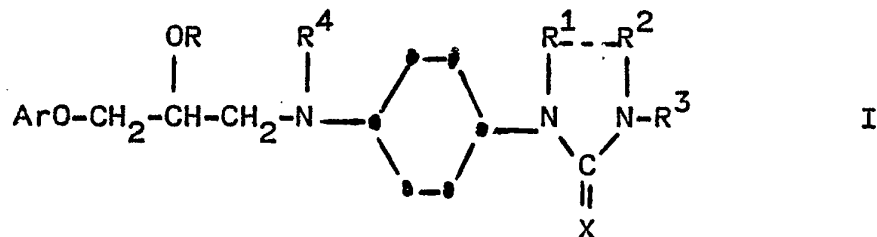
Bestandteile für 10 000 Tabletten:

Cis-1-{4-[[3-(2-Allyloxyphenoxy)-2-hydroxy-propyl]-amino]-cyclohexyl}-2-imidazolidinon-hemifumarat	100 g
Milchzucker	1157 g
Maisstärke	75 g
Polyethylenglykol 6000	75 g
Talkpulver	75 g
Magnesiumstearat	18 g
gereinigtes Wasser	q.s.

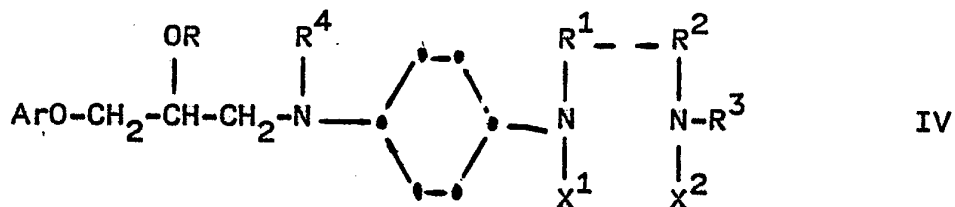
Verfahren: Sämtliche pulvrigen Bestandteile werden mit einem Sieb von 0,6 mm Maschenweite gesiebt. Dann wird der Wirkstoff mit Milchzucker, Talk, Magnesiumstearat und mit der Hälfte der Stärke in einem geeigneten Mischer vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 40 ml Wasser suspendiert und die Suspension zur siedenden Lösung von Polyethylenglykol in 150 ml Wasser gegeben. Die erhaltene Paste wird zu den Pulvern gegeben und gegebenenfalls unter Zugabe einer weiteren Wassermenge granuliert. Das Granulat wird 16 Stunden bei 35° getrocknet, durch ein Sieb von 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu Tabletten mit 6,4 mm Durchmesser, welche eine Bruchrille aufweisen, gepresst.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin Ar einen monocyclischen oder gegebenenfalls partiell gesättigten bicyclischen, carbocyclischen oder heterocyclischen aromatischen Rest bedeutet, R für Wasserstoff, Alkanoyl oder Aroyl steht, R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl oder R^1 und R^2 gemeinsam Alkylen mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, das die zwei Stickstoffatome, an die es gebunden ist, durch 2 bis 4 Kohlenstoffatome trennt, bedeuten, R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Niederalkyl stehen, und X Oxo (O) oder Thio (S) bedeutet, und ihren Salzen, gekennzeichnet dadurch, daß man zwei Verbindungen miteinander umsetzt oder eine Verbindung cyclisiert, wobei diese Verbindungen bzw. Verbindung die Formel



aufweisen, worin Ar, R, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, und worin eine der Gruppen

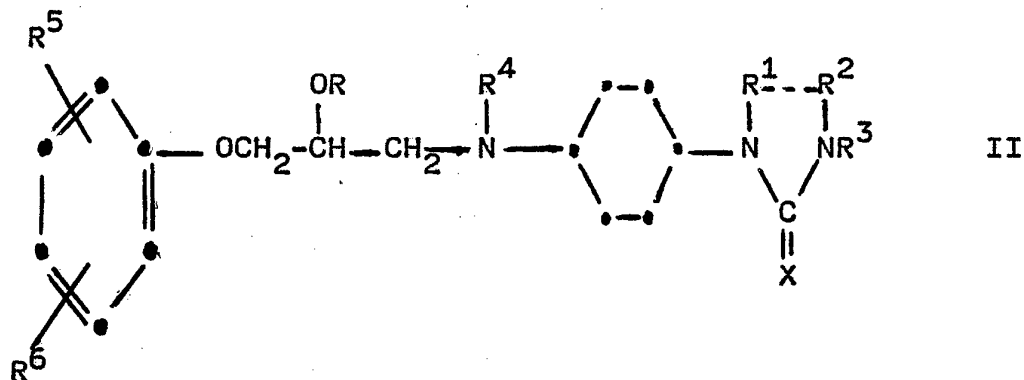
X^1 und X^2 Wasserstoff und die andere das Acylradikal eines Kohlensäurehalbderivates bedeutet, oder worin entweder X^1 zusammen mit R^1 oder X^2 zusammen mit R^2 die Gruppe der Formel $=C=X$ (IVa) bedeutet, wobei dann X^2 Wasserstoff und R^2 Wasserstoff oder Niederalkyl oder X^1 Wasserstoff und R^1 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, und wobei in der Ausgangsverbindung (den Ausgangsverbindungen) der Formel IV funktionelle Gruppen, die an der Reaktion nicht teilnehmen, in geschützter Form vorliegen können, und etwaige geschützte funktionelle Gruppen in freie funktionelle Gruppen überführt, und, gewünschtenfalls, eine erhaltene Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, und/oder, gewünschtenfalls, eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in eine freie Verbindung oder ein anderes Salz umwandelt, und/oder, gewünschtenfalls, ein erhaltenes Isomergemisch in seine Isomere auftrennt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß im Ausgangsmaterial der Formel IV, in dem R^1 und R^2 zusammen vorzugsweise eine wie in Punkt 1 definierte Alkylengruppe bilden, das Acylradikal eines Kohlensäurehalbderivates X^1 oder X^2 das entsprechende Radikal eines Kohlensäurehalbesters, eines Kohlensäurehalbhalogenides oder eines Kohlensäurehalbamides ist.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Ausgangsverbindung der Formel IV, in der R^1 und R^2 zusammen eine wie in Punkt 1 definierte Alkylengruppe bilden, durch Umsetzung einer Ausgangsverbindung der Formel IV, in der sowohl X^1 als auch X^2 Wasserstoff bedeuten, mit einem reaktiven Derivat der Kohlensäure in situ gebildet wird.

4. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß ein reaktives Derivat der Kohlensäure ein entsprechender Diester, wie ein Diniederalkylcarbonat, ein Dihalogenid, wie Phosgen, ein Halogenkohlen säureester, wie ein Halogenkohlen säureniederalkylester, ein Halogenkohlen säureamid oder ein Harnstoff, wie N,N'-Carbonyldiimidazol ist.
5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der Formel I oder ihre Salze herstellt, worin Ar gegebenenfalls substituiertes (Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, 3,4-Dihydro-1(2H)-naphthalenonyl, 3,4-Dihydro-2-(1H)-chinolonyl, 3,4-Dihydro-1(2H)-isochinolonyl, Indolyl oder 1,2,5-Thiadiazolyl) bedeutet und R, R¹, R², R³, R⁴ und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.
6. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der Formel I oder ihre Salze herstellt, worin Ar gegebenenfalls durch einen bis drei Substituenten der Gruppe niederes (Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkanoyl, Mono- oder Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkylsulfonylamino, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbamoyl, Alkylsulfamoyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkenyloxy, oder Alkynyloxy), Hydroxy, Cyan, Halogen, Pyrrolyl, Amino, 5-, 6- oder 7-gliedriges (Alkyl-, Oxaalkyl-, Thiaalkyl-)imino, Benzyloxy, Phenyl, 5-, 6- oder 7-gliedriges Cycloalkyl, Carbamoyl, Sulfamoyl oder durch 3- bis 7-gliedriges Cycloalkyl-, Phenyl-, Hydroxy-, Niederalkoxy-, Niederalkoxycarbonylamino-, Niederalkylthio-, Niederalkylsulfinyl-, Niederalkylsulfonyl- und Carbamoyl-substituiertes (Niederalkyl oder Niederalkoxy) substituiertes Phenyl bedeutet, R für Wasserstoff, Niederalkanoyl oder Aroyl

steht; R^1 und R^2 Wasserstoff oder Niederalkyl, oder R^1 und R^2 gemeinsam Alkylen mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, das die zwei Stickstoffatome, an die es gebunden ist, durch 2 bis 4 Kohlenstoffatome trennt, bedeuten, R^3 und R^4 für Wasserstoff oder Niederalkyl stehen und X O oder S ist.

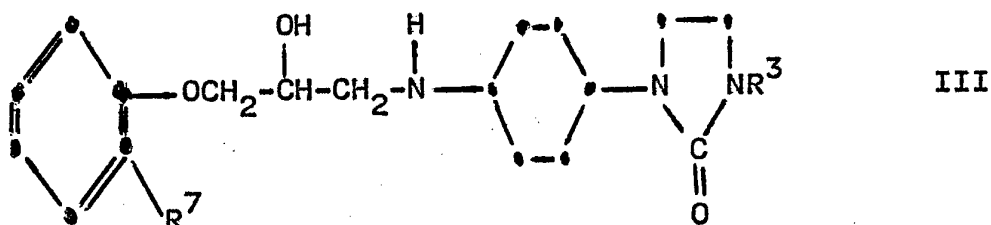
7. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der Formel I oder ihre Salze herstellt, worin Ar die in Punkt 6 angegebenen Bedeutungen hat, R Wasserstoff bedeutet, R^1 und R^2 zusammen Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, wodurch 5-, 6- oder 7-gliedrige Ringe gebildet werden, R^3 und R^4 Wasserstoff oder Niederalkyl und X O oder S bedeuten.
8. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der Formel



oder ihre Salze herstellt, worin R Wasserstoff oder Niederalkanoyl bedeutet, jedes der Symbole R^1 und R^2 für Wasserstoff steht oder R^1 und R^2 zusammen unverzweigtes Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten, R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff, niederes

(Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Alkenyloxy oder Alkinyloxy), Hydroxy, Cyan, Halogen, Amino, niederes (Mono- oder Dialkylamino, Alkanoylamino, Alkylsulfonylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl oder Alkylsulfonyl), Morpholino, 1- oder 2-Pyrrolyl, Phenyl, 5 bis 7-gliedriges Cycloalkyl, Niederalkanoyl, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl oder Sulfamoyl bedeuten, R^6 auch Niederalkyl oder Niederalkoxy bedeutet, welche Reste durch einen Substituenten der Gruppe Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Niederalkoxycarbonylamino, Niederalkyl(thio, sulfinyl oder sulfonyl), oder durch Carbamoyl substituiert sein können und X O oder S bedeutet.

9. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der Formel II nach Punkt 8 oder ihre Salze herstellt, worin R, R^1 und R^2 die in Punkt 8 gegebenen Bedeutungen aufweisen, R^3 , R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen, R^6 Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkyl-(thio, sulfinyl oder sulfonyl), Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Niederalkinyloxy, Cyan, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkanoylamino, Morpholino, Pyrrolyl oder 5 bis 7-gliedriges Cycloalkyl bedeutet; R^6 auch für Niederalkyl oder Niederalkoxy steht, welche Reste durch Cycloalkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Niederalkoxy oder durch Carbamoyl substituiert sind und X O bedeutet.
10. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der Formel



oder ihre Salze herstellt, worin R^3 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet und R^7 für Cyan, Niederalkoxycarbonyl, Pyrrolyl, Morpholino, Alkenyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyloxy mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, welches durch Cyclopropyl substituiert ist, steht.

11. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß man cis-1-{4-((3-(2-Allyloxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl)-amino)-cyclohexyl}-2-imidazolidinon oder ein Salz davon herstellt.
12. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß man cis-1-{4-((3-(2-Cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl)-amino)-cyclohexyl}-2-imidazolidinon oder ein Salz davon herstellt.
13. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß man (S)-cis-1-{4-((3-(2-Cyclopropylmethoxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl)-amino)-cyclohexyl}-2-imidazolidinon oder ein Salz davon herstellt.