



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 256 325 A5

4(51) C 07 D 265/30
C 07 D 267/10

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 302 256 2
(31) 101552/1986
315090/1986(22) 29.04.87
(32) 30.04.86
31.12.86(44) 04.05.88
(33) JP

(71) siehe (73)

(72) Kon, Tatsuya; Kato, Shiro; Morie, Toshiya; Ohno, Kazunori; Hino, Katsuhiko; Karasawa, Tadahiko; Yoshida, Naoyuki, JP

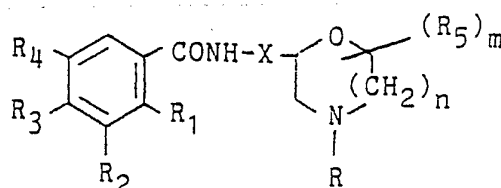
(73) Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka-shi, Osaka-fu, JP

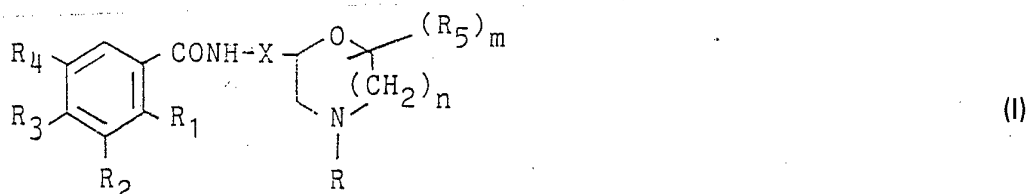
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung substituierter Benzamidderivate

(55) Verfahren, substituierte, Benzamidderivate, gastrointestinal, Motilität, pharmazeutisch, Zubereitung

(57) Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel, worin R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, m und n die in den Erfindungsansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, und deren Säureadditionssalze, quaternäre Ammoniumsalze und N-Oxidderivate. Diese Verbindungen, Salze und N-Oxidderivate zeigen eine ausgezeichnete, die gastrointestinale Motilität verstärkende Aktivität. Sie können in entsprechenden pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt werden. Formel



Erfindungsansprüche:**1. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung der Formel ,**

worin R Wasserstoff, ein C₂–C₅-Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, ein Heteroaryl(C₁–C₃)alkyl, in dem das Heteroaryl, Furyl, Thienyl, Pyridyl oder 1,2-Benzisoxazolyl bedeutet, oder ein Phenyl(C₃–C₅)alkenyl oder –T–(Y)_p–R₆ ist (worin T eine einfache Bindung oder ein C₁–C₆-Alkyl, Y Sauerstoff, Schwefel oder Carbonyl, R₆ Phenyl, ein durch ein bis fünf unabhängig aus der Gruppe, die aus Halogen, einem C₁–C₄-Alkyl, Trifluormethyl, einem C₁–C₄-Alkoxy, Nitro, Cyan und Amino besteht, ausgewählte Reste substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Diphenylmethyl ist und p 0 oder 1 ist, wobei p den Wert 0 hat, wenn T eine einfache Bindung ist),

R₁ Halogen, Hydroxy, ein C₁–C₁₂-Alkoxy, ein C₃–C₆-Cycloalkyloxy, ein C₃–C₈-Alkenyloxy, ein C₃–C₈-Alkinyloxy, ein durch ein oder zwei Sauerstoffatome oder Carbonylgruppen unterbrochenes C₂–C₆-Alkoxy, ein C₁–C₄-Alkylthio, Amino, eine monosubstituierte Aminogruppe, bei der der Substituent ein C₁–C₈-Alkyl, ein Phenyl(C₁–C₃)alkyl oder ein C₃–C₆-Cycloalkyl ist, ein C₂–C₆-Alkoxy, bei dem das Kohlenstoffatom in irgendeiner anderen als der 1-Stellung durch eine Hydroxyl- oder Aminogruppe substituiert ist oder ein substituiertes C₁–C₆-Alkoxy ist, bei dem der Substituent ein Halogen, eine Cyangruppe, ein C₂–C₅-Alkoxycarbonyl, ein Phthalimidrest, ein C₃–C₆-Cycloalkyl, ein gegebenenfalls durch ein Halogen substituierter Phenylrest, ein gegebenenfalls durch ein Halogen substituierter Phenoxyrest oder ein gegebenenfalls durch ein Halogen substituierter Benzoylrest ist,

R₂ Wasserstoff ist,

R₃ Wasserstoff, ein Halogen, eine Aminogruppe, eine C₁–C₄-Alkylaminogruppe, eine Di(C₁–C₄-alkyl)aminogruppe, eine C₂–C₅-Alkanoylaminogruppe oder eine Nitrogruppe ist,

R₄ Wasserstoff, ein Halogen, eine Nitrogruppe, Sulfamoyl, ein C₁–C₄-Alkylsulfamoyl oder ein Di(C₁–C₄-alkyl)sulfamoyl ist,

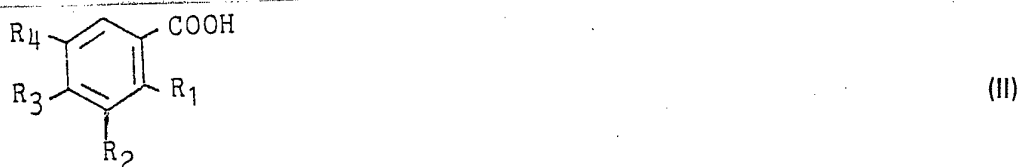
oder irgendwelche zwei benachbarte Reste aus R₁, R₂, R₃ und R₄ unter Bildung eines C₁–C₃-Alkylendioxyrestes kombiniert sind, wobei die verbleibenden zwei Reste jeweils Wasserstoff sind,

R₅ Wasserstoff oder ein C₁–C₄-Alkyl ist,

X ein C₁–C₃-Alkyl ist und

m und n jeweils 1 oder 2 sind, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R₂, R₃ und R₄ nicht Wasserstoff ist,

oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz, quaternäres Ammoniumsalz oder N-Oxidderivat davon, **gekennzeichnet dadurch**, daß man

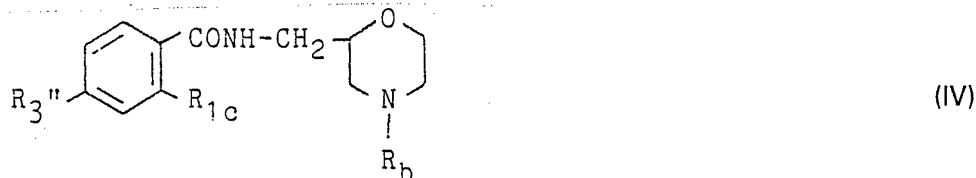
(a) eine Verbindung der Formel ,

worin R₁, R₂, R₃ und R₄ die oben genannte Bedeutung haben oder ein reaktionsfähiges Derivat davon, mit einer Verbindung der Formel

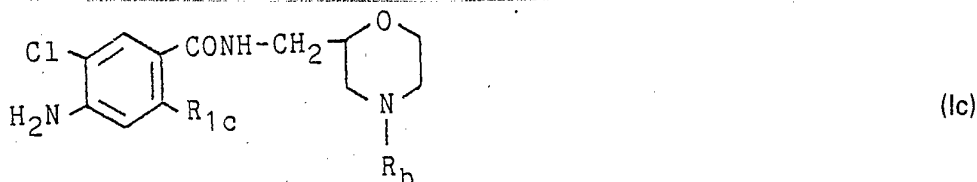


umsetzt, worin R_5 , X, m und n die oben genannte Bedeutung haben und R' mit Ausnahme von Wasserstoff die gleiche Bedeutung hat wie R, wobei man bei Erhalt einer Verbindung der Formel (I), bei der R eine C_2 - C_5 -Alkoxycarbonylgruppe, Benzyloxycarbonyl oder Benzyl ist, diese Gruppe gegebenenfalls aus dem Produkt entfernt,

(b) eine Verbindung der Formel

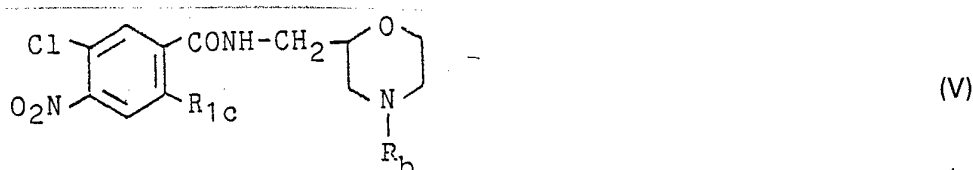


chloriert, wobei R_b Pyridylmethyl, Benzyl, Fluorbenzyl, Chlorbenzyl oder 3-(4-Chlorphenoxy)propyl ist, R_{1c} Methoxy, Ethoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentyloxy oder Isopentyloxy ist und R_3'' eine C_2 - C_5 -Alkanoylaminogruppe ist, und anschließend die Alkanoylgruppe aus dem Produkt entfernt zur Bildung einer Verbindung der Formel,



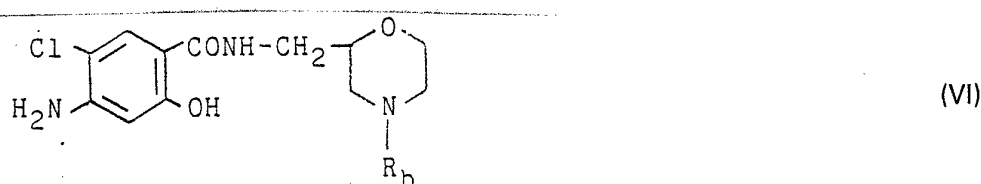
worin R_b und R_{1c} die oben genannte Bedeutung haben,

(c) eine Verbindung der Formel



reduziert, wobei R_b und R_{1c} die oben genannte Bedeutung haben, wobei man eine Verbindung der Formel (Ic) erhält oder

(d) eine Verbindung der Formel

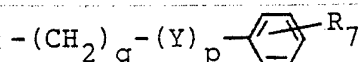


worin R_b die oben genannte Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel



umsetzt, wobei R_8 Methyl, Ethyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl oder Isopentyl ist und Z ein Rest eines reaktionsfähigen Esters eines Alkohols ist, wobei man eine Verbindung der Formel (Ic) erhält, und gegebenenfalls anschließend das Produkt in das erwünschte pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalz, quaternäre Ammoniumsalz oder N-Oxidderivat davon umwandelt.

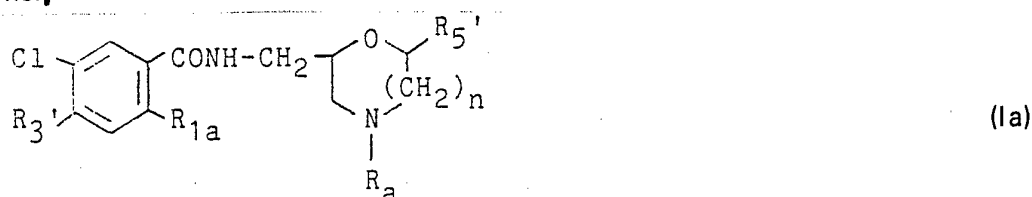
2. Verfahren nach Anspruch 1 — (a), **gekennzeichnet dadurch**, daß das Produkt eine Verbindung der Formel (I), in der R Pyridylmethyl,



worin Y und p die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, R_7 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Cyan oder Nitro ist und q eine ganze Zahl von 1–4 ist), Pentafluorbenzyl, 2-Nitro-4-chlorbenzyl,

1-Phenylethyl oder Naphthylmethyl ist; R_1 eine Hydroxylgruppe, eine C_1 - C_{10} -Alkoxy-, eine C_5 - C_6 -Cycloalkyloxy-, eine C_3 - C_5 -Alkenyloxy-, eine C_3 - C_5 -Alkinyloxy-, eine durch eine Carbonylgruppe unterbrochene C_2 - C_4 -Alkoxygruppe, eine C_2 - C_5 -Alkoxygruppe, in der ein Kohlenstoffatom in einer anderen als der 1-Position durch ein Hydroxy substituiert ist, oder ein substituiertes C_1 - C_5 -Alkoxy, bei dem der Substituent Halogen, Cyan, ein C_2 - C_4 -Alkoxycarbonyl, ein C_3 - C_5 -Cycloalkyl, ein gegebenenfalls durch ein Halogen substituiertes Phenyl, ein gegebenenfalls durch ein Halogen substituiertes Phenoxy oder ein gegebenenfalls durch ein Halogen substituiertes Benzoyl ist; R_2 Wasserstoff ist; R_3 Amino, ein $Di(C_1-C_2\text{-alkyl})$ amino oder ein C_2 - C_5 -Alkanoylamino ist; R_4 Chlor ist; R_5 Wasserstoff oder Methyl ist; X Methylen oder Ethylen ist; m den Wert 1 hat und n 1 oder 2 ist oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz, quaternäres Ammoniumsalz oder N-Oxidderivat davon ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 — (a), **gekennzeichnet dadurch**, daß das Produkt eine Verbindung der Formel,



in der R_a Pyridylmethyl, Benzyl, Fluorbenzyl, Chlorbenzyl, Trifluormethylbenzyl, Cyanbenzyl oder 3-(4-Chlorphenoxy)-propyl ist,

R_{1a} ein C_1 - C_7 -Alkoxy, Cyclopentyloxy, 3-Butenyloxy, 3-Methyl-2-butenyloxy, 2-Oxypropoxy, 2-Hydroxypropoxy oder 2-Chlorethoxy ist,

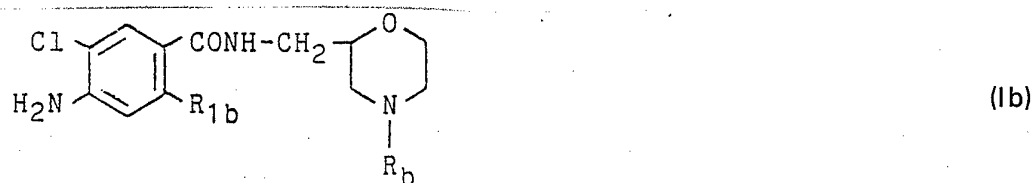
$R_{3'}$ Amino, Dimethylamino oder ein C_2 - C_3 -Alkanoylamino ist,

$R_{5'}$ Wasserstoff oder Methyl ist und

n 1 oder 2 ist, oder

ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz, quaternäres Ammoniumsalz oder N-Oxidderivat davon ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1 — (a), **gekennzeichnet dadurch**, daß das Produkt eine Verbindung der Formel,



worin R_b die in Anspruch 1 — (b) genannte Bedeutung hat und

R_{1b} Methoxy, Ethoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, 3-Methyl-2-butenyloxy oder 2-Hydroxypropoxy ist oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz oder N-Oxidderivat davon ist.

5. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Produkt eine Verbindung der Formel (Ic) oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz oder N-Oxidderivat davon ist.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Produkt 4-Amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon ist.
7. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Produkt 4-Amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-(3-pyridyl)-methyl-2-morpholinyl]methyl]benzamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon ist.
8. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Produkt 4-Amino-N-[(4-benzyl-2-morpholinyl)methyl]-2-butoxy-5-chlorbenzamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon ist.
9. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Produkt 4-Amino-2-butoxy-5-chlor-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon ist.

10. Verfahren nach Anspruch 1 (a), **gekennzeichnet dadurch**, daß das Produkt 4-Amino-N-[(4-benzyl-2-morpholinyl)methyl]-5-chlor-2-(3-methyl-2-butenyloxy)benzamid oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Benzamidderivate. Diese Derivate weisen eine die gastrointestinale Motilität steigernde Aktivität auf, und sie sind als aktive Bestandteile in pharmazeutischen Zubereitungen enthalten.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der JP-OS Nr. 90274/1978 ist offenbar, daß gewisse N-[(4-Niederalkyl-2(oder 3)-morpholinyl)methyl]benzamidderivate eine Antireserpin-Aktivität, analgetische Aktivität etc. haben, und daß sie z. B. als Antidepressiva oder Analgetika brauchbar sind. Andererseits sind seit Mitte der sechziger Jahre verschiedene Benzamidderivate synthetisiert und deren pharmakologische Eigenschaften untersucht worden, nachdem 4-Amino-5-chlor-N[(2-diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamid (internationaler Freiname: Metoclopramid, vgl. Merck Index, 10. Auflage, 6019 [1983]) als Antiemetikum oder die gastrointestinale Motilität verstärkendes Mittel entwickelt worden ist. Bis jetzt sind jedoch noch keine substituierten Benzamidderivate gefunden worden, die als die gastrointestinale Motilität verstärkendes Mittel eine größere Aktivität aufweisen als Metoclopramid.

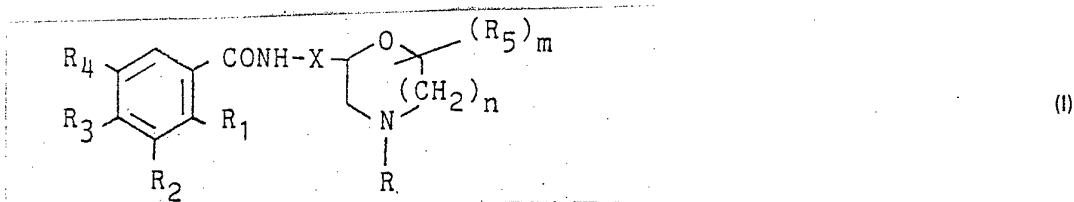
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Schaffung neuer substituierter Benzamidderivate sowie von Verfahren zu deren Herstellung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Benzamidderivate zu schaffen, die eine ausgezeichnete, die gastrointestinale Motilität verstärkende Aktivität aufweisen. Diese Derivate sollen als aktiver Bestandteil in entsprechenden pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde festgestellt, daß gewisse substituierte Benzamidderivate, bei denen das Stickstoffatom der Amidgruppe mit dem Kohlenstoffatom in 2-Stellung des Morpholins oder der Hexahydro-1,4-oxazepingruppe über eine Alkylengruppe verbunden ist, eine ausgezeichnete Aktivität hinsichtlich der Verstärkung der gastrointestinalen Motilität aufweisen und daß einige dieser substituierten Benzamidderivate die gastrointestinale Motilität mehr verstärken als Metoclopramid, dabei aber weniger nachteilige Wirkungen auf das Zentralnervensystem haben. Die erfindungsgemäß hergestellten substituierten Benzamidderivate sind Verbindungen der Formel I.



R ist Wasserstoff, ein C₂-C₅-Alkoxy-carbonyl, Benzoyloxy-carbonyl, ein Heteroaryl(C₁-C₃)alkyl, in dem das Heteroaryl, Furyl, Thienyl, Pyridyl oder 1,2-Benzisoxazolyl bedeutet, oder ein Phenyl(C₃-C₆)alkenyl oder -T-(Y)_p-R₆ (worin T eine einfache Bindung oder ein C₁-C₆-Alkyl, Y Sauerstoff, Schwefel oder Carbonyl, R₆ Phenyl, ein durch ein bis fünf unabhängig aus der Gruppe, die aus Halogen, einem C₁-C₄-Alkyl, Trifluormethyl, einem C₁-C₄-Alkoxy, Nitro, Cyan und Amino besteht, ausgewählte Reste substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Diphenylmethyl ist und p 0 oder 1 ist, wobei p den Wert 0 hat, wenn T eine einfache Bindung ist);

R₁ ist Halogen, Hydroxy, ein C₁-C₁₂-Alkoxy, ein C₃-C₆-Cycloalkyloxy, ein C₃-C₈-Alkenyloxy, ein C₃-C₈-Alkinyloxy, ein durch ein oder zwei Sauerstoffatome oder Carbonylgruppen unterbrochenes C₂-C₆-Alkoxy, ein C₁-C₄-Alkylthio, Amino, eine monosubstituierte Aminogruppe, bei der der Substituent ein C₁-C₈-Alkyl, ein Phenyl(C₁-C₃)alkyl oder ein C₃-C₆-Cycloalkyl ist, ein C₂-C₆-Alkoxy, bei dem das Kohlenstoffatom in irgendeiner anderen als der 1-Stellung durch eine Hydroxyl- oder Aminogruppe substituiert ist oder ein substituiertes C₁-C₆-Alkoxy, bei dem der Substituent ein Halogen, eine Cyangruppe, ein C₂-C₅-Alkoxy-carbonyl, ein Phthalimidrest, ein C₃-C₆-Cycloalkyl, ein gegebenenfalls durch ein Halogen substituierter Phenylrest, ein gegebenenfalls durch ein Halogen substituierter Phenoxyrest oder ein gegebenenfalls durch ein Halogen substituierter Benzoylrest;

R₂ ist Wasserstoff;

R₃ ist Wasserstoff; ein Halogen, eine Aminogruppe, eine C₁-C₄-Alkylaminogruppe, eine Di(C₁-C₄-alkyl)aminogruppe, eine C₂-C₅-Alkanoylaminogruppe oder eine Nitrogruppe;

R₄ ist Wasserstoff, ein Halogen, die Nitrogruppe, Sulfamoyl, ein C₁-C₄-Alkylsulfamoyl oder ein Di(C₁-C₄-alkyl)sulfamoyl; oder irgendwelche zwei benachbarte Reste aus R₁, R₂, R₃ und R₄ sind unter Bildung eines C₁-C₃-Alkylendioxyrestes kombiniert, wobei die verbleibenden zwei Reste jeweils Wasserstoff sind;

R_5 ist Wasserstoff oder ein C_1 - C_4 -Alkyl;

X ist ein C_1 - C_3 -Alkyl; und

m und n sind jeweils 1 oder 2; mit der Maßgabe,

daß mindestens einer der Reste R_2 , R_3 und R_4 nicht Wasserstoff ist und

pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze, quaternäre Ammoniumsalze und N-Oxidderivate davon.

Die pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze der Verbindungen (I) schließen z. B. die Additionssalze anorganischer Säuren (z. B. Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, Sulfat, Phosphat usw.) und die Additionssalze organischer Säuren (z. B. Oxalat, Maleat, Fumarat, Lactat, Malat, Citrat, Tartrat, Benzoat, Methansulfonat etc.) ein.

Die pharmazeutisch verträglichen quaternären Ammoniumsalze der Verbindungen (I) bedeuten pharmazeutisch verträgliche Ammoniumsalze der Verbindungen der Formel (I), bei denen R eine andere Bedeutung hat als Wasserstoff, Alkoxy-carbonyl oder Benzyloxy-carbonyl, und sie schließen z. B. quartäre Ammoniumsalze mit niederen Alkylhalogeniden (z. B. Methyljodid, Methylbromid, Ethyljodid, Ethylbromid usw.), Niederalkyl-niederalkylsulfonate (z. B. Methylmethansulfonat, Ethylmethansulfonat usw.), Niederalkyl-arylsulfonate (z. B. Methyl-p-toluolsulfonat usw.) oder ähnliche ein.

Die N-Oxidderivate der Verbindungen (I) bedeuten N-Oxidderivate der Verbindungen der Formel (I), worin R eine andere Bedeutung hat als Wasserstoff, Alkoxy-carbonyl, Benzyloxy-carbonyl, Thienylalkyl, Pyridylalkyl oder $-T'-S-R_6$ (R_6 hat die obengenannte Bedeutung und T' ist eine Alkylengruppe) und R_1 eine andere Bedeutung hat als Alkylthio.

Die Verbindungen (I), ihre Säureadditionssalze, quaternäre Ammoniumsalze und N-Oxidderivate können gegebenenfalls in Form eines Hydrats oder Solvats vorhanden sein, und die erfindungsgemäß erhaltenen Hydrate und Solvate sind bei der vorliegenden Erfindung ebenfalls eingeschlossen.

Die Verbindungen der Formel (I) enthalten ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome, so daß sie in Form verschiedener Stereoisomere vorhanden sein können. Die vorliegende Erfindung schließt auch diese erfindungsgemäß erhaltenen Stereoisomeren, deren Mischung und racemische Verbindungen ein.

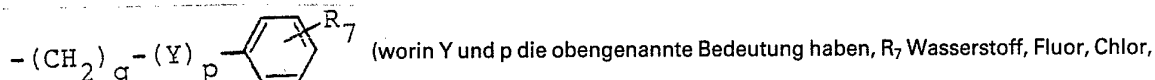
Die für die Atome oder Gruppen in der vorliegenden Anmeldung benutzten Begriffe haben die folgenden Bedeutungen:

Die Alkylgruppe, der Alkylrest, die Alkylengruppe oder der Alkylrest schließen geradkettige oder verzweigte Gruppe ein.

„Alkoxy-carbonyl“ schließt z. B. Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl und ähnliche ein. „Alkyl“ schließt z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Pentyl, Hexyl und ähnliche ein. „Alkoxy“ schließt z. B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Hexyloxy, Isohexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Nonyloxy, Decyloxy, Undecyloxy, Dodecyloxy und ähnliche ein. „Cycloalkyl“ schließt z. B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und ähnliche ein. „Alkenyloxy“ bedeutet eine Gruppe, die eine Doppelbindung in einer anderen Stellung als dem dem Sauerstoffatom benachbarten Kohlenstoffatom aufweist und schließt z. B. Allyloxy, 2-Butenyloxy, 3-Butenyloxy, 3-Methyl-2-butenyloxy, 3- oder 4-Pentyloxy, 4- oder 5-Hexenyloxy, 6-Heptenyloxy und ähnliche ein. „Alkinyloxy“ bedeutet eine Gruppe, die eine Dreifachbindung an einer anderen Stelle als dem dem Sauerstoffatom benachbarten Kohlenstoffatom aufweist und schließt z. B. 2-Propinyloxy, 3-Butinyloxy, 5-Hexinyloxy und ähnliche ein.

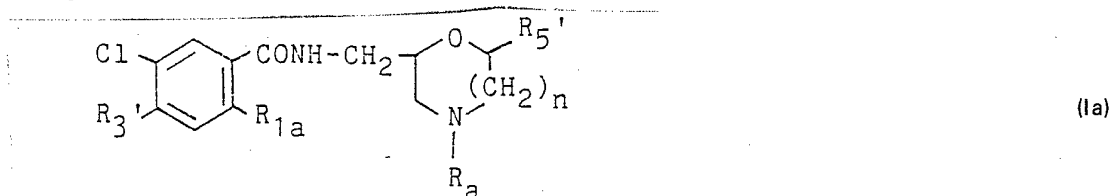
„Durch ein oder zwei Sauerstoffe oder Carbonylgruppen unterbrochenes Alkoxy“ schließt z. B. 2-Methoxyethoxy, (2-Methoxyethoxy)-methoxy, 2,2-Dimethoxyethoxy, 2-Oxopropoxy, 3-Oxobutoxy und ähnliche ein. „Alkanoylamino“ schließt z. B. Acetylamino, Propionylamino, Butyrylamino, Isobutyrylamino und ähnliche ein.

Von den erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen sind solche bevorzugt, die folgende Substituentenbedeutungen aufweisen: R ist Pyridylmethyl,



Trifluormethyl, Cyan oder Nitro ist und q eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist), Pentafluorbenzyl, 2-Nitro-4-chlorbenzyl, 1-Phenylethyl oder Naphthylmethyl; R_1 ist Hydroxy, ein C_1 - C_{10} -Alkoxy, ein C_5 - C_6 -Cycloalkyloxy, ein C_3 - C_5 -Alkenyloxy, ein C_3 - C_5 -Alkinyloxy, ein C_3 - C_5 -Alkinyloxy, ein durch eine Carbonylgruppe unterbrochenes C_2 - C_4 -Alkoxy, ein C_2 - C_5 -Alkoxy, in dem das Kohlenstoffatom in irgendeiner anderen als der 1-Stellung durch ein Hydroxy substituiert ist oder ein substituiertes C_1 - C_5 -Alkoxy, in dem der Substituent ein Halogen, Cyan, ein C_2 - C_4 -Alkoxy-carbonyl, ein C_3 - C_5 -Cycloalkyl, ein gegebenenfalls durch ein Halogen substituierter Phenylrest, ein gegebenenfalls durch ein Halogen substituierter Phenoxyrest oder ein gegebenenfalls durch ein Halogen substituierter Benzoylrest ist; R_2 ist Wasserstoff; R_3 ist Amino, ein Di(C_1 - C_2 -alkyl)amino oder ein C_2 - C_3 -Alkanoylamino; R_4 ist Chlor; R_5 ist Wasserstoff oder Methyl; X ist Methyl oder Ethyl; m ist 1; und n ist 1 oder 2; sowie deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze, quaternäre Ammoniumsalze und N-Oxidderivate.

Bevorzugtere Verbindungen sind Verbindungen der Formel Ia.



In ihr ist R_a Pyridylmethyl, Benzyl, Fluorbenzyl, Chlorbenzyl, Trifluormethylbenzyl, Cyanbenzyl oder 3-(4-Chlorphenoxy)propyl; R_{1a} ist ein C_1 - C_7 -Alkoxy, Cyclopentyloxy, 3-Butenyloxy, 3-Methyl-2-butenyloxy, 2-Oxopropoxy, 2-Hydroxypropoxy oder 2-Chlorethoxy;

R_3 ist Amino, Dimethylamino oder ein C_2 - C_3 -Alkanoylamino;

R_5 ist Wasserstoff oder Methyl; und

n ist 1 oder 2; und

deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze, quaternäre Ammoniumsalze und N-Oxidderivate.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind Verbindungen der Formel Ib,



worin R_b Pyridylmethyl, Benzyl, Fluorbenzyl, Chlorbenzyl oder 3-(4-Chlorphenoxy)propyl ist; und R_{1b} Methoxy, Ethoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, 3-Methyl-2-butenyloxy oder 2-Hydroxypropoxy ist und deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze und N-Oxidderivate.

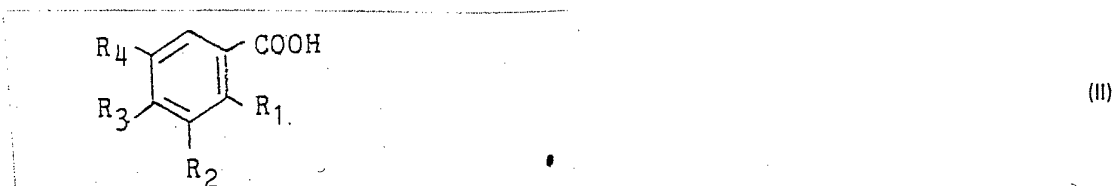
Spezifische Beispiele der besonders bevorzugten Verbindungen sind die folgenden Verbindungen und deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze:

4-Amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]-methyl]benzamid,
 4-Amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-(3-pyridyl)methyl-2-morpholinyl]-methyl]benzamid,
 4-Amino-N-[[4-(4-benzyl-4-morpholinyl)methyl]-5-chlor-2-(3-methyl-2-butenyloxy)benzamid,
 4-Amino-N-[[4-(4-benzyl-2-morpholinyl)methyl]-2-butoxy-5-chlor-benzamid,
 4-Amino-2-butoxy-5-chlor-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]-methyl]benzamid,
 4-Amino-N-[[4-(4-benzyl-2-morpholinyl)methyl]-5-chlor-2-iso-pentyloxybenzamid,
 4-Amino-5-chlor-N-[[4-(2-chlorbenzyl)-2-morpholinyl)methyl]-2-ethoxybenzamid,
 4-Amino-N-[[4-(4-benzyl-2-morpholinyl)methyl]-5-chlor-2-ethoxy-benzamid,
 4-Amino-N-[[4-(4-benzyl-2-morpholinyl)methyl]-5-chlor-2-methoxy-benzamid,
 4-Amino-5-chlor-N-[[4-(4-cyanbenzyl)-2-morpholinyl)methyl]-2-methoxybenzamid und
 4-Amino-5-chlor-N-[[4-(3-(4-chlorphenoxy)propyl)-2-morpholinyl)methyl]-2-methoxybenzamid.

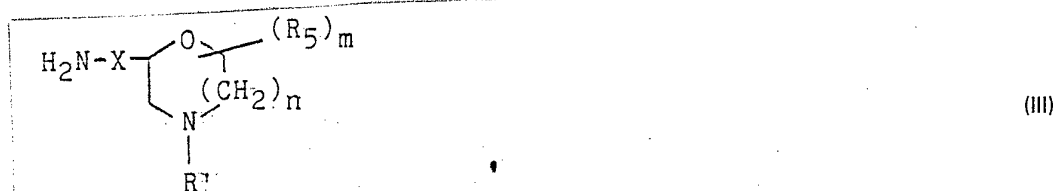
Die neuen Verbindungen können erfindungsgemäß nach verschiedenen, z. B. den folgenden Verfahren hergestellt werden.

Verfahren (a):

Die Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden durch Umsetzen einer Verbindung der Formel:



worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die oben genannte Bedeutung haben oder einem reaktionsfähigen Derivat davon, mit einer Verbindung der Formel:



worin R_5 , X , m und n die oben genannte Bedeutung haben und R' mit Ausnahme von Wasserstoff die gleiche Bedeutung hat wie R , wobei man bei Erhalten einer Verbindung der Formel (I), bei der R eine C_2-C_5 -Alkoxycarbonyl-, die Benzoyloxycarbonyl- oder die Benzylgruppe ist, diese Gruppe gegebenenfalls vom Produkt entfernt wird.

Das reaktionsfähige Derivat der Verbindung (II) schließt z. B. aktivierte Ester, Säureanhydride, Säurehalogenide (insbesondere Säurechlorid) und Niederkylester ein. Geeignete Beispiele der aktivierten Ester sind p-Nitrophenylester, 2,4,5-Trichlorphenylester, Pentachlorphenylester, Cyanmethylester, N-Hydroxysuccinimidester, N-Hydroxyphthalimidester, 1-Hydroxybenzotriazolester, N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximidester, N-Hydroxypiperidinester, 8-Hydroxychinolinester, 2-Hydroxy-4,5-dichlorphenylester, 2-Hydroxypyridinester, 2-Pyridylthiolester und ähnliche ein. Die Säureanhydride schließen symmetrische und gemischte Säureanhydride ein. Geeignete Beispiele der gemischten Säureanhydride sind gemischte Säureanhydride mit Alkylchlorformiaten (z. B. Ethylchlorformiat, Isobutylchlorformiat usw.), gemischte Säureanhydride mit Arylchlorformiaten (z. B. Phenylchlorformiat usw.), gemischte Säureanhydride mit Alkansäuren (z. B. Isovaleriansäure, Pivalinsäure usw.) und ähnliche. Werden die Verbindungen (II) eingesetzt, dann kann die Umsetzung in Gegenwart eines Kondensationsmittels ausgeführt werden, wie Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid, N,N'-Carbonyldiimidazol, 1-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin und ähnlichen. Wird Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid als Kondensationsmittel benutzt, dann können solche Reagenzien wie N-Hydroxysuccinimid, 1-Hydroxybenzotriazol, 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin oder N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximid zu dem Reaktionssystem hinzugegeben werden.

Die Umsetzung der Verbindung (II) oder eines reaktionsfähigen Derivates davon und der Verbindung (III) wird entweder in einem geeigneten Lösungsmittel oder ohne Einsatz irgendeines Lösungsmittels ausgeführt. Ein geeignetes Lösungsmittel wird in Übereinstimmung mit der Art der Ausgangsverbindungen ausgewählt und schließt z. B. aromatische Kohlenwasserstoffe (wie Benzol, Toluol, Xylol usw.), Ether (wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan usw.), halogenierte Kohlenwasserstoffe (wie Dichlormethan, Chloroform usw.), Ethylacetat, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglykol, Wasser und ähnliche ein. Diese Lösungsmittel können entweder allein oder in Kombinationen aus 2 oder mehr

Lösungsmitteln eingesetzt werden. Wird während der Umsetzung die Säure freigesetzt, dann kann man diese gegebenenfalls in Gegenwart einer Base ausführen. Geeignete Beispiele für die Base sind Alkalimetallbicarbonate (z. B. Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat usw.), Alkalimetallcarbonate (z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat usw.) und organische Basen (z. B. Triethylamin, Tributylamin, Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin usw.). Die Verbindung (III) kann im Überschuß eingesetzt werden, um als Base zu dienen. Die Reaktionstemperatur kann in Übereinstimmung mit der Art der Ausgangsverbindungen variiert werden, doch liegt sie üblicherweise im Bereich von etwa -30°C bis zu etwa 200°C , vorzugsweise von etwa -10°C bis etwa 150°C , und die Dauer der Umsetzung liegt üblicherweise im Bereich von 1 bis 48 Stunden.

Hat die Verbindung (II) eine funktionelle Gruppe, die in die Umsetzung eingreift, wie eine aliphatische Aminogruppe, dann wird diese Gruppe vorzugsweise vorher mit einer geeigneten Schutzgruppe, wie einer niederen Alkanoylgruppe (z. B. Acetyl) blockiert. Die Schutzgruppe kann nach der Umsetzung entfernt werden.

Wird nach dem Verfahren (a) eine Verbindung der Formel (I) erhalten, bei der R eine $\text{C}_2\text{--C}_5$ -Alkoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Benzylgruppe ist, dann entfernt man diese Gruppe und erhält eine Verbindung der Formel (I), in der R Wasserstoff ist. Die Entfernung dieser Gruppen kann nach einem üblichen Verfahren erfolgen. Ist R eine Alkoxycarbonylgruppe, dann wird das Produkt z. B. der Hydrolyse unter alkalischen Bedingungen unterworfen, und wenn R Benzyloxycarbonyl oder Benzyl ist, unterwirft man das Produkt der Hydrogenolyse. Die Hydrolyse unter alkalischen Bedingungen wird ausgeführt, indem man eine Base in einem geeigneten Lösungsmittel verwendet. Das Lösungsmittel schließt z. B. Alkohole (wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol usw.), Dioxan, Wasser oder eine Mischung davon ein. Die Base schließt z. B. Alkalimetallhydroxide (wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid usw.) ein. Die Hydrolyse erfolgt üblicherweise bei einer Temperatur von etwa 50°C bis etwa 100°C für etwa 0,5 bis 24 Stunden. Die Hydrogenolyse kann in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart eines Katalysators ausgeführt werden. Das Lösungsmittel schließt z. B. Alkohole (wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol usw.), Ethylacetat, Essigsäure, Dioxan, Wasser oder eine Mischung davon ein. Der Katalysator schließt z. B. Palladium auf Kohle und ähnlich ein. Die Hydrogenolyse wird üblicherweise bei einer Temperatur von 20°C bis etwa 80°C für 1 bis 24 Stunden ausgeführt.

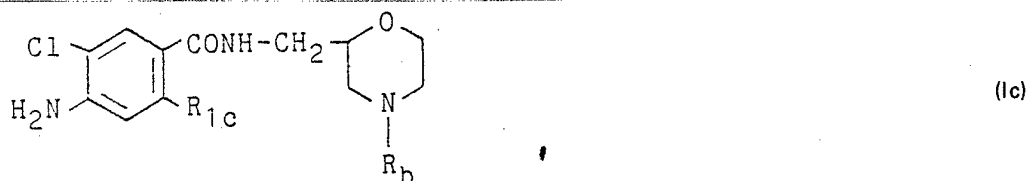
Erhält man bei dem Verfahren (a) eine Verbindung der Formel (I), bei der R_3 eine $\text{C}_2\text{--C}_5$ -Alkanoylaminogruppe ist, dann kann man das Produkt weiter der Hydrolyse unter sauren oder alkalischen Bedingungen unterwerfen und erhält eine Verbindung der Formel (I), in der R_3 die Aminogruppe ist. Die Alkanoylgruppe kann leicht entfernt werden. Setzt man z. B. einen niederen Alkylester der Verbindung (II), in der R_3 ein Alkanoylaminogruppe ist, mit einer Verbindung (III) bei $120\text{--}150^{\circ}\text{C}$ um, dann kann man eine Verbindung der Formel (I) erhalten, in der R die Aminogruppe ist.

Die meisten der Ausgangsverbindungen (II) sind bekannt, und sie können leicht hergestellt werden nach dem in der Literatur, z. B. der FR-PS 1307995, den US-PSn 3177252, 3342826 und 3892802, der GB-PS 1153796, den EP-PSn 76530 und 102195 und dem J. Chem. Soc. 1963, 4666 offenbarten Verfahren. Neue Verbindungen (II) können ebenfalls nach diesen bekannten Verfahren oder dem Verfahren hergestellt werden, wie es in den unten folgenden Bezugsbeispielen 80, 81 und 83–87 offenbart ist.

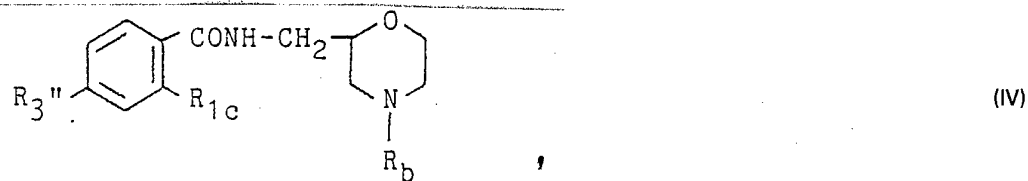
Die Ausgangsverbindungen (III) sind neu und können z. B. nach dem Verfahren hergestellt werden, wie es in den weiter unten folgenden Bezugsbeispielen 1, 3–6, 56, 58, 60–76 und 79 offenbart ist.

Verfahren (b):

Die Verbindung der Formel:



worin R_b die oben genannte Bedeutung hat und R_{1c} Methoxy, Ethoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentyloxy oder Isopentyloxy ist, können hergestellt werden durch Chlorieren einer Verbindung der Formel:



worin R_b und R_{1c} die oben genannte Bedeutung haben und R_3'' eine $\text{C}_2\text{--C}_5$ -Alkanoylaminogruppe ist, gefolgt vom Entfernen der Alkanoylgruppe von dem Produkt.

Die erste Stufe, die Chlorierung, kann nach einem bekannten Verfahren erfolgen, z. B. durch Umsetzen der Verbindung (IV) mit einem Chlorierungsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel. Das Chlorierungsmittel schließt z. B. N-Chlorsuccinimid, Jodbenzoldichlorid, t-Butylhypochlorid und ähnliche ein. Das Lösungsmittel kann in Abhängigkeit von der Art des Chlorierungsmittels und ähnlichem variieren, und es schließt z. B. halogenierte Kohlenwasserstoffe (wie Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan u. s. w.), Ether (wie Tetrahydrofuran u. s. w.), Acetonitril, Dimethylformamid, Pyridin und ähnliche ein. Die Reaktionstemperatur kann in Abhängigkeit von der Art des Chlorierungsmittels und ähnlichem variieren, doch liegt sie üblicherweise im Bereich von etwa -20°C bis etwa 100°C , und die Dauer der Reaktion liegt üblicherweise im Bereich von 1 bis 24 Stunden.

Die Entfernung der Alkanoylgruppe vom chlorierten Produkt erfolgt durch Hydrolyse, oder durch Behandlung mit einem organischen Amin. Die Hydrolyse wird in einem geeigneten Lösungsmittel unter sauren oder alkalischen Bedingungen ausgeführt. Das Lösungsmittel schließt z. B. Alkohole (wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol u. s. w.), Dioxan, Wasser oder eine Mischung davon ein. Die Säure schließt Mineralsäure (z. B. Chlorwasserstoffsäure u. s. w.) ein, und die Base schließt Alkalimetallhydroxide (z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid u. s. w.), Alkalimetallcarbonate (z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat u. s. w.) und ähnliche ein. Die Behandlung des chlorierten Produktes mit einem organischen Amin wird in Abwesenheit oder Anwesenheit eines Lösungsmittels ausgeführt. Das Lösungsmittel schließt z. B. aromatische Kohlenwasserstoffe (wie Benzol, Toluol u. s. w.), Ether (wie Tetrahydrofuran, Dioxan u. s. w.), halogenierte Kohlenwasserstoffe

(wie Dichlormethan, Chloroform u. s. w.), Alkohole (wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol u. s. w.), Ethylacetat, Acetonitril und ähnliche ein. Das organische Amin schließt z. B. niedere Alkylamine (wie Methylamin, Ethylamin u. s. w.), Di(niederalkyl)amine (wie Dimethylamin, Diethylamin u. s. w.) und ähnliche ein. Das Entfernen der Alkanoylgruppe erfolgt üblicherweise bei einer Temperatur von etwa 20°C bis etwa 100°C während 0,5 bis 8 Stunden.

Die Ausgangsverbindung (IV) kann z. B. hergestellt werden, indem man eine geeignete 4-Alkanoylamino-2-alkoxybenzoesäure oder ein reaktionsfähiges Derivat davon mit einem geeigneten 2-Aminomethyl-4-substituierten Morpholin in der gleichen Weise wie im obigen Verfahren (a) umsetzt.

Verfahren (c):

Die Verbindung (Ic) kann auch hergestellt werden durch Reduzieren einer Verbindung der Formel:



worin R_b und R_{1c} die oben genannte Bedeutung haben.

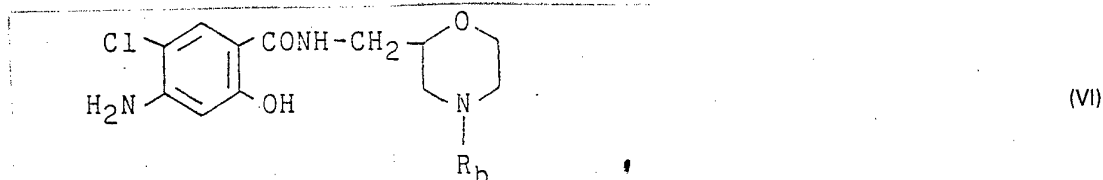
Diese Reduktion kann nach einem üblichen Verfahren ausgeführt werden, z. B. indem man die Verbindung (V) mit einem Reduktionsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel behandelt. Das Reduktionsmittel schließt eine Kombination eines Metalles (z. B. Zinn, Zink, Eisen u. s. w.) oder eines Metallsalzes (z. B. Zinn(II)chlorid u. s. w.) mit einer Säure (z. B. Chlorwasserstoffsäure, Essigsäure u. s. w.) und ähnliches ein. Zinn(II)chlorid kann auch allein als Reduktionsmittel benutzt werden. Alternativ kann man die Reduktion auch durch Hydrogenieren der Verbindung (V) in Gegenwart eines Katalysators in einem Lösungsmittel ausführen. Geeignete Beispiele des Katalysators sind Palladium auf Kohle und ähnliche. Ein geeignetes Lösungsmittel wird in Übereinstimmung mit der Art des Reduktionsmittels ausgewählt und schließt z. B. Alkohole (wie Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol u. s. w.), Ethylacetat, Essigsäure, Dioxan, Wasser oder eine Mischung davon ein.

Die Reaktionstemperatur kann in Abhängigkeit von der Art des Reduktionsmittels variieren, doch liegt sie üblicherweise im Bereich von etwa 10°C bis etwa 100°C und für die katalytische Hydrierung vorzugsweise im Bereich von etwa 10°C bis etwa 50°C. Die Reaktionsdauer liegt üblicherweise im Bereich von etwa 1 bis 24 Stunden.

Die Ausgangsverbindung (V) kann z. B. hergestellt werden, indem man eine geeignete 2-Alkoxy-5-chlor-4-nitrobenzoesäure oder ein reaktionsfähiges Derivat davon mit einem geeigneten 2-Aminomethyl-4-substituierten Morpholin in der gleichen Weise wie im obigen Verfahren (a) umsetzt. Die 2-Alkoxy-5-chlor-4-nitrobenzoesäure kann z. B. nach dem Verfahren hergestellt werden, das in der GB-PS 1 153 796 offenbart ist.

Verfahren (d):

Die Verbindung (Ic) kann auch hergestellt werden durch Umsetzen einer Verbindung der Formel:



worin R_b die oben genannte Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel:



worin R_8 Methyl, Ethyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl oder Isopentyl ist und Z ein Rest eines reaktionsfähigen Esters eines Alkohols ist. In der Formel (VII) schließt der Rest eines reaktionsfähigen Esters eines Alkohols, wie er für Z definiert ist, z. B. ein Halogenatom (wie Chlor, Brom, Jod), eine Niederalkylsulfonyloxygruppe (wie Methansulfonyloxy, Ethansulfonyloxy u. s. w.), eine Arylsulfonyloxygruppe (wie Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, m-Nitrobenzolsulfonyloxy u. s. w.), eine Niederalkoxysulfonyloxygruppe (wie Methoxysulfonyloxy, Ethoxysulfonyloxy u. s. w.) und ähnliche ein.

Die obige Umsetzung wird üblicherweise in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base ausgeführt. Geeignete Beispiele der Base sind Alkalimetallcarbonate (wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat u. s. w.), quartäre Ammoniumhydroxide (wie Tetrabutylammoniumhydroxid, Benzyltriethylammoniumhydroxid u. s. w.), Alkalimetallalkoxide (wie Natriummethoxid, Natriumethoxid u. s. w.), Alkalimetallhydride (wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid u. s. w.) und ähnliche. Ein geeignetes Lösungsmittel kann ausgewählt werden in Übereinstimmung mit der Art der Ausgangsverbindung, der Base und ähnlichem und schließt z. B. Dichlormethan, Aceton, Acetonitril, Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, Diglyme, Dimethylformamid, Dimethylacetamid und ähnliche ein. Benützt man die Verbindung der Formel (VII), in der Z Chlor oder Brom ist, dann kann die Umsetzung glatter ablaufen, indem man ein Alkalimetalljodid (z. B. Natriumjodid, Kaliumjodid u. s. w.) zum Reaktionssystem hinzugibt.

Alternativ kann die obige Umsetzung auch in Gegenwart einer starken Base (z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid u. s. w.) und eines Phasentransferkatalysators in einem Phasentransfer-Lösungsmittelsystem, wie Dichlormethan-Wasser, ausgeführt werden. Geeignete Beispiele der Phasentransferkatalysatoren sind Tetrabutylammoniumbromid, Cetyltrimethylammoniumbromid, Benzyltriethylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumbisulfat und ähnliche. Die Reaktionstemperatur kann in Abhängigkeit von der Art der Ausgangsverbindung und ähnlichem variieren, doch liegt sie üblicherweise im Bereich von etwa 5°C bis etwa 150°C und die Reaktionsdauer liegt üblicherweise im Bereich von 5 bis 48 Stunden.

Die Ausgangsverbindung (VI) kann z. B. hergestellt werden, indem man 2-Acetonxy-4-acetylamino-5-chlorbenzoesäure oder ein reaktionsfähiges Derivat davon mit einem geeigneten 2-Aminomethyl-4-substituierten Morpholin in der gleichen Weise wie im

obigen Verfahren (a) umgesetzt, gefolgt von der Hydrolyse des erhaltenen Produktes. Die Verbindung (VI) kann auch hergestellt werden durch Demethylieren der entsprechenden 2-Methoxyverbindung mit Natriumethanthiolat in Dimethylformamid oder mit Bortribromid in Dichlormethan.

Die nach den obigen Verfahren hergestellten Verbindungen (I) können nach üblichen Verfahren, wie Chromatographie, Rekristallisation oder Wiederausfällung isoliert und gereinigt werden.

Die Verbindungen (I) können erhalten werden in Form einer freien Base, eines Säureadditionssalzes, eines Hydrates oder Solvates in Abhängigkeit von der Art der Ausgangsverbindungen, der Reaktions- und Behandlungsbedingungen und ähnlichem. Das Säureadditionssalz kann in eine freie Base umgewandelt werden, indem man es mit einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxid oder einem Alkalimetallcarbonat in der üblichen Weise behandelt. Andererseits kann die freie Base in ein Säureadditionssalz umgewandelt werden, indem man sie mit verschiedenen Säuren in der üblichen Weise behandelt. Wenn z. B. eine Verbindung der Formel (I) mit einer geeigneten Säure in einem Lösungsmittel umgesetzt wird, und man das Reaktionsprodukt durch Rekristallisation oder Wiederausfällen reinigt, erhält man ein Säureadditionssalz der Verbindung (I). Das Lösungsmittel schließt z. B. Chloroform, Aceton, Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, Wasser oder eine Mischung davon ein. Die Reaktionstemperatur liegt üblicherweise im Bereich von etwa 0°C bis etwa 80°C, und die Reaktionsdauer liegt üblicherweise im Bereich von 30 Minuten bis 48 Stunden.

Die Verbindungen der Formel (I), in denen R eine andere Bedeutung hat als Wasserstoff, Alkoxy-carbonyl oder Benzyloxy, können in der üblichen Weise in ihre quartären Ammoniumsalze umgewandelt werden. Die Quartärisierung erfolgt durch Umsetzen der Verbindung (I) mit einem geeigneten Quartärisierungsmittel in Abwesenheit oder Gegenwart eines Lösungsmittels. Das Lösungsmittel schließt z. B. aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol u. s. w., Ketone (z. B. Aceton, Methyläthylketon, Methylisobutylketon u. s. w.), Acetonitril oder eine Mischung davon ein. Die Reaktionstemperatur kann in Abhängigkeit von der Art der Verbindung (I) und des Quartärisierungsmittels variieren, doch liegt sie üblicherweise im Bereich von etwa 10°C bis etwa 130°C, und die Reaktionsdauer liegt üblicherweise im Bereich von etwa 1 bis 72 Stunden.

Die Verbindungen der Formel (I), in denen R eine andere Bedeutung hat als Wasserstoff, Alkoxy-carbonyl, Benzyloxy-carbonyl, Thienylalkyl, Pyridylalkyl oder $-T'-S-R_6$, worin R_6 und T' die oben genannte Bedeutung haben, können in der üblichen Weise in ihre N-Oxidderivate umgewandelt werden. Die N-Oxidation erfolgt durch Umsetzen der Verbindung (I) mit einem geeigneten Oxidationsmittel in einem Lösungsmittel. Das Oxidationsmittel schließt z. B. Wasserstoffperoxid und organische Persäuren (wie Peressigsäure, Perbenzoesäure, m-Chlorperbenzoesäure, Perphthalsäure u. s. w.) ein. Ein geeignetes Lösungsmittel wird in Übereinstimmung mit der Art des Oxidationsmittels ausgewählt und schließt z. B. Wasser, Essigsäure, Alkohole (wie Methanol, Ethanol u. s. w.), Ketone (wie Aceton u. s. w.), Ether (wie Diethylether, Dioxan u. s. w.), halogenierte Kohlenwasserstoffe (wie Dichlormethan, Chloroform u. s. w.) und ähnliche ein. Die Reaktionstemperatur kann in Abhängigkeit von der Art des Oxidationsmittels variieren, doch liegt sie üblicherweise im Bereich von 0°C bis 100°C, und die Reaktionsdauer liegt üblicherweise im Bereich von 1 bis 72 Stunden.

Die pharmakologischen Aktivitäten der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden durch die Ergebnisse der folgenden Experimente dargestellt, die mit repräsentativen erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen ausgeführt werden.

Die in diesen Experimenten benutzten Vergleichsverbindungen sind die folgenden:

A: Metoclopramidhydrochloridmonohydrat und

B: N-[(4-Ethyl-2-morpholinyl)methyl]-2-methoxybenzamid-fumarat, die in der obengenannten JP-OS 90274/1978 offenbart ist.

Test 1: Die Magenleerung verstärkende Aktivität

Der Test wurde gemäß dem Verfahren von Scarpignato et al. (vgl. Arch. int. Pharmacodyn., **246**, 286-294 [1980]) ausgeführt. Männliche Wistar-Ratten mit einem Gewicht von 130-150 g ließ man vor dem Experiment 18 h hungern und verabreichte dann 1,5 ml eines Testmahls (Phenolrot 0,05% in einer 1,5%igen wäßrigen Methylzelluloselösung) mittels eines Magenschlauches. 15 Minuten nach der Verabreichung des Mahls wurde der Magen entfernt und die Menge des im Magen verbliebenen Phenolrot gemessen.

Die Testverbindungen, die in einer 0,5%igen Tragantlösung gelöst oder suspendiert waren, verabreicht man oral 60 Minuten vor der Gabe des Testmahls. Die Geschwindigkeit der Magenleerung wurde gemäß der Menge des im Magen verbliebenen Phenolrots errechnet, und die Aktivität der Testverbindungen wurde ausgedrückt als Zunahme der Leerungsgeschwindigkeit gegenüber dem Kontrollversuch. Die Zahl der Tiere betrug 5 für den Kontrollversuch und jede Dosis von Metoclopramidhydrochloridmonohydrat und 4 für jede Dosis der anderen Testverbindungen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1: Die Magenleerung verstärkende Aktivität

Testver- bindung	Dosis (p. o.)	Zunahme (%)	Testver- bindung	Dosis (p. o.)	Zunahme (%)
1 (1)*	0,2 mg/kg	39,5	86	2,0 mg/kg	55,0
1	2,0 mg/kg	49,8	88	0,2 mg/kg	32,8
6	2,0 mg/kg	49,2	88	0,5 mg/kg	42,9
8	2,0 mg/kg	44,9	88	2,0 mg/kg	53,7
14	2,0 mg/kg	47,5	89	2,0 mg/kg	49,9
16	2,0 mg/kg	47,3	90	2,0 mg/kg	55,4
18 (2)	2,0 mg/kg	39,3	91	2,0 mg/kg	51,2
25	2,0 mg/kg	39,1	92	2,0 mg/kg	41,0
28	2,0 mg/kg	42,8	93	0,5 mg/kg	46,9
33	2,0 mg/kg	42,3	93	2,0 mg/kg	44,2
37	2,0 mg/kg	42,2	94	2,0 mg/kg	52,0
52	2,0 mg/kg	52,5	95	0,2 mg/kg	34,7
63 (1)	0,5 mg/kg	33,9	95	2,0 mg/kg	61,6

Testver- bindung	Dosis (p. o.)	Zunahme (%)	Testver- bindung	Dosis (p. o.)	Zunahme (%)
63	2,0 mg/kg	54,4	97	2,0 mg/kg	43,8
64	2,0 mg/kg	59,9	101	2,0 mg/kg	46,4
65	2,0 mg/kg	54,1	102	2,0 mg/kg	46,8
66 (1)	2,0 mg/kg	41,3	104	2,0 mg/kg	43,8
67	2,0 mg/kg	57,5	105	2,0 mg/kg	52,0
68 (1)	2,0 mg/kg	62,7	111	2,0 mg/kg	48,7
70	2,0 mg/kg	57,8	115	2,0 mg/kg	45,6
73	0,5 mg/kg	44,2	116	0,5 mg/kg	41,4
73	2,0 mg/kg	46,2	116	2,0 mg/kg	52,4
74	2,0 mg/kg	46,7	119	2,0 mg/kg	48,4
76	2,0 mg/kg	47,1	120	2,0 mg/kg	40,6
77	2,0 mg/kg	43,8	130	2,0 mg/kg	51,8
79	2,0 mg/kg	51,0	132	2,0 mg/kg	50,6
80 (1)	2,0 mg/kg	65,6	244	2,0 mg/kg	51,8
81	2,0 mg/kg	52,9	7	2,0 mg/kg	74,0
(Vergleichsverbindung)					
A	2,0 mg/kg	20,7	B	2,0 mg/kg	3,8
A	5,0 mg/kg	25,7	B	5,0 mg/kg	–1,9
A	10,0 mg/kg	30,7	B	10,0 mg/kg	2,1

*) Bedeutet die Verbindung des unten folgenden Beispiels 1 (1)

Wie der Tabelle 1 zu entnehmen, zeigte die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung eine starke, die Magenleerung fördernde Aktivität bei einer Dosis von 2,0 mg/kg oder weniger. Diese Wirkung ist stärker als die von Metoclopramidhydrochloridmonohydrat. Die Vergleichsverbindung B zeigte selbst bei einer Dosis von 10,0 mg/kg keine Wirkung.

Test 2: Akute Toxizität

Männliche ddY-Mäuse, die je 18–25 g wogen, wurden in Gruppen von jeweils 10 Tieren eingesetzt. Die Testverbindungen, in einer 0,5%igen Tragantlösung gelöst oder suspendiert, wurden den Tieren in einer vorgeschriebenen Dosis oral verabreicht. Die Sterblichkeit wurde 7 Tage nach der Verabreichung beobachtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Test 3: Wirkung auf das Zentralnervensystem (ZNS-Effekt)

Männliche ddY-Mäuse, die 18–25 g wogen, wurden in Gruppen von je 3 Tieren eingesetzt. Nach dem Verfahren von Irwin (vgl. Psychopharmacologia, 3, 222–257 [1968]) erfolgte die umfassende Beobachtung der Verhaltens- und physiologischen Zustände für 2 Stunden nach der oralen Verabreichung von 100 mg/kg der Testverbindung, die in einer 0,5%igen Tragantlösung gelöst oder suspendiert war. Die Anfälligkeit des zentralen Nervensystems gegenüber dem ZNS-Effekt durch die Testverbindungen wurde gemäß der Gesamtsumme der Wirksamkeiten für die einzeln analysierten Wirkungen, wie Katalepsie, Ptosis, verminderte Bewegungsfähigkeit u. s. w. durch die folgenden Kennzeichen ausgedrückt.

– : keine Wirkung

+ : geringe Wirkung

++ : mäßige Wirkung

+++ : bemerkenswerte Wirkung

Tabelle 2: ZNS-Effekt und akute Toxizität

Testver- bindung	ZNS-Effekt (100 mg/kg, p. o.)	Akute Toxizität	
		Dosis (p. o.)	Zahl der toten Tiere/ Zahl der benutzten T.
1 (1)*	–	1000 mg/kg	0/10
6	–	1000 mg/kg	2/10
8	–	1000 mg/kg	0/10
18 (2)	–	1000 mg/kg	6/10
63 (1)	–	1000 mg/kg	0/10
66 (1)	–	1000 mg/kg	0/10
67	–	1000 mg/kg	5/10
68 (1)	–	1000 mg/kg	0/10
70	–	1000 mg/kg	0/10
74	–	1000 mg/kg	0/10
80 (1)	–	1000 mg/kg	4/10
81	–	1000 mg/kg	0/10
88	–	1000 mg/kg	2/10
89	+	1000 mg/kg	0/10
90	–	1000 mg/kg	0/10

Testver- bindung	ZNS-Effekt (100 mg/kg, p. o.)	Akute Toxizität	
		Dosis (p. o.)	Zahl der toten Tiere/ Zahl der benutzten T.
91	—	1 000 mg/kg	4/10
93	—	1 000 mg/kg	0/10
94	—	1 000 mg/kg	3/10
95	—	1 000 mg/kg	0/10
97	—	1 000 mg/kg	0/10
101	—	1 000 mg/kg	2/10
104	—	1 000 mg/kg	3/10
105	—	1 000 mg/kg	0/10
116	—	1 000 mg/kg	1/10
119	—	1 000 mg/kg	5/10
(Vergleichsverbindung)			
A	+++	200 mg/kg	5/10

* Bedeutet die Verbindung des unten folgenden Beispiels 1 (1)

Wie in Tabelle 2 ersichtlich, waren sowohl der ZNS-Effekt als auch die akute Toxizität der erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen geringer als die von Metoclopramidhydrochloridmonohydrat. Diese Ergebnisse lassen erkennen, daß die erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen eine gute Trennung zwischen der Dosis für die Magenleerung und der für nachteilige ZNS-Effekte haben.

Aufgrund der obigen experimentellen Ergebnisse ist es klar, daß die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze, quartären Ammoniumsalze oder N-Oxidderivate eine ausgezeichnete Aktivität hinsichtlich der Verstärkung der gastrointestinalen Motilität bei geringerer Toxizität aufweisen und sie daher brauchbar sind als Mittel zum Verstärken der gastrointestinalen Motilität. Sie können eingesetzt werden bei der Prophylaxe und der Behandlung von Beschwerden, die mit der Beeinträchtigung der gastrointestinalen Motorik in Säugetieren einschließlich Menschen verbunden sind, wie Dyspepsie, Speiseröhrenrückfluß, Magenstauung, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen und Unterleibsbeschwerden, wie sie bei der akuten und chronischen Gastritis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, gastrischer Neurose, Gastroparose und ähnlichem auftreten. Sie können auch bei der Prophylaxe und der Behandlung von Speiseröhren- und Gallengangsstörungen sowie Verstopfung eingesetzt werden. Weiter kann man sie bei der Prophylaxe und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen einsetzen, die verbunden sind mit ein Erbrechen verursachenden chemotherapeutischen Mitteln gegen Krebs, wie cis-Platin. Die Verbindung der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze, quartären Ammoniumsalze und N-Oxidderivate können oral, parenteral oder intrarektal verabreicht werden. Die klinische Dosis der Verbindungen (I) und ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze oder N-Oxidderivate kann in Abhängigkeit von der Art der Verbindung, dem Verabreichungsweg, der Schwere der Erkrankung, dem Alter der Patienten und ähnlichem variieren, doch liegt sie üblicherweise im Bereich von 0,001 bis 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag, vorzugsweise von 0,004–5 mg/kg Körpergewicht pro Tag beim Menschen. Die Dosis kann geteilt und zwei- oder mehrmals täglich verabreicht werden.

Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze oder N-Oxidderivate werden Patienten üblicherweise in Form einer pharmazeutischen Zubereitung verabreicht, die eine nicht-toxische und wirksame Menge der Verbindungen enthält. Die pharmazeutische Zubereitung wird üblicherweise hergestellt durch Vermischen der aktiven Verbindungen (I), ihrer Salze oder N-Oxidderivate mit üblichen pharmazeutischen Trägermaterialien, die mit den aktiven Verbindungen (I), ihren Salzen oder N-Oxidderivaten nicht reagieren. Geeignete Beispiele von Trägermaterialien sind Lactose, Glucose, Mannit, Dextrin, Cyclodextrin, Stärke, Rohrzucker, Magnesiumaluminiumsilicat-tetrahydrat, synthetisches Aluminiumsilicat, mikrokristalline Zellulose, Natriumcarboxymethylzellulose, Hydroxypropylstärke, Calciumcarboxymethylzellulose, Ionenaustauscherharz, Methylzellulose, Gelatine, Akaziengummi, Pullulan, Hydroxypropylzellulose, wenig substituierte Hydroxypropylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, leichte wasserfreie Kieselsäure, Magnesiumstearat, Talk, Tragant, Bentonit, Veegummi, Carboxyvinylpolymer, Titandioxid, Sorbitfettsäureester, Natriumlaurylsulfat, Kakaobutter, Glycerin, Glyceride gesättigter Fettsäuren, wasserfreies Lanolin, Glycerogelatine, Polysorbat, Macrogol, pflanzliche Öle, Wachs, Propylenglykol, Wasser oder ähnliche. Die pharmazeutische Zubereitung kann in der Dosierungsform von Tabletten, Kapseln, Granulat, Feingranulat, Pulver, Sirup, Suspension, Suppositorien, Injektionen oder ähnlichem vorliegen. Diese Zubereitungen können nach üblichen Verfahren hergestellt werden. Flüssige Zubereitungen können durch Auflösen oder Suspendieren der aktiven Verbindungen in Wasser oder anderen geeigneten Trägern, wenn solche benutzt werden, hergestellt werden. Tabletten, Granulat und Feingranulat können in einer üblichen Weise überzogen werden.

Die pharmazeutische Zubereitung kann als aktiven Bestandteil die Verbindung der Formel (I), ihr pharmazeutisch verträgliches Salz oder N-Oxidderivat im Anteil von 0,5 Gew.-% oder mehr, vorzugsweise von 1–70 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, enthalten. Die Zubereitung kann außerdem ein oder mehrere andere therapeutisch aktive Verbindungen enthalten. In den folgenden Beispielen und Bezugs- bzw. Vergleichsbeispielen wird die Erfindung erläutert, doch sollte sie nicht als darauf beschränkt verstanden werden. Die Identifikation der Verbindungen erfolgt durch Elementaranalyse, Massenspektrum, IR-Spektrum, NMR-Spektrum und ähnliche.

In den Beispielen und Bezugsbeispielen werden manchmal die folgenden Abkürzungen benutzt:

Me: Methyl
Et: Ethyl
Pr: Propyl
Ph: Phenyl
Ac: Acetyl

A:	Ethanol
AC:	Aceton
AE:	Ethylacetat
CH:	Chloroform
DO:	Dioxan
DM:	Dichlormethan
E:	Diethylether
H:	Hexan
IP:	Isopropylalkohol
M:	Methanol
PE:	Diisopropylether
T:	Toluol

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Herstellung von 4-Amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamid:

- (1) Zu einer Lösung von 2-Aminomethyl-4-(4-fluorbenzyl)morpholin (2,5g) in Dichlormethan (50 ml), wurden 2,7g 4-Amino-5-chlor-2-ethoxybenzoesäure und 2,4g 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid hinzugegeben und die Mischung 4 Stunden bei 25°C gerührt. Dann wusch man die Reaktionslösung nacheinander mit Wasser, wäßriger Natriumhydroxidlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und verdampfte unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert und ergab 3,0g Titelverbindung, F 151–153°C.
- (2) Die freie Base (2,0g), die in Abschnitt (1) dieses Beispiels erhalten wurde, löste man in 50 ml Ethanol und gab 5 ml 35%igen ethanolischen Chlorwasserstoff hinzu. Man sammelte das Ausgefallene und rekristallisierte aus Ethanol und erhielt das Hydrochlorid (1,6g) der Titelverbindung, F 160–163°C.
- (3) Die freie Base (7,0g), die nach Abschnitt (1) dieses Beispiels erhalten wurde, löste man in 100 ml heißem Ethanol und gab 3,8g Zitronensäuremonohydrat hinzu. Man erhitze die Mischung zu einer klaren Lösung, konzentrierte sie auf 20 ml und kühlte ab. Die Ausfällung wurde gesammelt und aus Ethanol rekristallisiert und ergab 8,6g des Zitrats der Titelverbindung, F 143–145°C.
- (4) Die freie Base (1,0g), die nach Abschnitt (1) dieses Beispiels erhalten wurde, löste man in 40 ml einer heißen wäßrigen 10%igen Zitronensäurelösung und ließ die erhaltene Lösung abkühlen. Die Ausfällung wurde gesammelt und ergab 1,1g des Zitratdihydrats der Titelverbindung, F 110–113°C.

Beispiel 2

Herstellung von 4-Amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamid (die gleiche Verbindung wie in Beispiel 1):

Zu einer gerührten Suspension von 4-Amino-5-chlor-2-ethoxy-benzoesäure (2,9g) in 50 ml Dichlormethan gab man 1,6g Triethylamin bei 25°C hinzu. Die erhaltene Mischung wurde auf –10°C abgekühlt und langsam 2,0g Isobutylchlorformiat hinzugegeben. Nach dem Rühren der Mischung bei der gleichen Temperatur für eine Stunde gab man eine Lösung von 3,0g 2-Aminomethyl-4-(4-fluorbenzyl)morpholin in 10 ml Dichlormethan hinzu. Man rührte die Reaktionsmischung 1 Stunde bei einer Temperatur zwischen –10°C und –5°C und dann über Nacht bei 25°C. Die Mischung wurde nacheinander mit Wasser, 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck verdampft. Den Rest rekristallisierte man aus Ethanol und erhielt 4,1g der Titelverbindung, F 151–153°C.

Beispiel 3

Herstellung von 4-Amino-N-[3-(4-benzyl-2-morpholinyl)propyl]-5-chlor-2-methoxybenzamid:

Zu einer Mischung von 2-(3-Aminopropyl)-4-benzylmorpholin (2,0g), 4-Amino-5-chlor-2-methoxybenzoesäure (1,7g) und Dichlormethan (40 ml) gab man 1,8g 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydrochlorid und rührte die Mischung 4 Stunden bei 25°C. Man wusch dann die Reaktionsmischung nacheinander mit Wasser, 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und verdampfte unter vermindertem Druck. Den Rückstand löste man in Chloroform auf und chromatographierte ihn auf Silicagel. Man verwarf das Eluat mit Chloroform, sammelte die nachfolgenden Eluate mit Methanol-Chloroform (1:9), verdampfte sie und erhielt 2,5g der Titelverbindung als ein Öl.

Die so erhaltene freie Base wurde in 50 ml Ethanol gelöst und dazu eine Lösung von 0,6g Oxalsäure in 10 ml Ethanol hinzugegeben. Die erhaltene Lösung wurde auf etwa 10 ml konzentriert und dann Diethylether hinzugegeben, bis eine Trübung auftrat. Die Ausfällung wurde gesammelt und aus Ethanol umkristallisiert, wobei man das Oxalathemihydrat der Titelverbindung, F 118–121°C, erhielt.

Beispiel 4

Herstellung von 3,4-Methylenedioxy-N-[[4-(4-benzyl-2-morpholinyl)-methyl]benzamid:

Eine Mischung von 2,0g 3,4-Methylenedioxybenzoesäure, 1,7g Thionylchlorid, 1 Tropfen Dimethylformamid und 25 ml Chloroform wurde unter Rühren 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. nach der Entfernung des Chloroforms unter vermindertem Druck gab man 20 ml Toluol zu und verdampfte die erhaltene Lösung unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 25 ml Chloroform gelöst und 10 ml Triethylamin gab man hinzu. Zu der Mischung gab man tropfenweise bei 0°C eine Lösung von 2-Aminomethyl-4-benzylmorpholin (2,5g) in 25 ml Chloroform. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei 25°C gerührt und dann nacheinander mit Wasser, 1 N wäßriger Natriumhydroxidlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und man erhielt 4,0g der Titelverbindung. Die so erhaltene freie Base behandelte man mit Fumarsäure in heißem Isopropylalkohol. Die Ausfällung wurde gesammelt und aus Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei man das ³/4-Fumarat der Titelverbindung, F 161–163°C, erhielt.

Beispiel 5

Herstellung von 4-Amino-5-chlor-N-[[4-ethoxycarbonyl-2-morpholinyl)methyl]-2-methoxybenzamid:

Zu einer Lösung von 5,8 g 2-Aminomethyl-4-ethoxycarbonyl-morpholin in 100 ml Dichlormethan gab man 5,0 g 4-Amino-5-chlor-2-methoxybenzoesäure und 5,2 g 1-Ethyl-3-(3-dimethyl-aminopropyl)carbodiimidhydrochlorid hinzu und rührte die erhaltene Mischung 4 Stunden bei 25°C. Dann wusch man die Reaktionsmischung nacheinander mit Wasser, wäßriger Natriumhydroxidlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Den Rückstand löste man in Chloroform und chromatographierte ihn auf Silicagel. Das Eluat mit Chloroform wurde verworfen und die nachfolgenden Eluate mit Methanol-Chloroform (1:9) sammelte man und verdampfte sie, wobei man die Titelverbindung (7,5 g) als ein Öl erhielt.

Die so erhaltene freie Base wurde mit Oxalsäure in im wesentlichen der gleichen Weise behandelt wie im zweiten Absatz von Beispiel 3, und man erhielt das Oxalat der Titelverbindung, F 140–151°C (umkristallisiert aus Ethanol-Diethylether).

Beispiel 6

Herstellung von 4-Amino-5-chlor-N-[[4-(4-cyanbenzyl)-2-morpholinyl)methyl]-2-methoxybenzamid:

(1) Zu einer Lösung von 1,5 g 2-Aminomethyl-4-(4-cyanbenzyl)-morpholin in 40 ml Dichlormethan gab man 1,2 g 4-Amino-5-chlor-2-methoxybenzoesäure und 1,3 g 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid hinzu und rührte die erhaltene Mischung 3 Stunden bei 25°C. Dann wusch man die Reaktionsmischung nacheinander mit Wasser, wäßriger Natriumhydroxidlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, und man erhielt die Titelverbindung als ein Öl.

(2) Die gemäß Abschnitt (1) erhaltene freie Base dieses Beispiels wurde in einer geringen Menge Ethanol gelöst und eine Lösung von 0,7 g Fumarsäure in 20 ml Ethanol hinzugegeben. Die erhaltene Lösung konzentrierte man auf etwa 10 ml und kühlte sie. Die Ausfällung wurde gesammelt, aus Ethanol umkristallisiert und ergab das Fumarat der Titelverbindung, F 163–167°C.

Beispiel 7

Herstellung von 4-Acetyl-amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl)methyl]benzamid:

Zu einer gerührten Mischung von 2,0 g 4-Acetyl-amino-5-chlor-2-ethoxybenzoesäure, 1,6 g 2-Aminomethyl-4-(4-fluorbenzyl)-morpholin und 20 ml Dichlormethan gab man 1,5 g 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid und rührte die erhaltene Mischung 1,5 Stunden bei 25°C. Dann wusch man die Reaktionsmischung nacheinander mit Wasser, wäßriger Natriumhydroxidlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und verdampfte. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert und ergab 2,1 g der Titelverbindung, F 161–163°C.

Beispiel 8

Herstellung von 4-Amino-N-[2-(4-benzyl-2-morpholinyl)ethyl]-5-chlor-ethoxybenzamid:

Die Titelverbindung wurde im wesentlichen in der gleichen Weise hergestellt wie in Beispiel 1 (1) unter Verwendung von 2-(2-Aminoethyl)-4-benzylmorpholin anstelle des in Beispiel 1 (1) benutzten 2-Aminomethyl-4-(4-fluorbenzyl)morpholins; F 149–151°C (umkristallisiert aus Methanol).

Beispiel 9

Herstellung von 4-Amino-N-[2-(4-benzyl-2-morpholinyl)ethyl]-5-chlor-2-methoxybenzamid:

Die Titelverbindung wurde im wesentlichen in der gleichen Weise hergestellt wie in Beispiel 6 (1) unter Verwendung von 2-(2-Aminoethyl)-4-benzylmorpholin anstelle des in Beispiel 6 (1) verwendeten 2-Aminomethyl-4-(4-cyanbenzyl)-morpholins. Die so erhaltene freie Base behandelte man in im wesentlichen der gleichen Weise wie in Beispiel 6 (2) und erhielt das Hemifumarat-3/2-EtOH, F 68–72°C (umkristallisiert aus Ethanol-Diethylether).

Beispiel 10

Herstellung von 4-Amino-N-[2-(4-cyanbenzyl)-2-morpholinyl]-ethyl]-5-chlor-3-methoxybenzamid:

Das 1/4-Hydrat der Titelverbindung erhielt man in im wesentlichen der gleichen Weise wie in Beispiel 6 (1) unter Verwendung von 2-(2-Aminoethyl)-4-(4-cyanbenzyl)morpholin anstelle des in Beispiel 6 (1) eingesetzten 2-Aminomethyl-4-(4-cyanbenzyl)morpholins, F 180–182°C (umkristallisiert aus Isopropylalkohol).

Beispiel 11

Herstellung von 2,3-Methylenedioxy-N-[[4-benzyl-2-morpholinyl)-methyl]benzamid:

Die Titelverbindung wurde in im wesentlichen der gleichen Weise hergestellt wie in Beispiel 6 (1) unter Verwendung von 2-Aminomethyl-4-benzylmorpholin bzw. 2,3-Methylenedioxybenzoesäure anstelle von 2-Aminomethyl-4-(4-cyanbenzyl)morpholin und 4-Amino-5-chlor-2-methoxybenzoesäure wie in Beispiel 6 (1). Die so erhaltene freie Base behandelte man in im wesentlichen der gleichen Weise wie in Beispiel 6 (2) und erhielt das Fumarat-1/4-hydrat der Titelverbindung, F 144–146°C (umkristallisiert aus Ethanol).

Beispiel 12

Herstellung von 5-Chlor-N-[[4-[3-(4-chlorphenoxy)-propyl]-2-morpholinyl)methyl]-4-dimethylamino-3-methoxybenzamid:

Das Hemihydrat der Titelverbindung stellte man in im wesentlichen der gleichen Weise her wie in Beispiel 6 (1) unter Einsatz von 2-Aminomethyl-4-[3-(4-chlorphenoxy)propyl)morpholin bzw. 5-Chlor-4-dimethylamino-2-methoxybenzoesäure anstelle von 2-Aminomethyl-4-(4-cyanbenzyl)morpholin und 4-Amino-5-chlor-2-methoxybenzoesäure wie in Beispiel 6 (1), F 128–130°C (umkristallisiert aus Ethanol).

Beispiel 13

Herstellung von 5-Chlor-N-[[4-(4-cyanbenzyl)-2-morpholinyl)-methyl]-4-dimethylamino-2-methoxybenzamid:

Die Titelverbindung stellte man in im wesentlichen der gleichen Weise her wie in Beispiel 6 (1) unter Einsatz von 5-Chlor-4-dimethylamino-2-methoxybenzoesäure anstelle der in Beispiel 6 (1) verwendeten 4-Amino-5-chlor-2-methoxybenzoesäure, F 161–163°C (umkristallisiert aus Ethanol).

Beispiel 14

Herstellung von 4-Amino-5-chlor-N-[[4-(2-chlorbenzyl)-6-methyl-2-morpholinyl]methyl]-2-ethoxybenzamid:

(1) Zu einer Lösung von 2,2 g 2-Aminomethyl-4-(2-chlorbenzyl)-6-methylmorpholin in 50 ml Dichlormethan gab man 1,9 g 4-Amino-5-chlor-ethoxybenzoesäure und 1,7 g 1-Ethyl-3-(3-dimethyl-aminopropyl)carbodiimidhydrochlorid hinzu. Die Reaktionsmischung rührte man 4 Stunden bei 25°C, wusch sie nacheinander mit Wasser, wäßriger Natriumhydroxidlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete sie über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel destillierte man unter vermindertem Druck ab und chromatographierte den Rückstand auf Silicagel mit Ethylacetat-Hexan-Chloroform (1:1:1) und erhielt 2,6 g der Titelverbindung als ein Öl.

(2) 2,6 g der in Abschnitt (1) dieses Beispiels erhaltenen freien Base löste man in 50 ml Ethanol und gab eine Lösung von 1,5 g Fumarsäure in 20 ml Ethanol hinzu. Die erhaltene Lösung konzentrierte man auf etwa 10 ml. Die Ausfällung wurde gesammelt und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Man erhielt das Difumarat der Titelverbindung, F 150–154°C.

Beispiel 15

Herstellung von 4-Amino-5-chlor-N-[[4-(2-chlorbenzyl)-5,5-dimethyl-2-morpholinyl]methyl]-2-ethoxybenzamid:

Die Titelverbindung wurde in im wesentlichen der gleichen Weise hergestellt wie in Beispiel 14 (1) unter Verwendung von 2-Aminomethyl-4-(2-chlorbenzyl)-5,5-dimethylmorpholin anstelle des in Beispiel 14 (1) benutzten 2-Aminomethyl-4-(2-chlorbenzyl)-6-methylmorpholins, F 181–184°C (umkristallisiert aus Ethanol).

Beispiel 16

Herstellung von 4-Amino-N-[(4-benzyl-hexahydro-1,4-oxazepin-2-yl)methyl]-5-chlor-2-ethoxybenzamid:

Die Titelverbindung wurde in im wesentlichen der gleichen Weise hergestellt wie in Beispiel 14 (1) unter Verwendung von 2-Aminomethyl-4-benzyl-hexahydro-1,4-oxazepin anstelle des in Beispiel 14 (1) benutzten 2-Aminomethyl-4-(2-chlorbenzyl)-6-methylmorpholins. Die so erhaltene freie Base behandelte man in im wesentlichen der gleichen Weise wie in Beispiel 14 (2) und erhielt das Fumarat der Titelverbindung, F 180–183°C (umkristallisiert aus Isopropylalkohol).

Beispiel 17

Herstellung von 4-Amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamid (die gleiche Verbindung wie die von Beispiel 1):

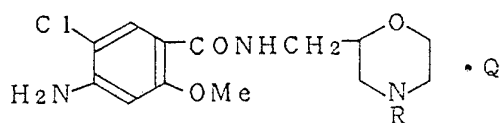
(1) Eine Mischung von 4-Acetylamino-5-chlor-2-ethoxybenzoesäuremethylester (2,7 g) und 2-Aminomethyl-4-(4-fluorbenzyl)-morpholin (5,6 g) wurde unter Rühren 2 Stunden auf 150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen chromatographierte man die Reaktionsmischung auf Silicagel mit Chloroform und erhielt die Titelverbindung, F 151–153°C (umkristallisiert aus Ethanol).

(2) Die Titelverbindung wurde auch in im wesentlichen der gleichen Weise wie im Abschnitt (1) dieses Beispiels hergestellt, wobei man 4-Amino-5-chlor-2-ethoxybenzoesäuremethylester anstelle des im Abschnitt (1) dieses Beispiels eingesetzten 4-Acetylamino-5-chlor-2-ethoxybenzoesäuremethylesters benutzte.

Beispiele 18–155

In den folgenden Tabellen 3–6 sind verschiedene Verbindungen aufgeführt, die unter Einsatz entsprechender Ausgangsmaterialien in im wesentlichen der gleichen Weise hergestellt wurden wie in den Beispielen 1–7, 14 und 17.

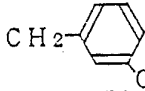
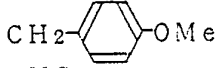
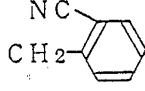
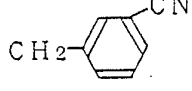
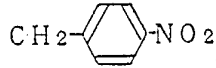
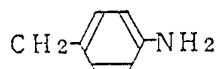
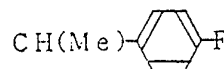
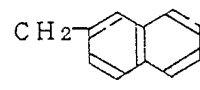
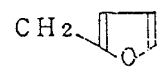
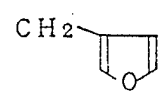
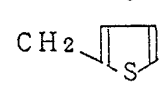
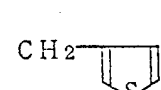
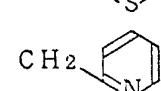
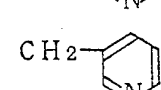
Tabelle 3



Beispiel	R	Q	F (°C)	Rekrist.-Lösungsm.
18(1)	CH ₂ Ph	—	148~150	AC-T
(2)	"	HCl	217~222	M
19		Hemifumarat	138~141	A
20		Difumarat	185~187	"
21(1)		—	172~185	"
(2)	"	5/4HCl · 7/4H ₂ O	144~147	IP
22		Difumarat	175~181	A
23		Fumarat	103~151	"
24		1/5H ₂ O	89~ 91	"
25		EtOH	99~103	"
26		—	79~ 82	"
27		Sesquifumarat	192~194	"
28		Sesquifumarat 1/2H ₂ O	96~ 99	"
29		Sesquifumarat	150~167	"

-wird fortgesetzt-

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Beispiel	R	Q	F (°C)	Rekrist.- Lösungsm.
30		Fumarat · 1/4 H ₂ O	154~156	A
31		1/5 H ₂ O	61~ 64	"
32		—	162~165	I P
33		Oxalat · 4/5 H ₂ O	168~172	A
34		—	97~ 99	M
35		2 i-Pr OH · 1/2 H ₂ O	80~ 85	I P
36	(CH ₂) ₂ Ph	1/4 i-Pr OH · 1/5 H ₂ O	175~176	"
37	CH(Me) Ph	Fumarat · 1/2 H ₂ O	171~175	A
38		Oxalat · 1/4 H ₂ O	228~231	"
39	CH Ph ₂	1/4 H ₂ O	184~186	"
40		Fumarat · Et OH	155~158	A - E
41		3/4 Et OH	128~131	A
42		Hemifumarat 1/4 H ₂ O	166~168	A - E
43		Hemifumarat · 1/4 Et OH · 1/5 H ₂ O	158~160	"
44		1/5 H ₂ O	146~147	I P - P E
45		Sesquifumarat · H ₂ O	88~ 91	"
46		Oxalat · 5/4 Et OH · 3/10 H ₂ O	124~135	A

- wird fortgesetzt

Tabelle 3 (Fortsetzung)

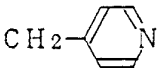
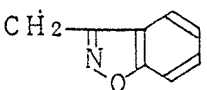
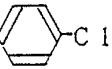
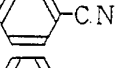
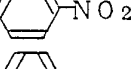
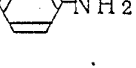
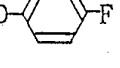
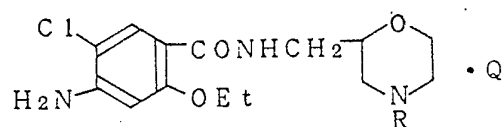
Beispiel	R	Q	F (°C)	Rekrist.- Lösungsm.
47		—	167~170	I P
48		Hemifumarat · 1/2 H ₂ O	127~129	A
49	CH ₂ CH(Me)OPh	Oxalat	113~115	"
50	(CH ₂) ₂ O- 	1/4 i-PrOH	148~150	I P
51	(CH ₂) ₃ O- 	1/2 i-PrOH · 1/5 H ₂ O	127~131	"
52	(CH ₂) ₃ O- 	—	123~126	"
53	(CH ₂) ₄ O- 	Sesquifumarat	158~161	A - E
54	(CH ₂) ₅ O- 	Oxalat · 1/4 H ₂ O	164~166	A
55	(CH ₂) ₆ O- 	Sesquifumarat	120~122	A - E
56	(CH ₂) ₃ O- 	1/4 H ₂ O	170~172	I P
57	(CH ₂) ₃ O- 	1/5 EtOH	149~153	A
58	(CH ₂) ₃ O- 	Oxalat · 3/2 EtOH · 1/2 H ₂ O	212~216	"
59	(CH ₂) ₃ S- 	—	127~130	I P
60	CH ₂ CO- 	EtOH · 1/5 H ₂ O	102~106	A
61	(CH ₂) ₃ CO- 	Fumarat	148~155	"
62	CH ₂ CH=CHPh	Sesquifumarat · 3/4 H ₂ O	124~147	A - E

Tabelle 4



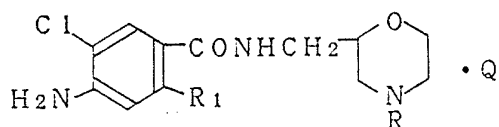
Beispiel	R	Q	F (°C)	Rekrist.- Lösungsm.
63(1)	CH ₂ Ph	1/4 H ₂ O	153~155	A
(2)	"	HCl · 3/4 H ₂ O	200~203	"
64		Difumarat	175~178	IP
65		Fumarat	183~184	"
66(1)		—	144~147	A
(2)	"	HCl · 1/2 H ₂ O	181~183	"
67		"	155~158	"
68(1)		—	150~151	"
(2)	"	2 HCl	216~223	"
69		1/4 EtOH	162~164	"
70		—	146~149	"
71		3/10 H ₂ O	154~158	IP
72		Oxalat. · 1/2 EtOH · H ₂ O	194~198	A
73		—	170~172	M

- wird fortgesetzt -

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Beispiel	R	Q	F (°C)	Rekrist.- Lösungsm.
74		1/10 CHCl ₃ · 1/5 H ₂ O	202~205	CH
75	(CH ₂) ₃ Ph	Oxalat · 7/4 H ₂ O	138~141	A
76	(CH ₂) ₄ Ph	Oxalat · 3/2 H ₂ O	168~174	"
77	CH(Me)Ph	Oxalat · 3/4 H ₂ O	135~137	A - E
78		—	131~141	IP
79		Fumarat	182~185	"
80(1)		Fumarat · 1/2 i-PrOH	150~152	"
(2)	"	Dimalcat · 1/2 H ₂ O	133~135	A
81		—	175~176	IP
82	(CH ₂) ₂ O-	Oxalat · 1/2 EtOH · 1/4 H ₂ O	186~188	A
83	(CH ₂) ₃ O-	—	149~151	"
84	(CH ₂) ₃ CO-	3/4 Oxalat · 2 H ₂ O	135~138	M
85	Ph	1/4 H ₂ O	163~165	IP

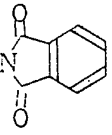
Tabelle 5



Beispiel	R ₁	R	Q	F (°C) Rekrist.- Lösungsm.
86	O(CH ₂) ₂ Me	CH ₂ Ph	Fumarat · 1/4 H ₂ O	192~195 (A)
87	OCHMe ₂	"	Fumarat · 1/2 H ₂ O	184~186 (A)
88	O(CH ₂) ₃ Me	"	"	188~190 (A)
89	"		HCl · 7/4 H ₂ O	178~184 (A)
90	"		HCl · 1/2 H ₂ O	196~201 (A)
91	OCH ₂ CHMe ₂	CH ₂ Ph	Fumarat	172~174 (A)
92	O(CH ₂) ₄ Me	"	Fumarat · 1/2 H ₂ O	172~174 (A)
93	O(CH ₂) ₂ CHMe ₂	"	"	175~177 (A)
94	"		HCl · 2/5 EtOH · 3/2 H ₂ O	189~195 (A)
95	"		2HCl · EtOH	186~191 (A)
96	O(CH ₂) ₅ Me	CH ₂ Ph	Sesquifumarat	188~190 (A)
97	O(CH ₂) ₆ Me	"	Sesquifumarat · 1/2 H ₂ O	190~193 (A)

- wird fortgesetzt -

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Beispiel	R ₁	R	Q	F (°C) Rekrist.- Lösungsm.
98	O(CH ₂) ₇ Me	CH ₂ Ph	Sesquifumarat · 1/2 H ₂ O	189~192 (A)
99	O(CH ₂) ₈ Me	"	7/4 Fumarat	170~172 (A)
100	O(CH ₂) ₉ Me	"	"	166~168 (A)
101		"	Fumarat	194~197 (A)
102	O(CH ₂) ₂ Cl	"	1/10 EtOH · 1/4 H ₂ O	131~133 (A)
103	O(CH ₂) ₃ OH	"	1/4 H ₂ O	154~156 (AE)
104	OCH ₂ COMe	"	Fumarat · H ₂ O	133~135 (A)
105	OCH ₂ CH(OH)Me	"	Hemifumarat · 3/4 H ₂ O	94~ 97 (A)
106	OCH ₂ O(CH ₂) ₂ OMe	"	Difumarat	153~156 (IP)
107	OCH ₂ CN	"	Fumarat · 1/4 H ₂ O	198~201 (A)
108	OCH ₂ CO ₂ Et	"	—	138~140 (IP)
109	O(CH ₂) ₃ N 	"	Fumarat · 1/2 H ₂ O	139~143 (M)
110	O(CH ₂) ₃ NH ₂	"	H ₂ O	77~ 79 (AE)
111	OCH ₂ 	"	Fumarat · 1/4 H ₂ O	201~204 (A)

- wird fortgesetzt -

Tabelle 5 (Fortsetzung)

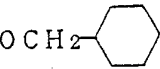
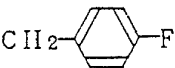
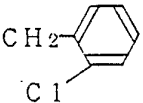
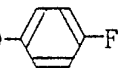
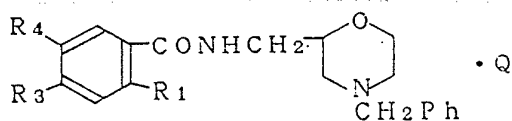
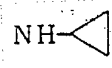
Beispiel	R ₁	R	Q	F (°C) Rekrist.- Lösungsm.
112		CH ₂ Ph	Trifumarat	144~146 (A)
113	OCH ₂ Ph	"	Oxalat · H ₂ O	103~108 (A - E)
114	O(CH ₂) ₃ Ph	"	Fumarat · H ₂ O	85~ 88 (A)
115	OCH ₂ CH=CH ₂	"	Fumarat · 1/4 H ₂ O	177~180 (IP)
116	OCH ₂ CH=CMe ₂	"	3/2 Fumarat · 1/4 H ₂ O	155~159 (A - IP)
117	"		Difumarat	170~172 (A)
118	"		Fumarat · 1/2 H ₂ O	138~141 (A - IP)
119	O(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	CH ₂ Ph	Fumarat · 1/4 H ₂ O	189~192 (A)
120	OCH ₂ C≡CH	"	Difumarat · 1/2 H ₂ O	143~147 (A)
121	O(CH ₂) ₅ O- 	"	Fumarat · 3/2 H ₂ O	145~147 (A)
122	OCH ₂ COPh	"	Fumarat · 1/2 H ₂ O	207~210 (A)
123	O(CH ₂) ₃ CO- 	"	Sesquifumarat · 3/4 H ₂ O	202~205 (A)

Tabelle 6



Beispiel	R ₁	R ₃	R ₄	Q	F (°C) Rekrist.- Lösungsm.
124	OH	NH ₂	Cl	H ₂ O	153 ~ 155 (IP)
125	OH	NHAc	Cl	—	155 ~ 157 (IP)
126	OMe	NHAc	NO ₂	1/4 H ₂ O	143 ~ 146 (A)
127	OMe	NH ₂	NO ₂	1/4 H ₂ O	188 ~ 194 (M)
128	OMe	NH ₂	Br	—	147 ~ 149 (AC-T)
129	OMe	NHMe	Cl	Fumarat · 1/2 H ₂ O	158 ~ 162 (A)
130	OMe	NMe ₂	Cl	3/4 Fumarat · 1/4 H ₂ O	132 ~ 134 (IP)
131	OMe	NEt ₂	Cl	Oxalat · H ₂ O	73 ~ 77 (A-E)
132	OE _t	NMe ₂	Cl	Oxalat · 1/2 EtOH · 3/4 H ₂ O	188 ~ 191 (A)
133	OH	NMe ₂	Cl	Oxalat · 1/2 H ₂ O	123 ~ 130 (A-E)
134	OMe	NHAc	H	H ₂ O	108 ~ 113 (IP)
135	OMe	NH ₂	H	—	119 ~ 122 (IP-H)
136	OMe	Cl	NO ₂	—	156 ~ 159 (T)
137	OMe	H	SO ₂ NH ₂	—	170 ~ 173 (IP)
138	OE _t	H	SO ₂ NH ₂	—	221 ~ 224 (DO-H ₂ O)
139	SE _t	H	SO ₂ NH ₂	—	195 ~ 197 (DO-H ₂ O)
140	Cl	H	SO ₂ NH ₂	—	156 ~ 159 (IP)
141	OMe	Cl	H	HCl	176 ~ 180 (IP-AC)
142	NH ₂	Cl	H	—	124 ~ 125 (A)
143	NH ₂	NO ₂	H	Fumarat · 1/2 Me ₂ CO	146 ~ 151 (AC)
144	NH ₂	H	NO ₂	—	134 (A)
145	F	H	SO ₂ NH ₂	—	186 ~ 187 (A)
146	NH ₂	Cl	NO ₂	Fumarat · 1/2 Me ₂ CO	122 ~ 127 (AC)
147	NHMe	H	NO ₂	—	151 ~ 154 (A)
148	NHCH ₂ Ph	H	NO ₂	Fumarat	189 ~ 195 (IP)
149	NH(CH ₂) ₅ Me	H	NO ₂	4/3 Fumarat	70 ~ 81 (PE)
150	NH ₂	NHMe	NO ₂	1/4 H ₂ O	94 ~ 105 (DM-H)
151	NH ₂	NMe ₂	NO ₂	HCl · 1/3 i-PrOH	250 ~ 265 (IP)
152	NH ₂	H	Br	—	164 ~ 167 (A)

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Beispiel	R ₁	R ₃	R ₄	Q	F(°C) Rekrist.- Lösungsm.
153	NHMe	H	SO ₂ NH ₂	—	89 ~ 94 (A)
154		H	SO ₂ NH ₂	3/4 H ₂ O	104 ~ 107 (M)
155	NHMe	H	SO ₂ NMe ₂	—	145 ~ 146 (A)

Beispiel 156

Herstellung von 4-Amino-5-chlor-2-methoxy-N-(2-morpholinyl-methyl)benzamid:

(1) Eine Mischung von 4-Amino-5-chlor-N-[(4-ethoxycarbonyl-2-morpholinyl)methyl]-2-methoxybenzamid (6,1 g), Kaliumhydroxid (10,1 g) und 60 ml Isopropylalkohol wurde unter Rühren 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Man konzentrierte die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck, verdünnte den Rückstand mit Wasser und extrahierte mit Chloroform. Die organische Schicht wurde dann nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel destillierte man unter vermindertem Druck ab und kristallisierte den Rückstand aus Isopropylalkohol um und erhielt 1,4 g der Titelverbindung, F 161–162°C.

(2) Eine Mischung von 4-Amino-N-[(4-benzyl-2-morpholinyl)-methyl]-5-chlor-methoxybenzamid (5,0 g), 100 ml Ethanol und 20 ml Essigsäure hydrierte man bei 25°C über 0,5 g Kohle, auf die 10% Palladium aufgebracht war. Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff absorbiert war, filtrierte man den Katalysator ab. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck verdampft und man erhielt 3,8 g der Titelverbindung.

Beispiel 157

Herstellung von 4-Acetylamino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamid (die gleiche Verbindung wie von Beispiel 7):

Zu einer gerührten Lösung von 4-Acetylamino-2-ethoxy-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamid (4,0 g) in 20 ml Dimethylformamid gab man 1,3 g N-Chlorsuccinimid hinzu und rührte die erhaltene Mischung 2 Stunden bei 70°C. Dann goß man die Reaktionsmischung in Eiswasser und extrahierte mit Diethylether. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert und ergab 3,1 g der Titelverbindung, F 161–163°C.

Das Ausgangsmaterial, 4-Acetylamino-2-ethoxy-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamid, wurde in im wesentlichen der gleichen Weise hergestellt wie in Beispiel 1 (1) unter Einsatz von 4-Acetylamino-2-ethoxybenzoesäure anstelle von 4-Amino-5-chlor-2-ethoxybenzoesäure wie in Beispiel 1 (1).

Beispiel 158

Herstellung von 4-Amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamid (die gleiche Verbindung wie die von Beispiel 1):

(1) Eine Mischung von 4-Acetylamino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamid (2,0 g) und 40 ml 10%iger Chlorwasserstoffsäure wurde unter Rühren 1 Stunde am Rückfluß erhitzt und abgekühlt. Man neutralisierte die Reaktionsmischung mit wäßriger Natriumhydroxidlösung und extrahierte mit Chloroform. Die organische Schicht trocknete man über Magnesiumsulfat und verdampfte. Den Rückstand kristallisierte man aus Ethanol um und enthielt 1,4 g der Titelverbindung, F 151–153°C.

(2) Die freie Base (1,0 g) wie in Abschnitt (1) dieses Beispiels erhalten, wurde in 25 ml Ethanol gelöst und 3 ml eines 35%igen ethanolischen Chlorwasserstoffes hinzugegeben. Die Ausfällung wurde gesammelt und aus Ethanol umkristallisiert, und man erhielt 0,8 g des Hydrochlorids der Titelverbindung, F 160–163°C.

(3) Die freie Base (1,0 g), die in der gleichen Weise wie in Abschnitt (1) dieses Beispiels erhalten wurde, löste man in 15 ml heißem Ethanol und gab 0,53 g Zitronensäuremonohydrat hinzu. Die Mischung wurde bis zu einer klaren Lösung erhitzt, auf 3 ml konzentriert und abgekühlt. Den Niederschlag sammelte man und kristallisierte ihn aus Ethanol um und erhielt 1,2 g des Zitrats der Titelverbindung, F 143–145°C.

(4) Die freie Base (1,0 g), in der gleichen Weise wie in Abschnitt (1) dieses Beispiels erhalten, löste man in 40 ml einer heißen 10%igen wäßrigen Zitronensäurelösung und ließ die erhaltene Lösung abkühlen. Der Niederschlag wurde gesammelt und ergab 1,1 g des Zitratdihydrats der Titelverbindung, F 110–113°C.

Beispiele 159–185

Die Verbindungen der Beispiele 18–22, 45–47, 52, 63–68, 79–81, 83 und 88–95 wurden durch Chlorieren in im wesentlichen der gleichen Weise wie in Beispiel 157 der geeigneten 4-Acetylamino-5-chlor-benzamidderivate und nachfolgendes Hydrolysieren der erhaltenen 4-Acetylamino-5-chlor-benzamidderivate in im wesentlichen der gleichen Weise wie in Beispiel 158 hergestellt.

Beispiel 186

Herstellung von 4-Amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamid (die gleiche Verbindung wie des des Beispiels 1):

(1) Zinn(II)chloriddihydrat (5,4 g) wurde zu einer gerührten Mischung von 2,2 g 5-Chlor-2-ethoxy-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]-4-nitrobenzamid, 30 ml Ethanol und 30 ml Ethylacetat hinzugegeben. Man rührte die Mischung 2 Stunden

bei 70°C und konzentrierte sie. Der Rückstand wurde mit wäßriger Kaliumcarbonatlösung basisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wusch man nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete sie über Magnesiumsulfat und verdampfte. Den Rückstand kristallisierte man aus Ethanol um und erhielt 1,1 g der Titelverbindung, F 151–153°C.

Das Ausgangsmaterial, 5-Chlor-2-ethoxy-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]-4-nitrobenzamid, wurde im wesentlichen in der gleichen Weise hergestellt wie in Beispiel 1 (1) unter Verwendung von 5-Chlor-2-ethoxy-4-nitrobenzoesäure anstelle von 4-Amino-5-chlor-2-ethoxybenzoesäure wie in Beispiel 1 (1).

(2) 1,0 g der in Abschnitt (1) dieses Beispiels erhaltenen freien Base wurde in 25 ml Ethanol gelöst, und man gab 3 ml eines 35%igen ethanolischen Chlorwasserstoffes hinzu. Der Niederschlag wurde gesammelt und aus Ethanol umkristallisiert, wobei man 0,8 g des Hydrochlorids der Titelverbindung erhielt, F 160–163°C.

(3) 1,0 g der in gleicher Weise wie in Abschnitt (1) dieses Beispiels erhaltenen freien Base wurde in 15 ml heißem Ethanol gelöst und man gab 0,53 g Zitronensäuremonohydrat hinzu. Die Mischung erhitze man zu einer klaren Lösung, die auf 3 ml konzentriert und abgekühlt wurde. Die Ausfällung sammelte man und kristallisierte sie aus Ethanol um und erhielt 1,2 g des Zitrats der Titelverbindung, F 143–145°C

(4) 1,0 g der in der gleichen Weise wie in Abschnitt (1) dieses Beispiels erhaltenen freien Base wurde in 40 ml heißer 10%iger wäßriger Zitronensäurelösung gelöst und man ließ die erhaltene Lösung abkühlen. Der Niederschlag wurde gesammelt und ergab 1,1 g des Zitratdihydrats der Titelverbindung, F 110–113°C.

Beispiele 187–213

Die Verbindungen der Beispiele 18–22, 45–47, 52, 63–68, 79–81, 83 und 88–95 wurden in im wesentlichen der gleichen Weise hergestellt wie in Beispiel 186, wozu man die entsprechenden 4-Nitroverbindungen einsetzte.

Beispiel 214

Herstellung von 4-Amino-N-[[4-(4-benzyl-2-morpholinyl)-methyl]-5-chlor-2-hydroxybenzamid (die gleiche Verbindung wie die des Beispiels 124):

(1) Zu einer Mischung von 2-Aminomethyl-4-benzylmorpholin (3,1 g), 2-Acetoxy-4-acetylamino-5-chlorbenzoesäure (4,0 g) und 40 ml Dichlormethan gab man 2,9 g 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid und rührte die Mischung 4 Stunden bei 25°C. Dann wusch man die Reaktionsmischung nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete sie über Magnesiumsulfat und verdampfte unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde in 80 ml Ethanol gelöst und 30 ml 10%iger Chlorwasserstoffsäure hinzugegeben. Die Mischung erhitze man 2 Stunden unter Rühren am Rückfluß und konzentrierte sie unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht wusch man nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete sie über Magnesiumsulfat und verdampfte unter vermindertem Druck. Den Rückstand kristallisierte man aus Isopropylalkohol um und erhielt das Monohydrat der Titelverbindung (3,0 g), F 153–155°C.

(2) Zu einer gerührten Suspension von 0,52 g 60%igem Natriumhydrid in 20 ml Dimethylformamid gab man unter Eiskühlen eine Lösung von 0,81 g Ethandiol in 5 ml Dimethylformamid hinzu. Nach dem Rühren der Mischung für eine halbe Stunde bei 25°C gab man 3,4 g 4-Amino-N-[[4-(4-benzyl-2-morpholinyl)-methyl]-5-chlor-2-methoxybenzamid hinzu und rührte die Mischung 1 Stunde bei 100°C. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck verdampft. Den Rückstand verdünnte man mit Wasser, wusch mit Chloroform und neutralisierte mit 10%iger Chlorwasserstoffsäure. Der Niederschlag wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Man erhielt 2,3 g des Monohydrats der Titelverbindung, F 153–155°C.

Die folgenden Verbindung wurden im wesentlichen in der gleichen Weise wie in diesem Beispiel unter Einsatz der entsprechenden Ausgangsmaterialien hergestellt:

4-Amino-5-chlor-N-[[4-(2-chlorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]-2-hydroxybenzamid, F 183–185°C (umkristallisiert aus Ethanol),
4-Amino-5-chlor-N-[[4-(3-chlorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]-2-hydroxybenzamid,
4-Amino-5-chlor-N-[[4-(4-chlorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]-2-hydroxybenzamid,
4-Amino-5-chlor-N-[[4-(2-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]-2-hydroxybenzamid,
4-Amino-5-chlor-N-[[4-(3-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]-2-hydroxybenzamid,
4-Amino-5-chlor-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]-2-hydroxybenzamid, Öl,
4-Amino-5-chlor-2-hydroxy-N-[[4-(2-pyridyl)methyl-2-morpholinyl]-methyl]benzamid,
4-Amino-5-chlor-2-hydroxy-N-[[4-(3-pyridyl)methyl-2-morpholinyl]-methyl]benzamid,
4-Amino-5-chlor-2-hydroxy-N-[[4-(4-pyridyl)methyl-2-morpholinyl]methyl]benzamid und
4-Amino-5-chlor-N-[[4-(3-(4-chlorphenoxy)propyl)-2-morpholinyl]methyl]-2-hydroxybenzamid.

Beispiel 215

Herstellung von 4-Amino-N-[[4-(4-benzyl-2-morpholinyl)-methyl]-2-butoxy-5-chlorbenzamid (die gleiche Verbindung wie die des Beispiels 88):

Zu einer gerührten Lösung von 4,0 g 4-Amino-N-[[4-(4-benzyl-2-morpholinyl)methyl]-5-chlor-2-hydroxybenzamid in 1 N wäßriger Natriumhydroxidlösung (32 ml) gab man 3,4 g Tetrabutylammoniumbromid und eine Lösung von 4,3 g Butylbromid in 32 ml Dichlormethan hinzu. Man rührte die Reaktionsmischung 15 Stunden bei 25°C und konzentrierte sie unter vermindertem Druck. Zum Rückstand gab man Ethylacetat. Die organische Schicht wusch man nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete sie über Magnesiumsulfat und verdampfte unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde mit Methanol-Chloroform (5:95) auf Silicagel chromatographiert und ergab 5,5 g der Titelverbindung als Öl. Die so erhaltene freie Base wurde in 20 ml heißem Ethanol gelöst und 1,5 g Fumarsäure hinzugegeben. Die Lösung wurde einige Zeit gerührt. Man sammelte den Niederschlag und kristallisierte ihn aus Ethanol um. Es wurden 4,6 g des Fumarathemihydrats der Titelverbindung erhalten, F 188–190°C.

Beispiel 216–242

Die Verbindungen der Beispiele 1, 18–22, 45–47, 52, 63–68, 79–81, 83 und 89–95 wurden in im wesentlichen der gleichen Weise wie in Beispiel 215 unter Einsatz der entsprechenden Ausgangsmaterialien hergestellt.

Beispiel 243

Herstellung von 2-[(4-Amino-5-chlor-2-ethoxybenzoyl)aminomethyl]-4-(2-chlorbenzyl)-4-methylmorpholiniumjodid:
Zu einer Lösung von 2,4 g 4-Amino-5-chlor-N-[(4-(2-chlorbenzyl)-2-morpholinyl)methyl]-2-ethoxybenzamid in 100 ml Methanol gab man 4,0 g Methyljodid hinzu und rührte die Mischung 24 Stunden bei 25°C. Zu der Reaktionsmischung fügte man die richtige Menge an Holzkohle hinzu, erhitze die Mischung für einige Zeit und filtrierte. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck auf etwa 10 ml konzentriert. Man sammelte den Niederschlag und kristallisierte ihn aus Methanol um und erhielt 1,6 g des Hemihydrats der Titelverbindung, F 184–188°C.

Beispiel 244

Herstellung von 4-Amino-5-chlor-N-[(4-(2-chlorbenzyl)-2-morpholinyl)methyl]-2-ethoxybenzamid-N-oxid:
Zu einer gerührten Lösung von 4-Amino-5-chlor-N-[(4-(2-chlorbenzyl)-2-morpholinyl)methyl]-2-ethoxybenzamid (4,0 g) in 150 ml Methanol gab man 1,2 g 30%iges wäßriges Hydrogenperoxid hinzu. Nach dem Erhitzen der Mischung für 8 Stunden am Rückfluß wurden weitere 1,2 g 30%igen wäßrigen Wasserstoffperoxids hinzugefügt, und dann erhitze man die Reaktionsmischung unter Rühren für weitere 24 Stunden am Rückfluß. Das Lösungsmittel destillierte man unter vermindertem Druck ab und gab Chloroform und Wasser zu dem Rückstand hinzu. Die Mischung wurde für etwa 30 Minuten gerührt. Man sammelte den Niederschlag und kristallisierte ihn aus Isopropylalkohol-Diisopropylether um und erhielt 0,6 g der Titelverbindung, F 154–157°C.
Die in den vorgenannten Beispielen eingesetzten Ausgangsmaterialien wurden folgendermaßen hergestellt:

Bezugsbeispiel 1

Herstellung von 2-Aminomethyl-4-benzylmorpholin:

- (1) Eine Mischung von 86,4 g 4-Benzyl-2-chlormethylmorpholin, 78,0 g Phthalimidkaliumsalz und 700 ml Dimethylformamid wurde für 5 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Man goß die Reaktionsmischung in Eiswasser. Der angefallene Niederschlag wurde gesammelt und aus Isopropylalkohol umkristallisiert.
Es wurden 107 g N-[(4-Benzyl-2-morpholinyl)methyl]phthalimid, F 136–139°C, erhalten. Das Ausgangsmaterial, 4-Benzyl-2-chlormethylmorpholin, wurde nach dem Verfahren von F. Loftus (Syn. Commun., **10**, 59–73 [1980]) hergestellt.
- (2) Eine Mischung der obigen Phthalimidverbindung (67,2 g), 20,0 g 85%igem Hydrazinhydrat und 180 ml Ethanol wurde 30 Minuten unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung filtrierte man, verdünnte das Filtrat mit Wasser und extrahierte mit Chloroform. Die organische Schicht wurde mit einer geringen Menge Wasser und dann mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel destillierte man unter vermindertem Druck ab und erhielt 33,5 g der Titelverbindung als Öl. Die Behandlung der freien Base mit Fumarsäure in heißem Ethanol ergab das Difumarat der Titelverbindung, F 166–170°C.

Bezugsbeispiel 2

Herstellung von 2-Aminomethyl-4-phenylmorpholin:

Die Titelverbindung wurde in im wesentlichen der gleichen Weise hergestellt wie im Bezugsbeispiel 1 (1) und (2) unter Verwendung von 2-Chlormethyl-4-phenylmorpholin anstelle des in Bezugsbeispiel 1 (1) eingesetzten 4-Benzyl-2-chlormethylmorpholins.

Bezugsbeispiel 3

Herstellung von 2-Aminomethyl-4-benzylmorpholin:

- (1) Eine Mischung von 15,0 g 4-Benzyl-2-chlormethylmorpholin, 8,6 g Natriumazid und 150 ml Dimethylformamid wurde 2 Stunden bei 130°C gerührt. Die Reaktionsmischung verdünnte man mit Wasser und extrahierte mit Diethylether. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel destillierte man unter vermindertem Druck ab und erhielt 15 g 2-Azidomethyl-4-benzylmorpholin als Öl.
- (2) Eine Lösung von 2-Azidomethyl-4-benzylmorpholin (15 g) in 40 ml Toluol wurde tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 70%igem Natrium- bis (2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid in 60 ml Toluol, das auf –5°C gekühlt war, hinzugegeben. Die Reaktionsmischung rührte man 1,5 Stunden bei 25°C und kühlte auf 10°C ab. Der Überschuß an Reduktionsmittel wurde durch vorsichtige Zugabe von 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung zersetzt. Die organische Schicht trennte man ab und wusch sie nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete sie über Magnesiumsulfat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man die Titelverbindung als Öl (11 g).

Bezugsbeispiel 4

Herstellung von 2-Acetylaminomethyl-4-benzylmorpholin:

Eine Mischung von N-[(4-Benzyl-2-morpholinyl)methyl]-phthalimid (162 g), 85%igem Hydrazinhydrat (43,3 g) und 100 ml Ethanol wurde 20 Minuten unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Man filtrierte die Reaktionsmischung, verdünnte das Filtrat mit Wasser und extrahierte mit Chloroform. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit einer geringen Menge Wasser und dann mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Zum Filtrat gab man langsam 98,3 g Acetanhydrid und rührte die erhaltene Mischung 2 Stunden bei 25°C. Die Reaktionsmischung wurde nacheinander mit wäßriger Natriumhydroxidlösung, Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel destillierte man unter vermindertem Druck ab und kristallisierte den Rückstand aus Toluol um. Man erhielt 101 g der Titelverbindung, F 110–111°C.

Bezugsbeispiel 5

Herstellung von 2-Acetylaminomethylmorpholin:

120 g 2-Acetylaminomethyl-4-benzylmorpholin löste man in einer Mischung von 1000 ml Ethanol und 30 ml Essigsäure und hydrierte bei 60°C über 5 g Kohle mit 10% darauf aufgebrachtem Palladium. Nachdem die berechnete Menge an Wasserstoff absorbiert war, filtrierte man den Katalysator ab. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck verdampft und ergab die Titelverbindung als Öl.

Bezugsbeispiel 6

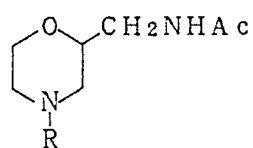
Herstellung von 2-Acetylaminomethyl-4-(4-fluorbenzyl)morpholin:

Eine Mischung von 7,0g 2-Acetylaminomethylmorpholin, 12g 4-Fluorbenzylchlorid, 56g Kaliumcarbonat, 1g Kaliumjodid und 100ml Methylethylketon wurde 17 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung filtrierte man und konzentrierte das Filtrat unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht trennte man ab, wusch sie nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete sie über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert und ergab 9,3g der Titelverbindung, F 120–122°C.

Bezugsbeispiele 7–55

Die verschiedenen in der folgenden Tabelle 7 aufgeführten Verbindungen wurden in im wesentlichen der gleichen Weise hergestellt wie in Bezugsbeispiel 6, wobei man anstelle des in Bezugsbeispiel 6 eingesetzten 4-Fluorbenzylchlorids die entsprechenden Alkylierungsmittel benutzte.

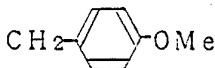
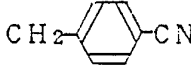
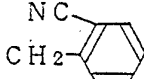
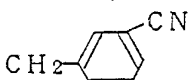
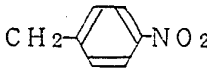
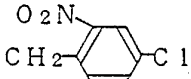
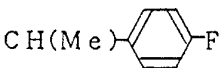
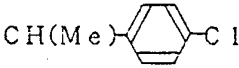
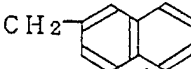
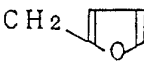
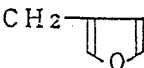
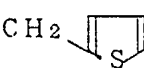
Tabelle 7



Bezugs- beispiel	R	F (°C)	Rekrist.- Lösungsm.
7		111~112	T
8		108~109	"
9		107~109	"
10		79~ 82	"
11		93~ 96	T - E
12		92~ 94	T - H
13		89~ 90	PE - E
14		93~ 96	T
15		97~ 98	T - H
16		107~108	T
17		94~ 95	"
18		oil	
19		68~ 70	T

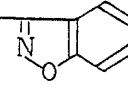
- wird fortgesetzt -

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Bezugs- beispiel	R	F (°C)	Rekrist.- Lösungsm.
20		oil	
21		112~113	T
22		119~122	"
23		64~ 67	E
24		oil	
25		"	
26	$(CH_2)_2 Ph$	"	
27	$(CH_2)_3 Ph$	"	
28	$(CH_2)_4 Ph$	"	
29	$CH(Me)Ph$	"	
30		"	
31		"	
32	$CHPh_2$	155~157	T
33		92~ 94	"
34		65~ 68	"
35		101~103	"
36		88~ 92	"

- wird fortgesetzt -

Tabelle 7 (Fortsetzung)

Bezugs- beispiel	R	F (°C)	Rekrist.- Lösungsm.
37	CH_2 - 	112~113	T
38	CH_2 - 	88~ 89	T - E
39	CH_2 - 	105~107	T
40	CH_2 - 	97~101	"
41	CH_2 - 	Öl	
42	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{OPh}$	"	
43	$(\text{CH}_2)_2\text{O}$ - 	"	
44	$(\text{CH}_2)_3\text{O}$ - 	"	
45	$(\text{CH}_2)_2\text{O}$ - 	97~ 98	T
46	$(\text{CH}_2)_3\text{O}$ - 	Öl	
47	$(\text{CH}_2)_4\text{O}$ - 	"	
48	$(\text{CH}_2)_5\text{O}$ - 	98~100	AC
49	$(\text{CH}_2)_6\text{O}$ - 	Öl	
50	$(\text{CH}_2)_3\text{O}$ - 	"	
51	$(\text{CH}_2)_3\text{O}$ - 	"	
52	$(\text{CH}_2)_3\text{S}$ - 	"	
53	CH_2CO - 	"	
54	$(\text{CH}_2)_3\text{CO}$ - 	"	
55	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$	"	

Bezugsbeispiel 56

Herstellung von 2-Aminomethyl-4-(4-fluorbenzyl)-morpholin:

Eine Lösung von 3,0 g 2-Acetylaminomethyl-4-(4-fluorbenzyl)-morpholin in 50 ml 10%iger Chlorwasserstoffsäure wurde 4 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung stellte man mit wäßriger Natriumhydroxidlösung auf einen pH von 11 ein und extrahierte mit Chloroform. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man die Titelverbindung als Öl.

Bezugsbeispiel 57

Herstellung von 2-Aminomethyl-4-substituierten Morpholinen:

Die Titelverbindungen wurden in im wesentlichen der gleichen Weise wie in Bezugsbeispiel 56 hergestellt, wobei anstelle des in Bezugsbeispiel 56 eingesetzten 2-Acetylaminomethyl-4-(4-fluorbenzyl)morpholins die Produkte der Bezugsbeispiele 4, 7–18, 21–33, 38–41 und 53–55 eingesetzt wurden.

Bezugsbeispiel 58

Herstellung von 2-Aminomethyl-4-[3-(4-chlorphenoxy)propyl]-morpholin:

Eine Mischung von 3,3 g 2-Acetylaminomethyl-4-[3-(4-chlorphenoxy)propyl]morpholin und 60 ml 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung wurde unter Rühren 20 Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung extrahierte man mit Chloroform und wusch die organische Schicht nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete sie über Magnesiumsulfat. Die Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck ergab die Titelverbindung als Öl.

Bezugsbeispiel 59

Herstellung von 2-Aminomethyl-4-substituierten Morpholinen:

Die Titelverbindungen wurden in im wesentlichen der gleichen Weise wie in Bezugsbeispiel 58 hergestellt, wobei man anstelle des im Bezugsbeispiel 58 eingesetzten 2-Acetylaminomethyl-4-[3-(4-chlorphenoxy)propyl]morpholins die Produkte der Bezugsbeispiele 19, 20, 34–37, 42–45, 47–52 und 55 einsetzte.

Bezugsbeispiel 60

Herstellung von 2-Aminomethyl-4-ethoxycarbonylmorpholin:

(1) Zu einer gerührten Lösung von 30,0 g N-[(4-Benzyl-2-morpholinyl)methyl]phthalimid in 200 ml Toluol wurden 19,4 g Ethylchlorformiat tropfenweise bei 60°C hinzugegeben und die Mischung 1 Stunde unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde dann nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, und den Rückstand kristallisierte man aus Isopropylalkohol-Diethylether um und erhielt N-[(4-Ethoxycarbonyl-2-morpholinyl)methyl]phthalimid (27,8 g), F 113–115°C.

(2) Eine Mischung von 10,0 g N-[(4-Ethoxycarbonyl-2-morpholinyl)methyl]phthalimid, 2,9 g 85%igen Hydrazinhydrats und 10 ml Ethanol wurde 10 Minuten unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Man filtrierte die Reaktionsmischung und extrahierte das Filtrat mit Chloroform. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck ergab die Titelverbindung (5,8 g) als Öl.

Bezugsbeispiel 61

Herstellung von 4-Benzyl-2-cyanmethylmorpholin:

Eine Mischung von 4-Benzyl-2-chlormethylmorpholin (22,5 g), Kaliumcyanid (13 g), Kaliumjodid (1 g) und 40 ml Dimethylsulfoxid wurde 5 Stunden unter Rühren auf 120°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Schicht wusch man mit Wasser, trocknete sie über Natriumsulfat und verdampfte, wobei man 20 g der Titelverbindung als Öl erhielt.

Bezugsbeispiel 62

Herstellung von 2-(2-Aminoethyl)-4-benzylmorpholin:

Eine Lösung von 20 g 4-Benzyl-2-cyanmethylmorpholin in einer Mischung von 160 ml Ethanol und 10 ml 28%igem Ammoniakwasser wurde über 2 g feuchtem Raneynickel bei 25°C 2 Stunden hydriert. Dann filtrierte man den Katalysator ab und verdampfte das Filtrat unter vermindertem Druck. Das als Rückstand verbliebene Öl (16,5 g) wurde mit einer Lösung von Maleinsäure in Ethanol behandelt und ergab das Maleat, das aus Ethanol-Ethylacetat umkristallisiert das Sesquimaleat der Titelverbindung, F 123–125°C, ergab.

Bezugsbeispiel 63

Herstellung von 2-(2-Hydroxyethyl)-4-benzylmorpholin:

Eine Lösung von 41 g 2-Ethoxycarbonylmethyl-4-benzylmorpholin in 100 ml Diethylether wurde tropfenweise zu einer gerührten Suspension von 59,2 g Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml Diethylether hinzugegeben. Die Reaktionsmischung rührte man 1 Stunde bei 25°C. Der Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid wurde durch aufeinanderfolgende Zugabe von Ethylacetat und Wasser zersetzt. Die unlöslichen Materialien filtrierte man ab und verdampfte das Filtrat, wobei man 34,4 g der Titelverbindung als Öl erhielt. Das Ausgangsmaterial, 2-Ethoxycarbonylmethyl-4-benzylmorpholin, wurde nach dem Verfahren von F. Loftus (Syn. Commun., 10, 59–73 [1980]) hergestellt.

Bezugsbeispiel 64

Herstellung von 2-(2-Acetoxyethyl)-4-benzylmorpholin:

Zu einer Mischung von 2-(2-Hydroxyethyl)-4-benzylmorpholin (27,7 g), 28 ml Triethylamin und 100 ml Ethylacetat gab man tropfenweise Acetanhydrid (17,8 ml) hinzu. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei 25°C gerührt und unter vermindertem Druck verdampft. Den Rückstand löste man in Chloroform und chromatographierte ihn auf Silicagel. Die die Titelverbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und verdampft, wobei man 29,1 g der Titelverbindung als Öl erhielt.

Bezugsbeispiel 65

Herstellung von 2-(2-Acetoxyethyl)-4-benzylloxycarbonylmorpholin:

Zu einer Lösung von 29,2 g 2-(2-Acetoxyethyl)-4-benzylmorpholin in 200 ml Acetonitril gab man tropfenweise 24,4 g Benzylchlorformiat hinzu. Man erhitze die Reaktionsmischung 30 Minuten am Rückfluß, kühlte sie und verdampfte unter vermindertem Druck. Der Rückstand wurde auf Silicagel chromatographiert. Das Eluat mit Hexan wurde verworfen, und die nachfolgenden Eluate mit Hexan-Chloroform (1:1) wurden gesammelt und verdampft, wobei man 24,5 g der Titelverbindung als Öl erhielt.

Bezugsbeispiel 66

Herstellung von 2-(2-Hydroxyethyl)-4-benzylloxycarbonylmorpholin:

Eine Mischung von 2-(2-Acetoxyethyl)-4-benzylloxycarbonylmorpholin (24,5 g), 8,9 g Kaliumhydroxid, 40 ml Ethanol und 40 ml Wasser wurde 30 Minuten am Rückfluß erhitzt und unter vermindertem Druck konzentriert. Zum Rückstand gab man Wasser hinzu und extrahierte die Mischung mit Diethylether. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und verdampft, wobei man 15 g der Titelverbindung als Öl erhielt.

Bezugsbeispiel 67

Herstellung von 2-(2-Chlorethyl)-4-benzylloxycarbonylmorpholin:

Zu einer Mischung von 2-(2-Hydroxyethyl)-4-benzylloxycarbonylmorpholin (15 g), 1 ml Dimethylformamid und 50 ml Chloroform gab man tropfenweise 16,3 ml Thionylchlorid hinzu. Man erhitze die Mischung 2 Stunden am Rückfluß, ließ sie abkühlen und verdampfte unter vermindertem Druck, wobei man 16 g der Titelverbindung als Öl erhielt.

Bezugsbeispiel 68

Herstellung von 2-(2-Cyanethyl)-4-benzylloxycarbonylmorpholin:

Eine Mischung von 16 g 2-(2-Chlorethyl)-4-benzylloxycarbonylmorpholin, 6,3 g Kaliumcyanid, 1 g Kaliumjodid und 50 ml Dimethylformamid erhitze man 5 Stunden unter Rühren auf 100°C. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Schicht trocknete man über Natriumsulfat und verdampfte. Den Rückstand kristallisierte man aus Diethylether-Hexan und erhielt 10,7 g der Titelverbindung, F 59–60°C.

Bezugsbeispiel 69

Herstellung von 2-(2-Cyanethyl)morpholin:

Eine Lösung von 10,7 g 2-(2-Cyanethyl)-4-benzylloxycarbonylmorpholin in 60 ml Ethanol wurde bei 25°C über 1 g Kohle mit 5% Palladium darauf hydriert. Nachdem die berechnete Menge an Wasserstoff absorbiert war, filtrierte man den Katalysator ab. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck verdampft und ergab 5,4 g der Titelverbindung als Öl.

Bezugsbeispiel 70

Herstellung von 2-(2-Cyanethyl)-4-benzylmorpholin:

Eine Mischung von 5,4 g 2-(2-Cyanethyl)morpholin, 5,4 g Benzylchlorid, 5,4 g Kaliumcarbonat, 0,5 g Kaliumjodid und 30 ml Methyläthylketon wurde 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen filtrierte man die Reaktionsmischung und konzentrierte das Filtrat. Den Rückstand löste man in Diethylether und extrahierte die Lösung mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure. Die Extrakte wurden mit verdünnter wäßriger Natriumhydroxidlösung basisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht trocknete man über Natriumsulfat und verdampfte, wobei man 8 g der Titelverbindung als Öl erhielt.

Bezugsbeispiel 71

Herstellung von 2-(3-Aminopropyl)-4-benzylmorpholin:

Eine Lösung von 8 g 2-(2-Cyanethyl)-4-benzylmorpholin in einer Mischung von 60 ml Ethanol und 4 ml 28%igem Ammoniakwasser wurde bei 25°C über Raneynickel hydriert. Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff absorbiert worden war, filtrierte man den Katalysator ab. Das Filtrat verdampfte man unter vermindertem Druck und erhielt 7 g der Titelverbindung als Öl.

Bezugsbeispiel 72

Herstellung von 2-(2-Chlorbenzyl)amino-1-methylethanol:

Eine Mischung von 2-Amino-1-methylethanol (25,0 g), 51,5 g Chlorbenzaldehyd, 33,6 g Natriumbicarbonat und 1 000 ml Methanol wurde 4 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung auf 10°C gab man 13,9 g Natriumborhydrid in kleinen Portionen hinzu und rührte die erhaltene Mischung 1 Stunde bei 25°C. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und den Rückstand verdünnte man mit Wasser und extrahierte mit Chloroform. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel destillierte man unter vermindertem Druck ab und erhielt 55,0 g der Titelverbindung als Öl.

Bezugsbeispiel 73

Herstellung von 4-(2-Chlorbenzyl)-2-chlormethyl-6-methylmorpholin:

Eine Mischung von 20,0 g 2-(2-Chlorbenzyl)amino-1-methylethanol und 9,7 g Epichlorhydrin wurde 24 Stunden bei 25°C gerührt. Zu der Reaktionsmischung gab man 30 ml 98%ige Schwefelsäure und rührte die erhaltene Mischung 30 Minuten bei 150°C. Nach dem Abkühlen goß man die Reaktionsmischung in Eiswasser.

Mit wäßriger Natriumhydroxidlösung machte man die Mischung basisch und extrahierte sie mit Toluol. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel destillierte man unter vermindertem Druck ab und erhielt 19,7 g der Titelverbindung als Öl.

Bezugsbeispiel 74

Herstellung von N-[[4-(2-Chlorbenzyl)-6-methyl-2-morpholinyl]methyl]phthalimid:

Eine Mischung von 4-(2-Chlorbenzyl)-2-chlormethyl-6-methylmorpholin (19,7 g), 14,6 g Phthalimidkaliumsalz und 150 ml Dimethylformamid wurde 5 Stunden bei 150°C gerührt. Man goß die Reaktionsmischung in Eiswasser und extrahierte mit Diethylether. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel destillierte man ab und erhielt 26 g der Titelverbindung als Öl.

Bezugsbeispiel 75

Herstellung von 2-Acetylaminomethyl-4-(2-chlorbenzyl)-6-methylmorpholin:

Eine Mischung von N-[[4-(2-Chlorbenzyl)-6-methyl-2-morpholinyl]methyl]phthalimid (26 g), 4,2 g 100%igen Hydrazinhydrats und 20 ml Ethanol wurde 15 Minuten unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abfiltrieren der unlöslichen Materialien verdünnte man das Filtrat mit Wasser und extrahierte mit Chloroform. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Zu dem Filtrat gab man 14,7 g Acetanhydrid und rührte die Mischung 2 Stunden bei 25°C. Dann wusch man die Reaktionsmischung nacheinander mit wäßriger Natriumhydroxidlösung, Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete sie über Magnesiumsulfat. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit Ethylacetat auf Silicagel chromatographiert und ergab 15 g der Titelverbindung als Öl.

Bezugsbeispiel 76

Herstellung von 2-Aminomethyl-4-(2-chlorbenzyl)-6-methylmorpholin:

Eine Lösung von 3,0 g 2-Acetylaminomethyl-4-(2-chlorbenzyl)-6-methylmorpholin in 60 ml 10%iger Chlorwasserstoffsäure wurde 2 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit wäßriger Natriumhydroxidlösung basisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht wusch man nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknete sie über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und man erhielt 2,2 g der Titelverbindung als Öl.

Bezugsbeispiel 77

Herstellung von 2-Aminomethyl-4-(2-chlorbenzyl)-5,5-dimethylmorpholin:

2-(2-Chlorbenzyl)amino-2-methylpropanol wurde in im wesentlichen der gleichen Weise wie im Bezugsbeispiel 72 hergestellt, wobei man anstatt des dort eingesetzten 2-Amino-1-methylethanol 2-Amino-2-methylpropanol einsetzte. Dieses Produkt wurde in im wesentlichen der gleichen Weise wie in den Bezugsbeispielen 73–76 in die ölige Titelverbindung umgewandelt.

Bezugsbeispiel 78

Herstellung von 2-Aminomethyl-4-benzyl-hexahydro-1,4-oxazepin:

3-Benzylaminopropanol wurde in im wesentlichen der gleichen Weise wie im Bezugsbeispiel 72 hergestellt, wobei man anstelle des in Bezugsbeispiel 72 eingesetzten 2-Amino-1-methyl-ethanol und des 2-Chlorbenzaldehyds 3-Amino-propanol und Benzaldehyd einsetzte. Dieses Produkt wurde in im wesentlichen der gleichen Weise wie in den Bezugsbeispielen 73–76 in die ölige Titelverbindung umgewandelt.

Bezugsbeispiel 79

Herstellung von 2-Acetylaminomethyl-4-(4-fluorbenzyl)morpholin (die gleiche Verbindung wie die von Bezugsbeispiel 6):

Eine Mischung von 10,0 g N-(4-Fluorbenzyl)ethanolamin und 12,3 g N-(2,3-Epoxypropyl)phthalimid wurde 3 Stunden bei 80°C gerührt. Zu der Reaktionsmischung gab man nach und nach 31,9 g 98%ige Schwefelsäure und rührte die Mischung 2 Stunden bei 150°C. Die erhaltene braune Lösung kühlte man auf 25°C ab und goß sie in Eiswasser. Durch Zugabe von wäßriger Natriumhydroxidlösung machte man die Mischung basisch und extrahierte sie mit Chloroform. Die organische Schicht wusch man nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknete sie über Magnesiumsulfat und filtrierte. Zu dem Filtrat gab man 6,0 g Acetanhydrid. Danach rührte man die erhaltene Mischung 2 Stunden bei 25°C und gab Eiswasser und dann wäßrige Natriumhydroxidlösung hinzu. Die Mischung rührte man einige Zeit bei 25°C. Die organische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel verdampfte man und der Rückstand wurde aus Toluol umkristallisiert und ergab 8,8 g der Titelverbindung, F 120–122°C.

Bezugsbeispiel 80

Herstellung von 4-Amino-5-chlor-2-hexyloxybenzoesäure:

(1) Eine Mischung von 5,0 g p-Acetylaminosalicylsäuremethylester, 7,6 g Hexyljodid, 9,9 g Kaliumcarbonat und 20 ml Dimethylformamid wurde 30 Stunden bei 70°C gerührt. Man goß die Reaktionsmischung in Eiswasser und extrahierte sie mit Diethylether. Die organische Schicht wurde nacheinander mit wäßriger Natriumhydroxidlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Den Rückstand chromatographierte man mit Chloroform-Methanol (20:1) auf Silicagel und erhielt 4,9 g 4-Acetyl-amino-2-hexyloxybenzoesäuremethylester als Öl.

(2) Zu einer gerührten Lösung von 4-Acetylamino-2-hexyloxybenzoesäuremethylester (2,6g) in 20 ml Dimethylformamid gab man 1,4g N-Chlorsuccinimid hinzu und rührte die erhaltene Mischung 1 Stunde bei 70°C. Man goß die Reaktionsmischung dann in Eiswasser und extrahierte sie mit Diethylether. Die organische Schicht wusch man nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete sie über Magnesiumsulfat und verdampfte, wobei man 2,1g 4-Acetylamino-5-chlor-2-hexyloxybenzoesäuremethylester als Öl erhielt.

(3) Eine Mischung von 2,1g 4-Acetylamino-5-chlor-2-hexyloxybenzoesäuremethylester, 10 ml Ethanol und 30 ml Wasser, die 2,6g Natriumhydroxid enthielt, wurde 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Der Ethanol wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und die erhaltene Lösung mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht behandelte man in der gleichen Weise wie in Abschnitt (2) dieses Bezugsbeispiels und erhielt die Titelverbindung. Verschiedene Verbindungen, die als Ausgangsmaterialien in den Beispielen 86–95 und 97–123 eingesetzt wurden, stellte man in der im wesentlichen gleichen Weise wie in diesem Bezugsbeispiel her und benutzte dafür die geeigneten Mittel anstelle von Hexyljodid.

Bezugsbeispiel 81

Herstellung von 2-Benzylamino-5-nitrobenzoesäure:

Eine Lösung von 5,0g 2-Chlor-5-nitrobenzoesäure und 15,0g Benzylamin in 40 ml Ethanol wurde 10 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann unter vermindertem Druck konzentriert. Zu dem Rückstand gab man 100 ml Wasser und stellte den pH der erhaltenen Lösung mit Essigsäure auf etwa 4 ein und rührte 1 Stunde. Der Niederschlag wurde gesammelt und aus Ethanol umkristallisiert und ergab 4,8g der Titelverbindung, F 238–248°C.

Bezugsbeispiel 82

Herstellung von 2-Hexylamino-5-nitrobenzoesäure:

Die Titelverbindung wurde in im wesentlichen der gleichen Weise wie in Bezugsbeispiel 81 hergestellt, wobei man anstelle des in Bezugsbeispiel 81 verwendeten Benzylamins Hexylamin einsetzte, F 161–163°C (umkristallisiert aus Diisopropylether-Hexan).

Bezugsbeispiel 83

Herstellung von 2-Acetylamino-4-dimethylamino-5-nitrobenzoesäure:

Nach dem Verfahren von G. E. Keyser und N. J. Leonard (J. Org. Chem., **44**, 2989–2994 [1979]) wurden 33,0g 2-Acetylamino-4-chlorbenzoesäure unter Bildung von 30,0g 2-Acetylamino-4-chlor-5-nitrobenzoesäure nitriert. Eine Lösung von 11,3g der nitrierten Säure und 40 ml 40%iger wäßriger Dimethylaminlösung in 100 ml Ethanol wurde 5 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann unter vermindertem Druck verdampft. Zu dem Rückstand gab man 100 ml Wasser und stellte den pH-Wert der erhaltenen Lösung mit Essigsäure auf etwa 4 ein. Der Niederschlag wurde gesammelt und aus Ethanol umkristallisiert, wobei man 8,6g der Titelverbindung, F 230–255°C, erhielt.

Bezugsbeispiel 84

Herstellung von 2-Amino-4-dimethylamino-5-nitrobenzoesäure:

Eine Mischung von 6,5g 2-Acetylamino-4-dimethylamino-5-nitrobenzoesäure, 20 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure und 80 ml Wasser wurde 30 Minuten bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen gab man 5g festes Natriumhydroxid und dann eine 10%ige wäßrige Natriumhydroxidlösung hinzu, bis die Mischung eine klare Lösung wurde. Man stellte den pH der erhaltenen Lösung mit Essigsäure auf etwa 4 ein. Der Niederschlag wurde gesammelt und aus Methanol umkristallisiert, und man erhielt die Titelverbindung (4,8g), F 240–250°C.

Bezugsbeispiel 85

Herstellung von 2-Amino-4-methylamino-5-nitrobenzoesäure:

Eine Mischung von 10,0g 2-Acetylamino-4-chlor-5-nitrobenzoesäure und 60 ml 40%iger wäßriger Methylaminlösung wurde 10 Stunden bei 80°C gerührt und dann unter vermindertem Druck verdampft. Zum Rückstand gab man 100 ml 40%ige wäßrige Methylaminlösung und rührte die erhaltene Lösung 20 Stunden bei 80°C. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit 50 ml Wasser verdünnt und dann deren pH-Wert mit Essigsäure auf etwa 4 eingestellt. Der Niederschlag wurde gesammelt und aus Acetonitril umkristallisiert, wobei man 7,6g der Titelverbindung, F 260–272°C, erhielt.

Bezugsbeispiel 86

Herstellung von 2-Fluor-5-sulfamoylbenzoesäure:

Eine Lösung von 7,0g 5-Chlorsulfonyl-2-fluorbenzoesäure und 20 ml 28%igen Ammoniakwassers in 70 ml Tetrahydrofuran wurde 1,5 Stunden bei 0°C gerührt. Man goß die Reaktionsmischung in 200 ml Wasser, säuerte sie mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure an und extrahierte mit Chloroform. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck verdampft. Den Rückstand wusch man mit Diethylether und erhielt 5,0g der Titelverbindung.

Bezugsbeispiel 87

Herstellung von 2-Methylamino-5-dimethylsulfamoylbenzoesäure:

Eine Mischung von 10g 5-Dimethylsulfamoyl-2-fluorbenzoesäure und 85 ml 40%iger wäßriger Methylaminlösung wurde 24 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann unter vermindertem Druck verdampft. Den pH-Wert des Rückstandes stellte man mit Essigsäure auf etwa 4 ein. Der Niederschlag wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei man 6,0g der Titelverbindung erhielt.

Bezugsbeispiel 88

Herstellung von 2-Cyclopropylamino-5-sulfamoylbenzoesäure:

Die Titelverbindung wurde in im wesentlichen der gleichen Weise wie in Bezugsbeispiel 87 aus 2-Fluor-5-sulfamoylbenzoesäure und Cyclopropylamin hergestellt.

Beispiel 245

für 1 000 Tabletten

4-Amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-(4-fluorbenzyl)-2-morpholinyl]methyl]benzamidziträt	2 g
Kornstärke	28 g
Lactose	55 g
Mikrokristalline Zellulose	11 g
Hydroxypropylzellulose	3 g
Leichte wasserfreie Kieselsäure	0,5 g
Magnesiumstearat	0,5 g

Die vorgenannten Bestandteile wurden vermengt, granuliert und in üblicher Weise zu 1 000 Tabletten verarbeitet, von denen jede 100 mg wog.

Beispiel 246

für 1 000 Kapseln

4-Amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[[4-(3-pyridyl)methyl-2-morpholinyl]methyl]benzamidfumarat	5 g
Kornstärke	103 g
Lactose	65 g
Hydroxypropylzellulose	5 g
Leichte wasserfreie Kieselsäure	1 g
Magnesiumstearat	1 g

Die obigen Bestandteile wurden vermengt, granuliert und nach einem üblichen Verfahren in 1 000 Kapseln gefüllt.

Beispiel 247

Feingranulat

4-Amino-N-[(4-benzyl-2-morpholinyl)methyl]-2-butoxy-5-chlorbenzamidfumarat-hemihydrat	10 g
Kornstärke	220 g
Lactose	730 g
Hydroxypropylzellulose	30 g
Leichte wasserfreie Kieselsäure	10 g

Die obigen Bestandteile wurden vermischt und nach einem bekannten Verfahren zu einem Feingranulat verarbeitet.