



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 234 859 A5

4(51) C 07 C 103/38
C 07 C 43/23

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

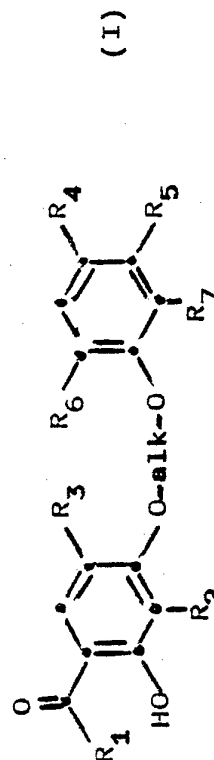
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

21)	AP C 07 C / 276 586 3	(22)	22.05.85	(44)	16.04.86
31)	2558/84-6	(32)	24.05.84	(33)	CH
	702/85-6		15.02.85		

- 71) siehe (73)
 72) Wenk, Paul, Dr.-Chem., CH; Sallmann, Alfred, Dr.-Chem., CH; Beck, Andreas, Dr.-Chem., DE
 73) Ciba-Geigy AG, 4002 Basel, CH

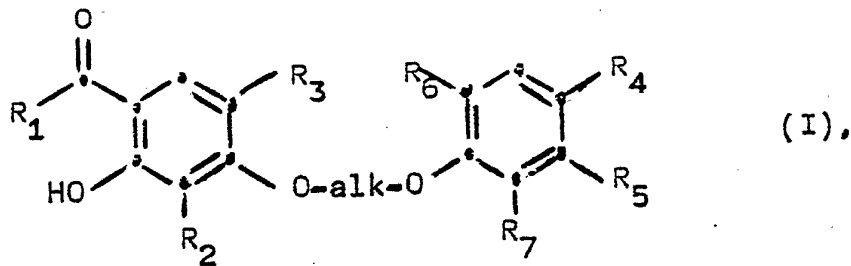
54) Verfahren zur Herstellung neuer 4-Acylresorcinäther

57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 4-Acylresorcinäther für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer 4-Acylresorcinäther mit starker antiinflammatorischer und antiallergischer Wirkung sowie langer Wirkungsdauer. Erfindungsgemäß werden neue 4-Acylresorcinäther der Formel hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: R_1 Niederalkyl, R_2 Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl, R_3 Wasserstoff, Niederalkoxy, Triflourmethyl oder Halogen, alk einen Alkylrest, einer der Reste R_4 , R_5 und R_7 eine Gruppe der Formel $-NH-C(=O)-R_8$, ein davon verschiedener Rest R_4 oder R_5 einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7 einen Rest R_{10} , R_6 Wasserstoff, Niederalkyl, Triflourmethyl, u. a., R_8 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl, R_9 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Triflourmethyl, und R_{10} Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Triflourmethyl, Cyano u. a., und ihre Salze. Die Verbindungen haben LTD₄-antagonistische und PLA₂-Phospholipase-hemmende Eigenschaften. Formel (I)



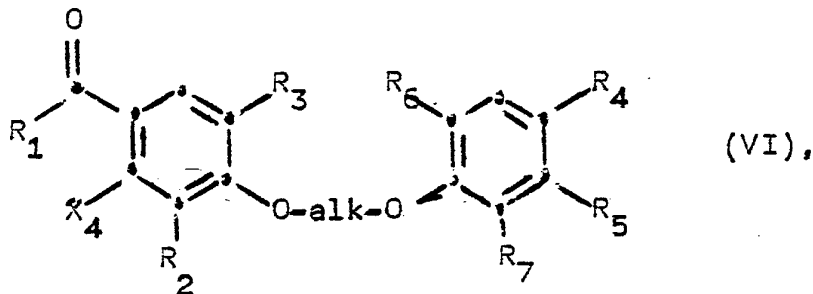
Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung neuer 4-Acylresorcinäther der Formel



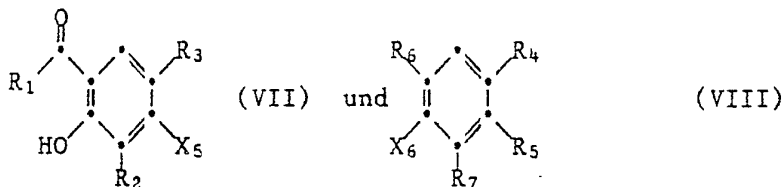
worin R_1 Niederalkyl bedeutet, R_2 Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl darstellt, R_3 Wasserstoff, Niederalkoxy, Trifluormethyl oder Halogen bedeutet, alk einen Alkylrest darstellt, einer der Reste R_4 , R_5 und R_7 für eine Gruppe der Formel $-NH-C(=O)-R_8$, ein davon verschiedener Rest R_4 oder R_5 für einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7 für einen Rest R_{10} steht, R_6 Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, Cyano oder Niederalkanoyl darstellt, R_8 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, R_9 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet, und R_{10} für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy steht, und ihre Salze, **gekennzeichnet dadurch**, daß man

a) in einer Verbindung der Formel



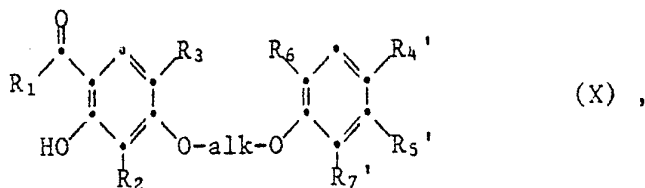
worin X_4 einen in Hydroxy überführbaren Rest bedeutet, X_4 in Hydroxy überführt oder

b). Verbindungen der Formeln

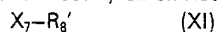


miteinander umsetzt, worin einer der Reste X_5 und X_6 gegebenenfalls in Salzform vorliegendes Hydroxy und der andere einen durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy substituierten Rest $-O-alkH$, d. h. einen durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy substituierten Alkoxyrest, darstellt, oder

c) eine Verbindung der Formel

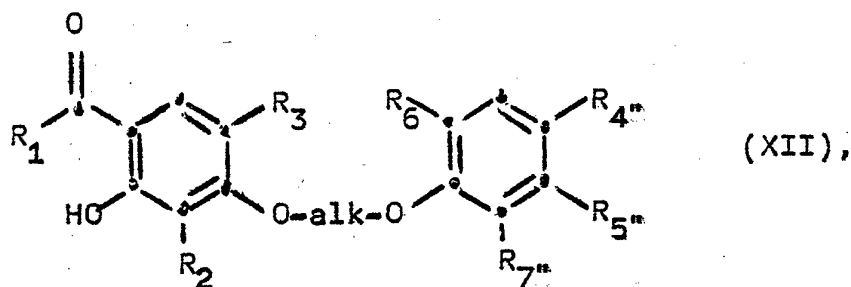


worin einer der Reste R_4' , R_5' und R_7' die Aminogruppe, ein davon verschiedener Rest R_4' bzw. R_5' einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7' einen Rest R_{10} darstellt, oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel



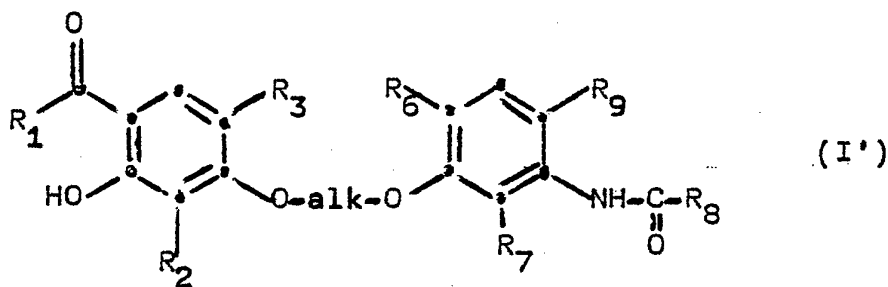
umsetzt, worin R_8' eine gegebenenfalls veresterte oder amidierte Carboxygruppe oder gegebenenfalls in 1-Stellung geschütztes 5-Tetrazolyl und X_7 eine gegebenenfalls veresterte, amidierte, anhydridisierte oder, sofern R_8' für in 1-Stellung geschütztes 5-Tetrazolyl steht, in Salzform vorliegende Carboxygruppe bedeutet, und gegebenenfalls die Schutzgruppe in 1-Stellung einer Tetrazolylgruppe R_8 abgespalten oder

d) in einer Verbindung der Formel

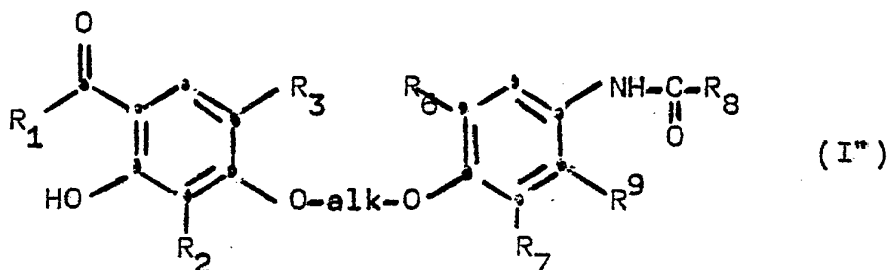


worin einer der Reste R_4 , R_5 und R_7 einen Rest X_8 , ein davon verschiedener Rest R_4 bzw. R_5 einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7 einen Rest R_{10} darstellt und X_8 einen in die gewünschte Gruppe der Formel $-NH-C(=O)-R_8$ überführbaren Rest bedeutet, X_8 in diese überführt und gewünschtenfalls jeweils eine verfahrensgemäß erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäß erhältliches Isomerengemisch auftrennt und das oder die gewünschte(n) Isomere(n) isoliert und/oder eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz umwandelt.

2. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes und/oder Racemates bzw. Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.
3. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2 zur Herstellung von Verbindungen gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß in den Verbindungen der Formel I R_1 Niederalkyl bedeutet, R_2 Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl bedeutet, R_3 Wasserstoff, Niederalkoxy, Trifluormethyl oder Halogen darstellt, alk für Niederalkylen steht, einer der Reste R_4 , R_5 und R_7 für eine Gruppe der Formel $-C(C=O)-R_8$, ein davon verschiedener Rest R_4 oder R_5 für einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7 für einen Rest R_{10} steht, R_6 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkanoyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl, N,N-Niederalkylen- oder N,N-(Aza)niederalkylen-, N,N-(Oxa)niederalkylen- bzw. N,N-(Thia)niederalkylen-carbamyl bedeutet, R_8 einerseits Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, N,N-Diniederalkylaminoniederalkoxycarbonyl, N,N-Diniederalkylniederalkoxycarbonyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenyl, welches auch durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, substituiertes N,N-(Aza)niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl, N,N-(Oxa)niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl oder N,N-(Thia)niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl, N,N-Niederalkylen- oder N,N-(Aza)-niederalkylen-, N,N-(Oxa)-niederalkylen- bzw. N,N-(Thia)niederalkylen-carbamyl, N-(N',N'-Diniederalkylaminoniederalkyl)-carbamyl, N-(N',N'-Niederalkylaminoniederalkyl)-carbamyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenyl, welches auch durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, N''-substituiertes N-[(N',N'-(Aza)niederalkylenaminoniederalkyl)-carbamyl, N-[(N',N'-(Oxa)niederalkylenaminoniederalkyl)-carbamyl oder N-[(N',N'-(Thia)niederalkylaminoniederalkyl)-carbamyl und andererseits 5-Tetrazolyl bedeutet, R_9 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet, und R_{10} für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl, N,N-Niederalkylen- oder N,N-(Aza)niederalkylen-, N,N-(Oxa)niederalkylen- bzw. N,N-(Thia)niederalkylen-carbamyl steht, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.
4. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2 zur Herstellung von Verbindungen gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß in den Verbindungen der Formel I R_1 für Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen steht, R_2 Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen darstellt, R_3 für Wasserstoff steht, einer der Reste R_4 und R_5 eine Gruppe der Formel $-NH-C(=O)-R_8$, und der andere einen Rest R_9 darstellt, R_6 Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen, Carboxy oder Niederalkanoyl mit bis und mit 7 C-Atomen bedeutet, R_7 Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 darstellt, R_8 einerseits Carboxy, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Diniederalkylaminoniederalkoxycarbonyl mit jeweils bis und mit 4 C-Atomen im Diniederalkylamino- und Niederalkoxyteil, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl, worin Niederalkyl bis und mit 4 C-Atomen aufweist, oder N-(N',N'-Diniederalkylaminoniederalkyl)-carbamyl mit jeweils bis und mit 4 C-Atomen im Diniederalkylamino- und Niederalkylteil, wie N-[(2-Dimethylamino)äthyl]-carbamyl, oder andererseits 5-Tetrazolyl bedeutet, R_9 für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Halogen der Atomnummer 17 bis und mit 53 oder Trifluormethyl steht und alk für Niederalkylen mit bis und mit 7-C-Atomen steht, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.
5. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen gemäß Punkt 1 der Formeln



bzw.



hergestellt werden, worin R_1 für Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, steht, R_8 einerseits Carboxy, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 4 C-Atomen im Niederalkoxyteil, Diniederalkylaminoniederalkoxycarbonyl mit jeweils bis und mit 4 C-Atomen im Diniederalkylamino- und Niederalkoxyteil, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl, worin Niederalkyl bis und mit 4 C-Atomen aufweist, N-(N',N'-Diniederalkylaminoniederalkyl)-carbamyl mit jeweils bis und mit 4 C-Atomen im Diniederalkylamino- und Niederalkylteil, oder andererseits 5-Tetrazolyl bedeutet, R_2 Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen darstellt, R_3 für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen oder Halogen der Atomnummer 17 bis und mit 53 steht, R_9 für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Halogen der Atomnummer 17 bis und mit 53 oder Trifluormethyl steht, R_7 Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 darstellt und R_6 Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 4 C-Atomen im Niederalkoxyteil, Carboxy oder Niederalkanoyl mit bis und mit 7 C-Atomen bedeutet und alk für Niederalkylen mit bis und mit 4 C-Atomen steht, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

6. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2 zur Herstellung von Verbindungen gemäß Punkt 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß in den Verbindungen der Formel I' R_1 Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, R_2 geradkettiges Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R_2 Carboxy oder 5-Tetrazolyl darstellt, R_3 für Wasserstoff steht, R_9 Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 bedeutet, R_7 Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 darstellt, R_6 für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen oder Carboxy steht und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.
7. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2 zur Herstellung von Verbindungen gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß in den Verbindungen der Formel I R_1 Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R_2 geradkettiges Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R_3 für Wasserstoff steht, R_4 Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 bedeutet, R_5 Oxaloamino oder 5-Tetrazolylcarbonylamino darstellt, R_6 für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen oder Carboxy steht, R_7 Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen, Carbamyl, Cyano oder Wasserstoff bedeutet und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.
8. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2 zur Herstellung von Verbindungen gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß in den Verbindungen der Formel I R_1 Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen ist, R_2 geradkettiges Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R_3 für Wasserstoff steht, R_4 Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 bedeutet, R_5 Oxaloamino oder 5-Tetrazolylcarbonylamino ist, R_6 für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen, oder Carboxy steht, R_7 Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 darstellt und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.
9. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2 zur Herstellung von Verbindungen gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß in den Verbindungen der Formel I R_1 Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R_2 geradkettiges Niederalkylen mit 2 bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R_3 Wasserstoff bedeutet und R_5 Oxaloamino oder 5-Tetrazolylcarbonylamino darstellt, und worin entweder R_4 für Wasserstoff steht und R_6 und R_7 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen bedeuten bzw. R_4 für Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen oder Trifluormethyl steht, R_6 Wasserstoff oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 darstellt und R_7 Wasserstoff ist bzw. R_4 , R_6 und R_7 gleiche oder verschiedene Halogenatome der Atomnummer bis und mit 35 bedeuten, und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit 2 bis und mit 4 C-Atomen darstellt, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.
10. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2 zur Herstellung von Verbindungen gemäß Punkt 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I' hergestellt werden, worin R_1 Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R_8 für Carboxy oder 5-Tetrazolyl steht, R_2 geradkettiges Niederalkyl mit 2 bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R_3 Wasserstoff bedeutet, R_9 für Wasserstoff steht und

R₆ und R₇ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen bedeuten bzw. R₉ Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen oder Trifluormethyl steht, R₇ Wasserstoff ist und R₈ Wasserstoff oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35 darstellt, bzw. R₉, R₆ und R₇ gleiche oder verschiedene Halogenatome der Atomnummer bis und mit 35 bedeuten und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkyl mit 2 bis und mit 4 C-Atomen darstellt, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.

11. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2 zur Herstellung von Verbindungen gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, worin R₁ Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R₂ geradkettiges Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R₃ und R₇ für Wasserstoff stehen, einer der Reste R₄ und R₆ Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen und der andere Halogen der Atomnummer bis und mit 35 bedeutet, R₅ Oxaloamino oder 5-Tetrazolylcarbonylamino ist und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkyl mit bis und mit 7 C-Atomen darstellt, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.
12. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
13. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
14. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
15. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
16. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
17. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
18. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
19. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-methyl-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
20. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-pentyloxy]-phenyl}-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
21. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-pentyloxy]-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
22. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-trifluormethyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
23. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-trifluormethyl-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
24. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2,3,6-trichlor-phenyl}-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
25. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2,4,6-trichlor-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
26. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4,6-dimethyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
27. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4,6-dimethyl-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
28. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-3-methoxy-phenyl}-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
29. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-3-methoxy-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
30. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
31. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-methyl-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
32. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{2-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
33. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{2-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
34. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
35. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
36. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methylphenyl}-tetrazol-5-carboxamid oder ein Salz davon hergestellt wird.

37. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-tetrazol-5-carboxamid oder ein Salz davon hergestellt wird.
38. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-carboxy-phenyl}-oxaminsäure oder ein saures oder neutrales Salz davon hergestellt wird.
39. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methoxycarbonyl-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
40. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäureäthylester hergestellt wird.
41. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-cyano-phenyl}-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamid oder ein Salz davon hergestellt wird.
42. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-chlor-4-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
43. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
44. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-brom-4-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester hergestellt wird.
45. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-chlor-4-methyl-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
46. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
47. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-brom-4-methyl-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
48. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-chlor-4-methyl-phenyl}-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamid oder ein Salz davon hergestellt wird.
49. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-methyl-phenyl}-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamid oder ein Salz davon hergestellt wird.
50. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-brom-4-methyl-phenyl}-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamid oder ein Salz davon hergestellt wird.
51. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-cyano-phenyl}-oxaminsäure oder ein Salz davon hergestellt wird.
52. Verfahren gemäß Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß
N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-cyano-phenyl}-oxaminsäureäthylester hergestellt wird.
53. Verfahren gemäß einem der Punkte 1, 6, 10, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35 und 37, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine verfahrensgemäß erhaltliche Verbindung in Form des Triäthanolammoniumsalzes hergestellt wird.
54. Verfahren gemäß einem der Punkte 9 und 39, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine verfahrensgemäß erhaltliche Verbindung in Form des Triäthanolammoniumsalzes hergestellt wird.
55. Verfahren gemäß einem der Punkte 1 bis 5, 7, 8, 41 und 45 bis 51, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine verfahrensgemäß erhaltliche Verbindung in Form des Triäthanolammoniumsalzes hergestellt wird.
56. Verfahren gemäß einem der Punkte 6, 10, 13 und 15, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine verfahrensgemäß erhaltliche Verbindung in Form des Natriumsalzes hergestellt wird.
57. Verfahren gemäß einem der Punkte 9 und 39, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine verfahrensgemäß erhaltliche Verbindung in Form des Natriumsalzes hergestellt wird.

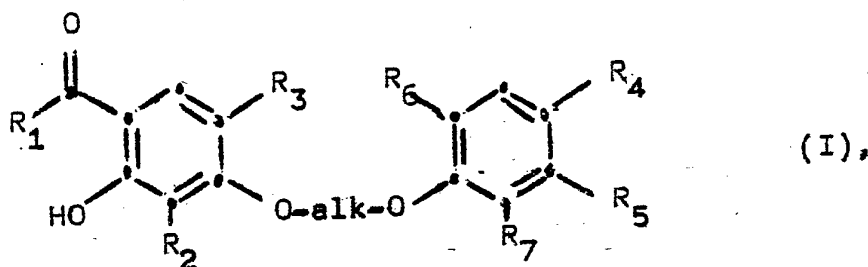
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 4-Acylresorcinäther mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antiallergischen und antiinflammatorischen Eigenschaften.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von Asthma, Heufieber, Rhinitis sowie zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Antiallergisch wirksame Verbindungen ähnlicher Struktur sind bereits bekannt. So sind in der US-PS Nr. 4 448 728 Verbindungen der Formel I beschrieben



worin R_1 sowie R_2 C_1 – C_6 -Alkyl, R_3 eine Gruppe der Formel $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_8$, in der R_8 Carboxy oder C_1 – C_6 -Alkoxy-carbonyl darstellt, R_3 , R_4 und R_6 Wasserstoff, R_7 Wasserstoff, Cyano, Carboxy oder C_1 – C_6 -Alkoxy-carbonyl und alk eine Gruppe der Formel $-(\text{CH}_2)_m-$ (Ia), in der m eine Zahl von 2 bis 6 ist bzw. eine Gruppe der Formel $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_o$, in der einer der Indizes n und o 0, 1, 2, 3 oder 4 und der andere 0 oder 1 bedeutet, darstellen. Sie werden als Antiallergika vorgeschlagen.

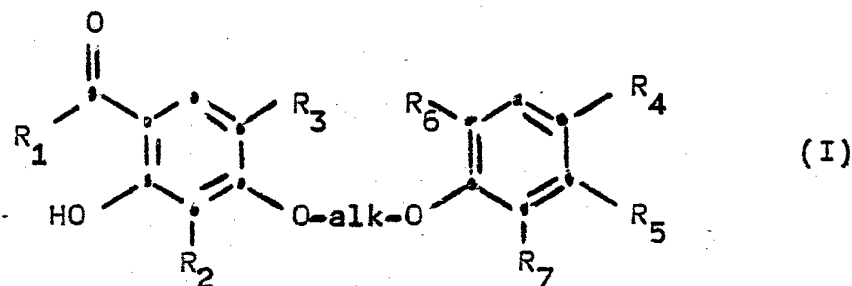
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer 4-Acylresorcinäther, die stärkere antiallergische und antiinflammatorische Wirksamkeit sowie eine längere Wirksamkeit aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 4-Acylresorcinäther mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zur ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue 4-Acylresorcinäther der Formel



hergestellt, worin R_1 Niederalkyl bedeutet, R_2 Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl darstellt, R_3 Wasserstoff, Niederalkoxy, Trifluormethyl oder Halogen bedeutet, alk einen Alkylrest darstellt, einer der Reste R_4 , R_5 und R_7 für eine Gruppe der Formel $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_8$, ein davon verschiedener Rest R_4 oder R_5 für einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7 für einen Rest R_{10} steht, R_6 Wasserstoff, Niederalkyl, Trifluormethyl, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy, Cyano oder Niederalcanoyl darstellt, R_8 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl bedeutet, R_9 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet, und R_{10} für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Cyano oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy steht, und ihrer Salze.

Alkylenreste alk können bis und mit 9 Kettenglieder aufweisen und sind beispielsweise geradkettige Alkylenreste der Formel $-(\text{CH}_2)_m-$ (Ia),

worin m eine ganze Zahl von 2 bis und mit 9 bedeutet, können aber auch verzweigte, insbesondere in höherer als der α - und in niederer als der ω -Stellung verzweigte, Alkylenreste sein und sind jeweils vorzugsweise Niederalkylenreste der genannten Art. Verestertes Carboxy ist beispielsweise Niederalkoxycarbonyl, kann im Falle von R_8 aber auch

N,N-Diniederalkylaminoniederalkoxycarbonyl, N,N-Niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes N,N-(Aza)niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl, N,N-(Oxa)-niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl oder N,N-(Thia)niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl sein.

Amidiertes Carboxy ist beispielsweise Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl, ferner N,N-Niederalkylen- bzw. N,N-(Aza)-niederalkylen-, N,N-(Oxa)niederalkylen- oder N,N-(Thia)niederalkylen-carbamyl, kann im Falle von R_8 aber auch N-(N',N'-Diniederalkylaminoniederalkyl)-carbamyl, N-(N',N'-Niederalkylenaminoniederalkyl)-carbamyl bzw. gegebenenfalls substituiertes N-(N',N'-(Aza)niederalkylenaminoniederalkyl)-carbamyl, N-(N',N'-(Oxa)niederalkylenaminoniederalkyl)-oder N-(N',N'-(Thia)niederalkylenaminoniederalkyl)-carbamyl sein.

Vor- und nachstehend sind unter „niederer“ organischen Verbindungen und davon abgeleiteten Gruppen beispielsweise solche zu verstehen, die bis und mit 7, insbesondere bis und mit 4, Kohlenstoffatome (C-Atome) aufweisen.

Niederalkyl bedeutet beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl, ferner Sekundär- oder Tertiärbutyl.

Niederalkoxy bedeutet beispielsweise Methoxy, Äthoxy, Propyloxy, Isopropyloxy oder Butyloxy.

Halogen weist beispielsweise die Atomnummer bis und mit 53, insbesondere 17 bis und mit 53, auf und bedeutet beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

Niederalkenyl ist beispielsweise Allyl, ferner Methallyl oder But-4-enyl.

Niederalkinyl ist beispielsweise Propargyl.

Niederalkanoyl ist beispielsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Valeroyl oder Pivaloyl.

Geradkettiges Niederalkylen ist beispielsweise Äthylen, 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen, 1,6-Hexylen oder 1,7-Heptylen kann aber auch 1,2-Propylen, 1,3-Butylen oder 2,4-Pentylen sein.

Verzweigtes Niederalkylen ist beispielsweise 1,3-(2-Methyl)-propylen oder 1,3-(2,2-Dimethyl)propylen.

Niederalkoxycarbonyl ist beispielsweise Methoxy-, Äthoxy-, Propyloxy-, Isopropyloxy- oder Butyloxy-carbonyl.

N,N-Diniederalkylaminoniederalkoxycarbonyl ist beispielsweise 2-(Dimethylamino)äthoxycarbonyl, 2-(Diäthylamino)äthoxycarbonyl oder 3-(Dimethylamino)propyloxy-carbonyl.

N,N-Niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl ist beispielsweise 2-(Pyrrolidino)-, 2-(Piperidino)- oder 2-(Tetrahydroazepino)äthoxycarbonyl.

Gegebenenfalls substituiertes N,N-(Aza)niederalkylenaminoniederalkoxycarbonyl ist beispielsweise 2-(Piperazino)äthoxycarbonyl, 2-(4-Methylpiperazino)äthoxycarbonyl oder im Phenylteil gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes 2-(4-Phenylpiperazino)äthoxycarbonyl.

N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl ist beispielsweise N-Methyl-, N-Äthyl- oder N,N-Dimethylcarbamyl.

N,N-Niederalkylen-carbamyl bzw. N,N-(Aza)-, N,N-(Oxa)- oder N,N-(Thia)niederalkylen-carbamyl ist beispielsweise Pyrrolidino-, Piperidino-, Pyridazino-, (4-Methyl)piperazino-, Morpholino- oder Thiomorpholinocarbamyl.

N-(N',N'-Diniederalkylaminoniederalkyl)-carbamyl ist beispielsweise N-[2-(N',N'-Dimethylamino)äthyl]- oder

N-[2-(N',N'-Diäthylamino)-äthyl]-carbamyl.

N-(Niederalkylenaminoniederalkyl)-carbamyl ist beispielsweise N-[2-(Pyrrolidino)äthyl]- oder N-[2-(Piperidino)äthyl]-carbamyl.

Gegebenenfalls substituiertes N-(N',N'-(Aza)niederalkylaminoniederalkyl)-carbamyl ist beispielsweise

N-[2-(Piperazino)äthyl]-carbamy, N-[2-(4-Methylpiperazino)äthyl]-carbamy oder im Phenylteil gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes N-[2-(4-Phenylpiperazino)äthyl]-carbamy.

N-[N',N'-(Oxa)niederalkylenaminoniederalkyl]-carbamy ist beispielsweise N-[2-(Morpholino)äthyl]-carbamy.

N-[N',N'-(Thia)niederalkylenaminoniederalkyl]-carbamy bedeutet z. B. N-[2-(Thiomorpholino)äthyl]-carbamy.

Als Salze von Verbindungen der Formel I kommen vorzugsweise pharmazeutisch verwendbare Salze in Frage, wie Metallsalze, Ammoniumsalze oder Salze mit organischen Basen. Metallsalze sind beispielsweise entsprechende Alkali-, Erdalkalimetallsalze, z. B. Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, ferner pharmazeutisch verwendbare Übergangsmetall-, wie Zink- oder Kupfersalze. Salze mit organischen Basen werden beispielsweise von Verbindungen der Formel I, worin R_6 und/oder R_7 Carboxy und/oder R_8 Carboxy oder 5-Tetrazolyl ist, mit mono-, di- oder trisubstituierten organischen Aminen, wie entsprechenden Alkylaminen, Hydroxyalkylaminen, geeigneten, mindestens ein N-Atom aufweisenden Heterocyclen, wie Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin oder Pyrrolidin, gegebenenfalls N-substituierten Amino-sacchariden, z. B. mit N-Methyl-D-glucamin oder basischen Aminosäuren, wie Lysin, Arginin, Histidin oder Ornithin, wobei jene mit L-Konfiguration bevorzugt sind, gebildet. Als Alkylamine kommen z. B. Mono-, Di- oder Triniederalkylamine, wie Aethyl, tert-Butyl-, Diäthyl-, Diisopropyl-, Trimethyl- oder Triäthylamin, in Betracht. Hydroxyalkylamine sind beispielsweise Mono-, Di- oder Trihydroxyalkylamine, wie Mono-, Di- bzw. Triäthanolamin oder Diisopropanolamin, oder Hydroxyniederalkyl-niederalkylamine, wie N,N-Dimethyl- bzw. N,N-Diäthylamino-äthanol oder Tri-(hydroxymethyl)methylamin.

Als weitere Salze sind pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze, wie Hydrohalogenide, Methansulfonate, N-Cyclohexylsulfamate, Maleinate, Fumarate, Maleate oder Fumarate von Verbindungen der Formel I, worin der Rest R_8 zur Bildung entsprechender Salze befähigt ist, zu nennen.

Die Verbindungen der Formel I mit chiralen C-Atomen können je nach der Anzahl derselben in zueinander enantiomeren bzw. diastereomeren Formen oder als Gemische derselben, wie Diastereomergemische, Racemate oder Racematgemische vorliegen. Die neuen Verbindungen zeichnen sich durch wertvolle pharmakologische Eigenschaften aus.

So weisen sie auf einem ausgeprägten LTD₄-(Leucotrien-D₄)- sowie PAF-(PAF-Acetäther)-Antagonismus beruhende antiallergische Wirkung auf. Die LTD₄-antagonistischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise *in vitro* anhand ihrer in Konzentrationen ab etwa 0,03 bis etwa 0,10 µMol/l nachweisbaren Hemmwirkung auf durch LTD₄ ausgelöste Kontraktionen des isolierten Meerschweinchen-Ileums und *in vivo* anhand ihrer bei intravenöser Behandlung in Dosen ab etwa 0,08 mg/kg bzw. bei Aerosolbehandlung ab einem Wirkstoffgehalt von etwa 0,025 Gew.-% nachweisbaren Hemmwirkung auf durch LTD₄ ausgelöste Bronchospasmen des Meerschweinchens gezeigt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich diesen gegenüber durch längere Wirkungsdauer aus und weisen zusätzlich zu der erwähnten LTD₄-antagonistischen Wirkung für diese Verbindungsklasse neuartige Phospholipase-hemmende Eigenschaften und eine ausgeprägte anti-inflammatorische bzw. hautphlogistische Wirkung auf, die selbst schon sehr wertvoll ist und zudem die antiallergische Wirkung in wünschenswerter Weise ergänzt. Die Phospholipase-hemmenden Eigenschaften können beispielsweise *in vitro* anhand der in Konzentrationen ab etwa 10 µMol/l nachweisbaren Hemmung der Aktivität von Phospholipasen A₂ (aus menschlichen Leukozyten) und C (aus menschlichen Thrombozyten) und die antiinflammatorischen bzw. hautphlogistischen Eigenschaften *in vivo* anhand der Hemmwirkung auf das experimentelle Crotonöl-Ohrödem der Ratte in Konzentrationen ab etwa 10 mg/ml gezeigt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können dementsprechend als Antiallergika, beispielsweise zur Behandlung von Asthma, Heufieber, Rhinitis und Hautallergien, insbesondere aber als Antiinflammatorika, vor allem zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, sowie als Haut- bzw. Schleimhautphlogistika, zur Behandlung entzündlicher Dermatosen verschiedenartiger, insbesondere jedoch allergischer, Genese, beispielsweise zur Behandlung entzündlicher Hautirritationen, Kontaktdermatiden, Exanthenen, Verbrennungen und von Mukosaentzündungen der Augen, Lippen, des Mundes sowie der Genital- bzw. Analregion eingesetzt werden.

Die Hemmwirkung auf das experimentelle Ohrödem der Ratte kann nach G. Tonelli und L. Thibault, Endocrinology 77, 625 (1965) erfolgen. In diesem Modell wurden z. B. für

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-cyano-phenyl}-1H-1,2,4-triazol-4-carboxamid eine Hemmkonzentration IC₅₀ von 15 mg/ml ermittelt. Zur Ermittlung der übrigen der erwähnten Eigenschaften können z. B. folgende Versuchsanordnungen herangezogen werden.

Hemmwirkung auf LTD₄-induzierte Kontraktionen des Meerschweinchen-Ileums

An Ileumsegmenten, die aus Meerschweinchen von 300 bis 400 g Körpergewicht entnommen, in einem Organband in Tyrodelösung (38°C, Begasung mit 95% O₂ und 5% CO₂) befestigt und mit 1p belastet wurden, werden durch synthetisches LTD₄ (Leukotrien D₄, Kaliumsalz) Kontraktionen ausgelöst, deren Ausmaß registriert wird. Das Ausmaß der auf die LTD₄-antagonistische Wirkung der Testsubstanz zurückführende Hemmung dieser Kontraktionen wird gemessen. Man ermittelt diejenige, als IC₅₀ bezeichnete Konzentration der Testsubstanz, die durch LTD₄ induzierte Kontraktionen auf 50% des Ausgangswertes reduziert. In dieser Versuchsanordnung wurde beispielsweise für das Triäthanolammoniumsalz der

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure ein IC₅₀-Wert von 0,06 µMol/l und das Triäthanolammoniumsalz der

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamid ein IC₅₀-Wert von 0,03 µMol/l erhalten.

Meerschweinchen-Bronchokonstriktionstest (in vivo, intravenös)

Man anästhesiert männliche, 400–700 g schwere Meerschweinchen intraperitoneal mit 1,4 g/kg Urethan und führt eine Polyäthylenkanüle in die Vene jugularis ein, durch welche Wirkstoffe intravenös verabreicht werden können. Eine zweite Polyäthylenkanüle wird in die Trachea eingeführt. Mittels einer in die Speiseröhre eingeführten Kanüle, welche mit einem Statham-Druck-Transduktor verbunden ist, wird der Druck in der Speiseröhre aufgezeichnet. Das Tier wird in eine luftdicht verschließbare Plexiglasskammer gelegt, die mit einer Fleisch'schen Röhre Nr. 000 und einem Validyne-Transducer MP 45-1 verbunden ist. Mit dieser Anordnung wird der Flow gemessen.

Nach der chirurgischen Präparierung der Versuchstiere wartet man eine gewisse Zeit, damit sich die pulmonalen Funktionen stabilisieren können. Die zu testende Verbindung wird anschließend gemäß dem nachfolgenden Protokoll verabreicht.

Zu Beginn des Versuchs wird den Versuchstieren LTD₄ (300 ng/kg i. v.) verabreicht. 10 Minuten später wird zum zweiten Mal LTD₄ (300 ng/kg i. v.) verabreicht. Weitere 10 Minuten später wird die Testsubstanz i. v. 1 Minute vor der dritten Application von LTD₄

Es wird die Abnahme der Compliance der 2. LTD₄-Applikation (Kontrolle) mit der Abnahme der Compliance der 3. LTD₄-Applikation verglichen. Mittels folgender Formel wird die Hemmung der Compliance in der ersten Minute nach LTD₄ aus dem Mittelwert von drei Tieren berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \frac{(100 - \text{Compliance Präparat}) \cdot 100}{(100 - \text{Compliance Kontrolle})}$$

Werden unterschiedliche Wirkstoffdosen untersucht, so wird die prozentuale Hemmung für jede Individualdosis aufgezeichnet, und zwar wird der log der Dosis auf der Abszisse gegen die prozentuale Hemmung auf der Ordinate aufgetragen. Die IC₅₀ wird dann durch lineare Regressionsanalyse ermittelt.

Meerschweinchen-Bronchokonstriktionstest (in vivo, Aerosol):

Man anästhetisiert männliche, 400–700 g schwere Meerschweinchen intraperitoneal mit 1,4 g/kg Urethan und führt eine Polyäthylenkanüle in die Vena jugularis ein. Eine zweite Polyäthylenkanüle wird in die Trachea eingeführt. Mittels einer in die Speiseröhre eingeführten Kanüle, welche mit einem Statham-Druck-Transduktor verbunden ist, wird der Druck in der Speiseröhre aufgezeichnet. Das Tier wird in eine luftdicht verschließbare Plexiglaskammer gelegt, die mit einer Fleisch'schen Röhre Nr. 000 und einem Validyne-Transducer MP 45-1 verbunden ist. Mit dieser Anordnung wird der Flow gemessen.

Nach der chirurgischen Präparierung der Versuchstiere wartet man eine gewisse Zeit, damit die pulmonalen Funktionen sich stabilisieren können. Die zu testende Verbindung wird anschließend gemäß dem nachfolgenden Protokoll verabreicht. Die Versuchstiere werden während einer Minute einer 1-prozentigen Aerosollösung der zu testenden Verbindung (Gew/Vol) oder destilliertem Wasser (zu Kontrollzwecken) ausgesetzt. Für alle Testverbindungen, welche durch Inhalation verabreicht werden, verwendet man ein Monaghan-Ultraschall-Sprüngerät (Modell 670) dessen Partikelgröße sich zwischen 1 und 8 Mikron bewegt mit einem Hauptanteil von 3 Mikron.

Wäßrige Lösungen werden jeweils frisch hergestellt und mit einem On-stream drug vial in die Kammer des Sprüngeräts eingeführt. Der produzierte Sprühnebel wird den Versuchstieren über eine Glaskammer von 65 ml Inhalt, der mit einer Kanüle mit der Trachea verbunden wird, verabreicht. Nach Ablauf der Behandlungszeit wird mit einem zweiten Monaghan-Ultraschall-Sprüngerät (Modell 670) und über eine gleiche Glaskammer LTD₄ (0,3 µg/ml) während 2 Minuten verabreicht. Es wird die Abnahme der Compliance in der 3. Minute nach LTD₄-Applikation abgelesen, und zwar wird der Mittelwert von drei Tieren mit dem Mittelwert von drei Kontrolltieren verglichen und die prozentuale Hemmung der Compliance nach folgender Formel errechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \frac{(100 - \text{Compliance Präparat}) \cdot 100}{(100 - \text{Compliance Kontrolle})}$$

Werden unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen untersucht, so wird die prozentuale Hemmung für jede Konzentration aufgezeichnet, und zwar wird der log Konzentration auf der Abszisse gegen die prozentuale Hemmung auf der Ordinate aufgetragen. Die IC₅₀ wird dann durch lineare Regressionsanalyse ermittelt.

In der letztgenannten Versuchsanordnung wurde beispielsweise für das Triäthanolammoniumsalz der N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure ein IC₅₀-Wert von 0,024 % der Aerosollösung und für das Triäthanolammoniumsalz der N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure ein IC₅₀-Wert von 0,033 % der Aerosollösung ermittelt.

In vitro-Test zur Bestimmung der Hemmung von Phospholipase A₂ aus menschlichen Leukozyten

Neutrophile polymorphkernige menschliche Leukozyten werden ausgehend von „buffy coats“ durch mehrstufige fraktionierte Sedimentation isoliert und tiefgefroren. Die Phospholipase A₂ wird aus der Zellsuspension durch Homogenisieren unter Zusatz von eiskalter 0,36 n-H₂SO₄ in 2m-NaCl extrahiert und der nach Zentrifugieren bei 10000 g erhaltene Überstand gegen Natriumacetatpuffer pH 4,5 dialysiert.

Für die Bestimmung der Enzymaktivität wird Enzym (10–30 µg Protein) in 0,1 M Tris/HCl-Puffer pH 7 unter Zusatz von 1 mM CaCl₂ und Substrat, bestehend aus biosynthetisch mit ¹⁴C-Ölsäure radioaktiv markiertem Phospholipiden (2µM) von Escherichia coli bei 37° während 1 Stunde inkubiert. Die Reaktion wird abgestoppt durch Zugabe von Dole-Reagens (Isopropanol/Heptan/IN H₂SO₄ 40:10:1, %) und die durch Phospholipase A₂ selektiv freigesetzte ¹⁴C-Ölsäure extrahiert. Ebenfalls mitextrahiertes Substrat wird durch Filtration des Extraktes durch eine Säule von Kieselgel vollständig entfernt. Die Bestimmung der ¹⁴C-Ölsäure im Eluat erfolgt durch Radiometrie.

Zur Ermittlung einer Hemmwirkung von Prüfsubstanzen auf die Phospholipase A₂ werden diese als Lösungen in Wasser, Dimethylsulfoxid (Endkonzentration im Ansatz bis 5 Vol.-%) oder Äthanol (Endkonzentration im Ansatz bis 2,5 Vol.-%) dem Inkubationsansatz zugesetzt. Die Wirkungsstärke der Prüfsubstanzen wird ausgedrückt durch die IC₅₀, d. h., die Konzentration, welche eine Hemmung von 50% der Kontrollaktivität bewirkt. Die IC₅₀ wird graphisch ermittelt durch Auftragen der prozentualen Hemmung auf der Ordinate gegen den Logarithmus der Konzentration (µM) auf der Abszisse.

In diesem Modell wurden folgende Werte für die IC₅₀ in µMol/l erhalten:

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-cyano-phenyl}-oxaminsäure, Triäthanolammoniumsalz:30;

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäure, Triäthanolammoniumsalz:23;

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure, Triäthanolammoniumsalz:15;

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamid, Triäthanolammoniumsalz:10;

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-cyano-phenyl}-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamid, Triäthanolammoniumsalz:20;

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-2-hydroxy-propyloxy]-2-cyano-phenyl}-oxaminsäure, Natriumsalz: unwirksam bei 100;

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-2-hydroxy-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäure, Natriumsalz: unwirksam bei 100.

Unter den beschriebenen Versuchsbedingungen hemmt Mepacrin die Phospholipase A₂ mit einer IC₅₀ von 1600 µMol/l.

In vitro-Test zur Bestimmung der Hemmung der Phospholipase C aus menschlichen Thrombozyten

Menschliche Thrombozyten werden aus „buffy coats“ durch fraktionierte Zentrifugation gewonnen und anschließend tiefgefroren. Die Phospholipase C wird durch Ultraschallbehandlung der Zellsuspension freigesetzt und findet sich nach Ultrazentrifugieren (150'000 g, 1 Stunde) in löslicher Form im Überstand.

Für die Bestimmung der Enzymaktivität wird Enzym (20–100 µg Protein) in 0,025 m-Tris/Maleat-Puffer pH 6 unter Zusatz von 0,2 mM CaCl_2 und 0,02 mM radioaktiv markiertem Substrat, Phosphatidyl-[^{14}C]inositol, bei 37° während 5 Minuten inkubiert. Die Reaktion wird abgestoppt durch Ausschütteln mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 2:1 (v/v). Dabei wird unverbrauchtes Substrat in die organische Phase extrahiert, während das Reaktionsprodukt ^{14}C -Inositolphosphat in der wäßrigen Phase verbleibt und durch Radiometrie eines Aliquots gemessen werden kann.

Zur Ermittlung einer Hemmwirkung von Prüfsubstanzen auf die Phospholipase C werden diese als Lösungen in Wasser, Dimethylsulfoxid (Endkonzentration im Ansatz bis 5 Vol.-%) dem Inkubationsansatz zugesetzt. Die Wirkungsstärke der Prüfsubstanzen wird ausgedrückt durch die IC_{50} , d. h. die Konzentration, welche eine Hemmung von 50% die Kontrollaktivität bewirkt. Die IC_{50} wird graphisch ermittelt durch Auftragen der prozentualen Hemmung auf der Ordinate gegen den Logarithmus der Konzentration (µM) auf der Abszisse.

In diesem Modell wurden die folgenden Werte für die IC_{50} in µMol/l erhalten:

N-[3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-cyano-phenyl]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamid, Triäthanolammoniumsalz: 14;

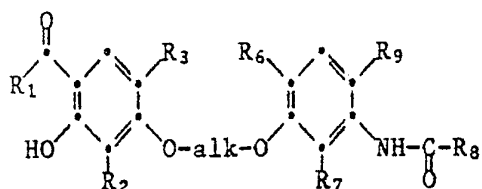
N-[3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-cyano-phenyl]-oxaminsäure, Natriumsalz: unwirksam bei 100.

Unter den beschriebenen Versuchsbedingungen hemmt Mepacrin die phospholipase C mit einer IC_{50} von 20 µM.

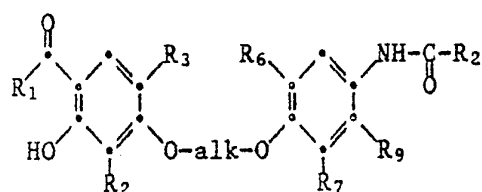
Die Erfindung betrifft in erster Linie die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 Niederalkyl bedeutet, R_2 Niederalkyl, Niederalkenyl oder Niederalkinyl bedeutet, R_3 Wasserstoff, Niederalkoxy, Trifluormethyl oder Halogen darstellt, alk für Niederalkylen steht, einer der Reste R_4 , R_5 und R_7 für eine Gruppe der Formel $-\text{C}(\text{C}=\text{O})-\text{R}_6$, ein davon verschiedener Rest R_4 oder R_5 für einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7 für einen Rest R_{10} steht, R_6 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkanoyl, Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkyl-carbamyl, N,N-Niederalkylen- oder N,N-(Aza)niederalkylen-, N,N-(Oxa)niederalkylen- bzw. N,N-(Thia)niederalkylencarbamyl bedeutet, R_9 einerseits Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, N,N-Diniederalkylaminoniederalkoxy-carbonyl, N,N-Diniederalkylenniederalkoxy-carbonyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenyl, welches auch durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, substituiertes N,N-(Aza)niederalkylaminoniederalkoxy-carbonyl, N,N-(Oxa)niederalkylaminoniederalkoxy-carbonyl oder N,N-(Thia)niederalkylaminoniederalkoxy-carbonyl, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkyl-carbamyl, N,N-Niederalkylen- oder N,N-(Aza)-niederalkylen-, N,N-(Oxa)-niederalkylen- bzw. N,N-(Thia)niederalkylencarbamyl, N-(N',N'-Diniederalkylaminoniederalkyl)-carbamyl, N-(N',N'-Niederalkylaminoniederalkyl)-carbamyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Phenyl, welches auch durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, N''-substituiertes N-[(N',N'-(Aza)niederalkylaminoniederalkyl)-carbamyl, N-[(N',N'-(Oxa)niederalkylaminoniederalkyl)-carbamyl oder N-(N',N'-(Thia)niederalkylaminoniederalkyl)-carbamyl und andererseits 5-Tetrazolyl bedeutet, R_9 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet und R_{10} für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Trifluormethyl, Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, Cyano, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkyl-carbamyl, N,N-Niederalkylen- oder N,N-(Aza)niederalkylen-, N,N-(Oxa)niederalkylen- bzw. N,N-(Thia)niederalkylencarbamyl steht, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft vor allem die Herstellung von Verbindungen der Formel I worin R_1 für Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, steht, R_2 Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Propyl, darstellt, R_3 für Wasserstoff steht, einer der Reste R_4 und R_5 eine Gruppe der Formel $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_6$ und der andere einen Rest R_9 darstellt, R_6 Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder Brom, Niederalkoxy-carbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen, wie Aethoxycarbonyl, Carboxy oder Niederalkanoyl mit bis und mit 7 C-Atomen, wie Formyl, Acetyl oder Pivaloyl, bedeutet, R_7 Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, darstellt, R_9 einerseits Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy- oder Aethoxycarbonyl, Diniederalkylaminoniederalkoxy-carbonyl mit jeweils bis und mit 4 C-Atomen im Diniederalkylamino- und Niederalkoxyteil, wie 2-(Dimethylamino)äthoxycarbonyl, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkyl-carbamyl, worin Niederalkyl bis und mit 4 C-Atome aufweist, wie N-Methyl-, N-Aethyl- oder N,N-Dimethyl-carbamyl, oder N-(N',N'-Diniederalkylaminoniederalkyl)-carbamyl mit jeweils bis und mit 4 C-Atomen im Diniederalkylamino- und Niederalkylteil, wie N-[(2-Dimethylamino)äthyl]-carbamyl, oder andererseits 5-Tetrazolyl bedeutet, R_9 für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogen der Atomnummer 17 bis und mit 53, wie Chlor, Brom oder Jod oder Trifluormethyl steht und alk für, insbesondere geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit bis und mit 7 C-Atomen, wie 1,3-Propylen oder 1,5-Pentylen, steht, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft vor allem beispielsweise die Herstellung von Verbindungen der Formeln



(I'),



(I''),

worin R_1 für Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, steht, R_8 einerseits Carboxy, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy- oder Aethoxycarbonyl, Diniederalkylaminoniederalkoxycarbonyl mit jeweils bis und mit 4 C-Atomen im Diniederalkylamino- und Niederalkylteil, wie 2-(Dimethylamino)äthoxycarbonyl, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl, worin Niederalkyl bis und mit 4 C-Atome aufweist, wie N-Methyl-, N-Aethyl- oder N,N-Dimethylcarbamyl, N-(N',N'-Diniederalkylaminoniederalkyl)-carbamoyl mit jeweils bis und mit 4 C-Atomen im Diniederalkylamino- und Niederalkylteil, wie N-[(2-Dimethylamino)äthyl]-carbamyl, oder andererseits 5-Tetrazolyl bedeutet, R_2 Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Propyl, darstellt, R_3 für Wasserstoff steht, R_9 für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogen der Atomnummer 17 bis und mit 53, wie Chlor, Brom oder Jod oder Trifluormethyl steht, R_7 Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, oder Halogen der Atomnummer bis und mit 355, wie Chlor oder Brom, darstellt und R_6 Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen, wie Aethoxycarbonyl, Carboxy oder Niederalkanoyl mit bis und mit 7 C-Atomen, wie Formyl, Acetyl oder Pivaloyl, bedeutet und alk für, insbesondere geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit bis und mit 4 C-Atomen, wie 1,3-Propylen steht, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft innerhalb der vorstehend genannten Verbindungsgruppe vor allem die Herstellung von Verbindungen gemäß der Formel I', worin R_1 Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, bedeutet, R_2 geradkettiges Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie 1,3-Propylen, bedeutet, R_8 Carboxy oder 5-Tetrazolyl darstellt, R_3 für Wasserstoff steht, R_9 Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Trifluormethyl oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder Brom, bedeutet, R_7 Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, darstellt, R_6 für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder Brom, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen, wie Methoxycarbonyl, oder Carboxy steht und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit bis und mit 4 C-Atomen, wie 1,3-Propylen, bedeutet, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl ist, R_2 geradkettiges Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Propyl bedeutet, R_3 für Wasserstoff steht, R_4 Wasserstoff, Niederalkyl, wie Methyl, Trifluormethyl oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, bedeutet, R_5 Oxaloamino oder 5-Tetrazolylcarbonylamino darstellt, R_6 für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen, wie Aethoxycarbonyl, oder Carboxy steht, R_7 Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen, wie Methoxycarbonyl, Carbamyl oder Cyano bedeutet und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit bis und mit 4 C-Atomen, wie 1,3-Propylen, bedeutet, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, ist, R_2 geradkettiges Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Propyl, bedeutet, R_3 für Wasserstoff steht, R_4 Wasserstoff, Niederalkyl, wie Methyl, Trifluormethyl oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, bedeutet, R_5 Oxaloamino oder 5-Tetrazolylcarbonylamino ist, R_6 für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, Niederalkoxycarbonyl mit bis und mit 5 C-Atomen, wie Aethoxycarbonyl, oder Carboxy steht, R_7 Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, darstellt und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit bis und mit 4 C-Atomen, wie 1,3-Propylen, bedeutet, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, bedeutet, R_2 geradkettiges Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Propyl, bedeutet, R_3 und R_7 für Wasserstoff stehen, einer der Reste R_4 und R_6 Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, und der andere Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder Brom, bedeutet, R_5 Oxaloamino oder 5-Tetrazolylcarbonylamino ist und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit bis und mit 7 C-Atomen, wie 1,3-Propylen, darstellt, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze, mit Basen.

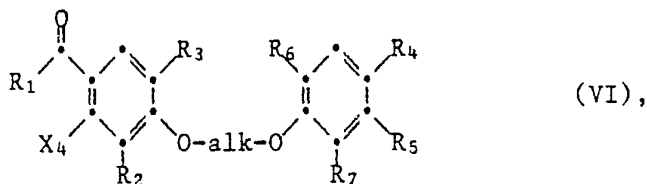
Die Erfindung betrifft in allererster Linie beispielsweise die Herstellung von Verbindungen gemäß der Formel I', worin R_1 Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, bedeutet, R_8 für Carboxy oder 5-Tetrazolyl steht, R_2 geradkettiges Niederalkylen mit 2 bis und mit 4 C-Atomen, wie 1,3-Propylen, bedeutet, R_3 Wasserstoff bedeutet, R_9 für Wasserstoff steht und R_6 und R_7 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, oder Trifluormethyl steht, R_7 Wasserstoff ist und R_6 Wasserstoff oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, Fluor oder Brom, darstellt, bzw. R_9 , R_6 und R_7 gleiche oder verschiedene Halogenatome der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, bedeuten und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit 2 bis und mit 4 C-Atomen, wie 1,3-Propylen, darstellt, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.

Die Erfindung betrifft ganz besonders die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, bedeutet, R_2 geradkettiges Niederalkyl mit 2 bis und mit 4 C-Atomen, wie Propyl, bedeutet, R_3 Wasserstoff bedeutet und R_5 Oxaloamino oder 5-Tetrazolylcarbonylamino darstellt, und worin entweder R_4 für Wasserstoff steht und R_6 und R_7 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen bedeuten bzw. R_4 für Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, oder Trifluormethyl steht, R_6 Wasserstoff oder Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, darstellt und R_7 Wasserstoff ist bzw. R_4 , R_6 und R_7 gleiche oder verschiedene Halogenatome der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, bedeuten, und alk geradkettiges, terminal gebundenes Niederalkylen mit 2 bis und mit 4 C-Atomen, wie 1,3-Propylen, darstellt, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze mit Basen.

Die Erfindung betrifft namentlich die Herstellung der in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze, mit Basen.

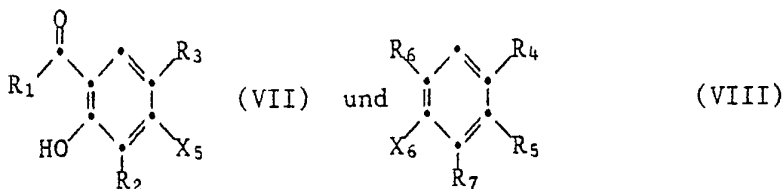
Das erfindungsgemäße, auf an sich bekannten Methoden beruhendes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) in einer Verbindung der Formel



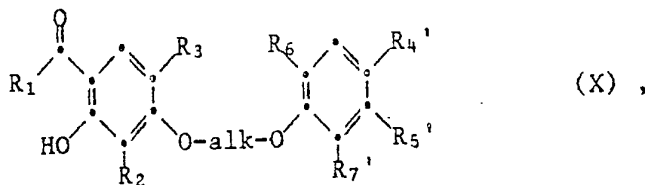
worin X_4 einen in Hydroxy überführbaren Rest bedeutet, X_4 in Hydroxy überführt oder

b) Verbindungen der Formeln



miteinander umsetzt, worin einer der Reste X_5 und X_6 gegebenenfalls in Salzform vorliegendes Hydroxy und der andere einen durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy substituierten Rest $-O-alkH$, d. h. einen durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy substituierten Alkoxyrest, darstellt, oder

c) eine Verbindung der Formel

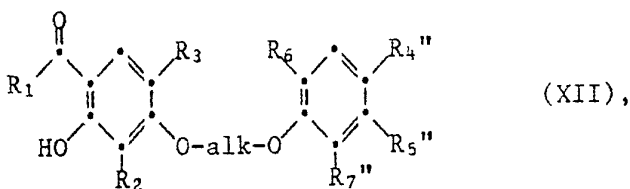


worin einer der Reste R_4' , R_5' und R_7' die Aminogruppe, ein davon verschiedener Rest R_4' bzw. R_5' einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7' einen Rest R_{10} darstellt, oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel



umsetzt, worin R_8' eine gegebenenfalls veresterte oder amidierte Carboxygruppe oder gegebenenfalls in 1-Stellung geschütztes 5-Tetrazolyl und X_7 eine gegebenenfalls veresterte, amidierte, anhydridisierte oder, sofern R_8' für in 1-Stellung geschütztes 5-Tetrazolyl steht, in Salzform vorliegende Carboxygruppe bedeutet, und gegebenenfalls die Schutzgruppe in 1-Stellung einer Tetrazolylgruppe R_8 abspaltet oder

d) in einer Verbindung der Formel



worin einer der Reste R_4'' , R_5'' und R_7'' einen Rest X_8 , ein davon verschiedener Rest R_4'' bzw. R_5'' einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7'' einen Rest R_{10} darstellt und X_8 einen in die gewünschte Gruppe der Formel $-NH-C(=O)-R_8$ überführbaren Rest bedeutet, X_8 in diese überführt und gewünschtenfalls jeweils eine verfahrensgemäß erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäß erhältliches Isomergemisch auftrennt und das oder die gewünschte(n) Isomere(n) isoliert und/oder eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz umwandelt.

In Hydroxy überführbare Reste X_4 in Formel VI sind beispielsweise verätherte oder veresterte Hydroxygruppen. Als veräthertes Hydroxy X_4 kommt beispielsweise aliphatisch veräthertes Hydroxy, z. B. Niederalkoxy, wie Methoxy, oder Niederalkenyloxy, insbesondere Niederalk-2-enyloxy, z. B. Allyloxy, Phenylniederalkoxy, insbesondere gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxy, wie Benzoyloxy, ferner Tetrahydropyran-2-yloxy oder Silyloxy, insbesondere Triniederalkylsilyloxy, z. B. Trimethylsilyloxy, in Betracht. Verestertes Hydroxy X_4 ist beispielsweise mit einer Carbonsäure, wie einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure oder mit einem aliphatischen oder aromatischen Halbester der Kohlensäure verestertes Hydroxy, wie Niederalkanoyloxy, z. B. Acetoxy, gegebenenfalls substituiertes Benzoyloxy, z. B. der Formel $R_1-C(=O)-O-$, gegebenenfalls halogeniertes Niederalkoxy-carbonyl, z. B. Methoxy-, Aethoxy- oder Tertiärbutyloxy-carbonyl, 2,2,2-Trijodäthoxy- oder 2,2,2-Trichloräthoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxy-carbonyl, insbesondere 1-Phenylniederalkoxy-carbonyl, z. B. Benzoyloxy-carbonyl, oder gegebenenfalls substituiertes Phenoxy-carbonyl.

In Salzform vorliegendes Hydroxy X_5 in Formel VII bzw. X_6 in Formel VIII bzw. Carboxy in Formel XI liegt insbesondere in einer Alkalimetallsalzform, z. B. als Natrium- oder Kaliumsalz, vor.

Durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy substituierte Alkoxyreste X_5 in Formel VII bzw. X_6 in Formel VIII sind beispielsweise durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy substituierte Alkoxyreste, beispielsweise reaktionsfähige veresterte Hydroxyalkoxyreste insbesondere der Formel $-O-(CH_2)_m-X$, worin X reaktionsfähiges verestertes Hydroxy und m eine ganze Zahl von 2 bis und mit 9 ist. Reaktionsfähiges verestertes Hydroxy ist dabei beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, oder organisches Sulfonyloxy, wie Niederalkansulfonyloxy, z. B. Methansulfonyloxy, oder gegebenenfalls substituiertes Benzolsulfonyloxy, z. B. Benzol-, n-Brombenzol- oder n-Toluolsulfonyloxy.

Gegebenenfalls verestertes, amidiertes oder anhydridisiertes Carboxy X_7 in Formel XI ist beispielsweise freies Carboxy, verestertes Carboxy R_8 oder mit einem gegebenenfalls substituierten Phenol verestertes Carboxy, wie Phenoxy-, 4-Nitrophenoxy- oder 2,4-Dinitrophenoxy-carbonyl, amidiertes Carboxy R_8 oder aktiviertes Carbamyl, wie 1-Imidazolyl- bzw. 1-(2,5-Dimethylimidazolyl)-carbonyl, oder mit einer Halogenwasserstoffsäure anhydridisiertes Carboxy, wie Halogencarbonyl, z. B. der Formel $\text{Hal}-\text{C}(=\text{O})-$, worin Hal Chlor, Brom oder Jod, vor allem Chlor, ist.

Als Ausgangsstoffe XI kommen insbesondere solche der Formeln $R_8''-R_8'$ (XIa), worin R_8'' gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy bedeutet, oder $\text{Hal}-\text{C}(=\text{O})-R_8'$ (XIb) in Betracht. In geschützter Form vorliegende 5-Tetrazolylreste R_8' sind beispielsweise gegebenenfalls im Arylteil substituierte 1-(α -Aralkyl)-tetrazolyl-(5)-reste, wie 1-Benzyltetrazolyl-(5) oder 1-(p-Methoxybenzyl)-tetrazolyl-(5).

Ein in die Gruppe der Formel $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-R_8$ überführbarer Rest X_8 in Formel XII ist beispielsweise ein durch Solvolyse, d. h. Hydrolyse, Alkoholyse (Umsetzung mit dem der gewünschten veresterten Carboxygruppe R_8 entsprechenden Alkohol) und/oder Aminolyse (Umsetzung mit Ammoniak oder einem der gewünschten amidierten Carboxygruppe R_8 entsprechenden Amin) in diese überführbarer Rest, beispielsweise eine Gruppe der Formel $-\text{NH}-X_A$, in der X_A eine von einer gegebenenfalls veresterten oder amidierten Oxalogruppe verschiedene und in diese überführbare funktionell abgewandelte Oxalogruppe bedeutet. Derartige funktionell abgewandelte Oxalogruppen sind vorzugsweise solche, die als funktionell abgewandelte α -Carbonylgruppierung Thioxomethylen, Iminomethylen oder eine veresterte und/oder verätherte Dihydroxymethylengruppierung und/oder als funktionell abgewandelte Carboxygruppe eine von einer veresterten oder amidierten Carboxygruppe verschiedene funktionell abgewandelte Carboxygruppe aufweisen. Veresterte und/oder verätherte Dihydroxymethylengruppierungen sind beispielsweise mit einer Halogenwasserstoffsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, veresterte und/oder mit einem Niederalkanol, wie Methanol oder Äthanol verätherte Dihydroxymethylengruppen. Als Beispiele seien vor allem Dihalogensmethylengruppierungen, wie Dichlormethylen, Niederalkoxyhalogensmethylengruppierungen, wie Methoxy- oder Äthoxychloromethylen oder Diniederalkoxymethylengruppierungen, wie Dimethoxy- oder Diäthoxymethylen, genannt. Von veresterten oder amidierten Carbonylgruppen verschiedene funktionell abgewandelte Carboxygruppierungen sind beispielsweise die Cyanogruppe, anhydridisierte Carboxygruppen, wie Halogen-, z. B. Chlorcarbonyl, Iminoester-, wie Imid- bzw. Aminhalogenidgruppierungen, z. B. Iminochlor- oder Aminodichlormethyl, Iminoäthergruppierungen, wie Niederalkyl- oder Niederalkyleniminoäthergruppierungen, z. B. Methoxy- oder Äthoxyiminomethylen, 4,4- oder 5,5-Dimethyloxazolyl(2) oder 4,4,6-Trimethyl-dihydro-oxazyl-(2), Amidinogruppen, wie Amidino- oder Niederalkyl-, z. B. Methylaminidino, mit einer Halogenwasserstoffsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, veresterte und/oder mit einem Niederalkanol verätherte Orthosäuregruppierungen, wie Triniederalkoxy-, Niederalkoxyhalogen- oder Trihalogensmethylgruppen, vor allem Trimethoxy- oder Triäthoxymethyl, Äthoxydichlormethyl oder Trichlormethyl, oder gegebenenfalls veresterte Thiocarbonylgruppen, wie Niederalkylthiocarbonylgruppen, z. B. Äthylthiocarbonyl.

Ein in die Gruppe der Formel $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-R_8$, worin R_8 5-Tetrazol bedeutet, überführbarer Rest ist beispielsweise die Gruppe der Formel $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CN}$ oder eine Gruppe der Formel $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-R_8'$, worin R_8' in 1-Stellung geschütztes 5-Tetrazolyl ist. In geschützter Form vorliegende 5-Tetrazolylreste R_8' sind beispielsweise gegebenenfalls im Arylteil substituierte 1-(α -Aralkyl)-tetrazolyl-(5)-reste, wie 1-Benzyltetrazolyl-(5) oder 1-(p-Methoxybenzyl)-tetrazolyl-(5).

Weitere in Gruppen der Formel $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-R_8$ überführbare Reste X_8 sind beispielsweise oxydativ in diese überführbare Gruppen der Formel $-\text{NH}-X_8$, worin X_8 die oxydativ in die Oxalogruppe der Formel $-\text{C}(=\text{O})-R_8$ worin R_8 Carboxy darstellt, überführbare gegebenenfalls hydratisierte Glyoxylgruppe bedeutet. Diese kann vorteilhaft im Verlaufe der Oxydationsreaktion, z. B. aus der Acylgruppe einer gegebenenfalls α,β -ungesättigten oder α,β -dihydroxylierten aliphatischen oder araliphatischen Carbonsäure, einer gegebenenfalls an der Hydroxygruppe veresterten Glykolyolgruppe oder der Glycylgruppe, in situ gebildet oder aus einem ihrer funktionellen Derivate, z. B. einem ihrer Acetale oder Imine, in Freiheit gesetzt werden. Acylgruppen von gegebenenfalls α,β -ungesättigten oder α,β -dihydroxylierten Carbonsäure sind beispielsweise Alkanoylgruppen, wie Niederalkanoyl, z. B. Acetyl, Acylgruppen von α,β -ungesättigten aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren, z. B. Acryloyl, Crotonyl oder die Acylgruppe der gegebenenfalls funktionell abgewandelten Fumar- oder Maleinsäure, Acylgruppen von α,β -ungesättigten araliphatischen Carbonsäuren, z. B. gegebenenfalls substituiertes Cinnamoyl, oder Acylgruppen von aliphatischen, α,β -Dihydroxydicarbonsäuren, wie der Weinsäure, oder monofunktioneller Carboxyderivate, wie Estern oder Amidn, derselben. Veresterte Glykolyolgruppen sind beispielsweise an der Hydroxygruppe mit einer Mineralsäure, wie einer Halogenwasserstoffsäure, z. B. mit Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, oder mit einer Carbonsäure, z. B. mit Essigsäure oder der gegebenenfalls substituierten Benzoesäure, veresterte Glykolyolgruppen. Acetalisierte Glyoxylyolgruppen sind beispielsweise mit Niederalkanolen oder einem Niederalkandiol acetalisierte Glyoxylyolgruppen, wie Dimethoxy, Diäthoxy- oder Äthoxydiäthoxyacetyl. Imine von Glyoxylyolgruppen sind beispielsweise gegebenenfalls substituierte N-Benzylimine oder N-(2-Benzothiazolyl)-imine derselben oder Imine mit 3,4-Di-tert.-butyl-o-chinon. Weitere oxydativ in die Oxalogruppe überführbare Reste sind z. B. gegebenenfalls substituierte, wie in 5-Stellung eine acetalisierte Formylgruppe, wie Diäthoxymethyl, aufweisende 2-Furoylgruppen. Zu veresterten Oxalogruppen der Formel $-\text{C}(=\text{O})-R_8$, worin R_8 für verestertes Carboxy steht, oxydierbare Gruppen sind verätherte Glykolyolgruppen, wie Niederalkoxyacetyl. Zu gegebenenfalls veresterten oder amidierten Oxaloaminogruppen oxydierbare Reste X_8 sind ferner gegebenenfalls hydratisierte oder acetalisierte Formylmethylaminogruppen oder gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxymethylaminogruppen bzw. Carboxymethyleniminogruppen, z. B. der Formel $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{O}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-R_2$ bzw. $-\text{N}=\text{CH}-R_2$.

Die Durchführung der verfahrensgemäßen Reaktionen sowie die Herstellung neuer Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte erfolgt in Analogie zur Reaktions- und Bildungsweise bekannter Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte. Dabei werden, auch wenn nachstehend nicht ausdrücklich erwähnt, die jeweils üblichen Hilfsmittel, wie Katalysatoren, Kondensations- sowie Solvolysenmittel und/oder Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel, und Reaktions-, wie Temperatur- und Druckbedingungen, sowie gegebenenfalls Schutzgase verwendet.

Die Überführung von Gruppen X_8 in Hydroxy gemäß der **Verfahrensvariante a)** erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Behandeln mit einem komplexen Metallhalogenid der Formel M^nY_n (XIX), worin M ein n-wertiges, koordinativ ungesättigtes Metallkation der Gruppe IIa, IIb, IIIa, IVb, Va oder VIIIb des periodischen Systems der Elemente, z. B. Magnesium-, Zink^{II}-, Bor^{III}-, Aluminium^{III}-, Gallium^{III}-, Zinn^{IV}-, Titan^{IV}-, Antimon^V- oder Eisen^{III}- bzw. Eisen VI-ion, Y ein Halogenatom der Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor oder Chlor bedeutet, z. B. Aluminiumtrichlorid oder mit einem tertiären organischen Ammoniumsalz, wie einem Pyridinium- oder Triniederalkylammoniumhalogenid, z. B. mit Pyridiniumchlorid oder -bromid oder Triäthylammoniumchlorid, kann aber auch durch Solvolyse, insbesondere durch Hydrolyse, erforderlichenfalls in Gegenwart eines vorzugsweise sauren.

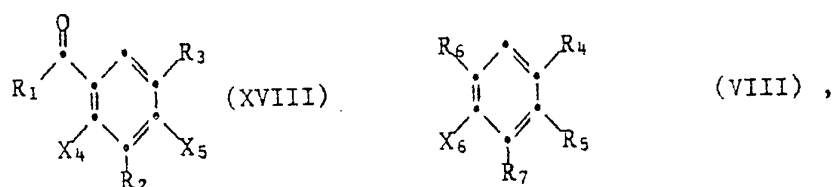
Hydrolysemittels, erfolgen. Hydrolysemittel sind neben üblichen basischen Hydrolysemitteln, wie Alkalimetallhydroxiden, als saure Hydrolysemittel beispielsweise Mineralsäuren, z. B. Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure, ebenso komplexe Metallsäuren, z. B. Hexachloroantimonsäure, Tetrafluorborssäure und dergleichen, im Falle von mit organischen Carbonsäuren veresterten Hydroxygruppen X_4 ferner Niederalkansäuren, wie Essigsäure. Lösungsmittel sind bei der Hydrolyse beispielsweise mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel. Vorzugsweise arbeitet man jeweils in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels bzw. eines Lösungsvermittlers, unter Kühlen oder Erwärmen, z. B. im Temperaturbereich von etwa 0 bis 120°C, und/oder unter Inertgas.

So kann man verätherte Hydroxygruppe beispielsweise durch Behandeln mit wäßriger Jodwasserstoffsäure, Pyridiniumhydrochlorid, z. B. in Methylenchlorid, mit Bromwasserstoffsäure in hochkonzentrierter, z. B. 98%iger Essigsäure oder durch Behandeln mit Bortribromid oder Aluminiumtrichlorid zu Hydroxy spalten. In einer Abwandlung dieses Verfahrens kann man eine Verbindung VI, worin X_4 Niederalk-2-enyloxy bedeutet und R_2 Wasserstoff ist, durch Erwärmen auf etwa 150 bis 250°C, vorzugsweise auf etwa 190 bis 220°C, vorteilhaft in einem Lösungsmittel, wie Diphenyläther oder N,N-Dimethyl-N,N-diäthylamin, zu einer Verbindung I umlagern, worin R_2 Niederalk-2-enyl substituiert ist.

In als Gruppe X_4 eine gegebenenfalls substituierte α -Pharylniederalkoxygruppe oder eine andere übliche durch Reduktion spaltbare geschützte Hydroxygruppe aufweisenden Verbindungen VI kann die Hydroxygruppe vorteilhaft reduktiv freigesetzt werden. So kann man beispielsweise hydrieren, d. h. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z. B. eines Palladium-, Platin-, Nickel- oder Rhodiumkatalysators, z. B. von Palladium auf Kohle oder von Raney-Nickel, reduzieren.

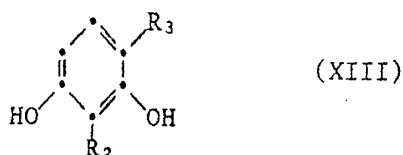
Ferner kann man ausgehend von Verbindungen VI, worin X_4 mit einer organischen Carbonsäure verestertes Hydroxy ist, die Hydroxygruppe durch Umesterung, d. h. durch Behandlung mit einem Alkohol, z. B. Niederalkanol, in Gegenwart eines sauren oder basischen Mittels, wie einer Mineralsäure, z. B. von Schwefelsäure oder eines Alkalimetallhydroxides oder -alkoholates, z. B. von Natriumhydroxid oder eines Natriumniederalkanolates, freisetzen.

Ausgangsstoffe VI werden beispielsweise hergestellt, indem man Verbindungen der Formeln



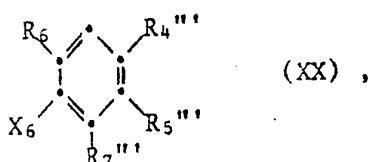
miteinander umgesetzt, worin einer der Reste X_5 und X_6 gegebenenfalls in Salzform vorliegendes Hydroxy und der andere einen durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy substituierten Rest $-O-alkH$, z. B. eine Gruppe der Formeln $-O-(CH_2)_n-X$, in der X reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, z. B. Halogen, bedeutet, darstellt. Die Umsetzung von Verbindungen VII und VIII gemäß **Verfahrensvariante b)** erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie eines Hydroxides oder Carbonates eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxides, wie von Natrium- oder Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Calciumcarbonat, vorteilhaft in einem Niederalkanol, z. B. Methanol oder Amylalkohol, Diniederalkylketon, z. B. in Aceton oder Diäthylketon, oder N,N-Diniederalkylniederalkansäureamid oder N-Niederalkylniederalkansäurelactam, z. B. in Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidinon.

Die Ausgangsstoffe VII werden beispielsweise hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel

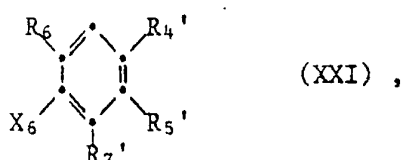


in Gegenwart einer Lewisäure, z. B. von Aluminiumtrichlorid oder Zinkchlorid, mit einer Verbindung der Formel R_1-X_2 [IV; X_2 = Halogenacetyl oder $-O-C(=O)-R_1$] umgesetzt und gewünschtenfalls in der erhaltenen Verbindung VII, worin X_5 Hydroxy ist, die Hydroxygruppe in p-Stellung zu $R_1-C(=O)-$ durch Umsetzung mit einem Dihalogenalkan, Epoxyalkan oder Halogenalkanol in einen durch Halogen oder Hydroxy substituierten Alkoxyrest überführt und gegebenenfalls Hydroxyalkoxy reaktionsfähig verestert, z. B. durch Behandeln mit Thionylchlorid, Phosphortribromid oder einem Sulfonsäurechlorid.

Verbindungen VIII können beispielsweise erhalten werden, indem man in einer Verbindung der Formel



worin einer der Reste R_4''' , R_5''' und R_7''' die Nitrogruppe, ein davon verschiedener Rest R_4''' oder R_5''' einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7''' einen Rest R_{10} darstellt, die Nitrogruppe zu Amino reduziert, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, und die Verbindung der Formel

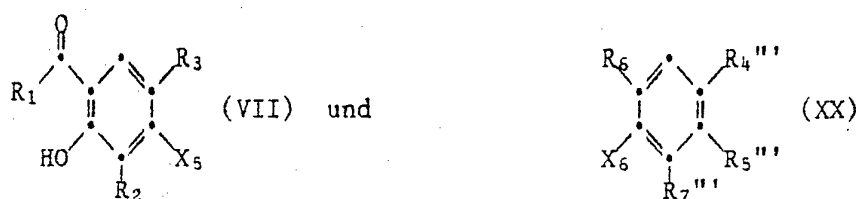


worin einer der Reste R_4' , R_5' und R_7' die Aminogruppe, ein davon verschiedener Rest R_4' oder R_5' eine Gruppe R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7' einen Rest R_{10} bedeutet, in Gegenwart einer Base, z. B. von Triäthylamin oder Pyridin, mit einer Verbindung der Formel $\text{Hal}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_8$ (Xlb; Hal = Halogen) umgesetzt und gewünschtenfalls in der erhaltenen Verbindung VIII, worin X_6 Hydroxy ist, die Hydroxygruppe durch Umsetzung mit einem Dihalogenalkan, Epoxyalkan oder Halogenalkanol in einen durch Halogen oder Hydroxy substituierten Alkoxyrest überführt und gegebenenfalls Hydroxyalkoxy reaktionsfähig verestert, z. B. durch Behandeln mit Thionylchlorid, Phosphortriamid oder einem Sulfonsäurechlorid.

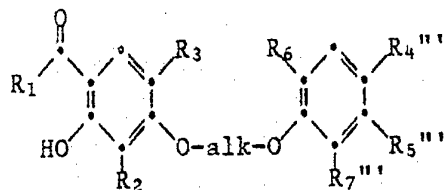
Die Umsetzung von Verbindungen X und XI gemäß **Verfahrensvariante c)** kann in üblicher, insbesondere in der aus der Literatur für analoge Umsetzungen, bekannten Weise erfolgen, erforderlichenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels, bei der Umsetzung mit einem Esterhalogenid oder Amidhalogenid der Oxalsäure beispielsweise eines basischen Kondensationsmittels, wie einer tertiären organischen Stickstoffbase, z. B. von Triäthylamin oder Pyridin, oder eines Alkalimetallhydroxides oder -carbonates, z. B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder bei der Umsetzung mit Oxalsäure beispielsweise eines die Dehydratisierung des primär gebildeten Ammoniumsalzes bewirkenden Kondensationsmittels, wie eines wasserbindenden Mittels, z. B. von Dicyclohexylcarbodiimid oder eines Isonitrils, wie von tert.-Butylisonitril, oder einer Mineralsäure, z. B. von Chlorwasserstoffsäure, oder eines Säureanhydrids, z. B. von Phosphorpentoxid, jeweils in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Halogenalkan, z. B. in Methylchlorid, oder einem N,N-Dialkylamid, z. B. in N,N-Dimethylformamid oder -acetamid.

Die 1-Schutzgruppe von 5-Tetrazolylresten R_8 kann anschließend z. B. durch Acidolyse, d. h. Behandeln mit einer Säure, z. B. mit Trifluoressigsäure/Anisol, oder hydrogenolytisch, insbesondere mittels Wasserstoff und Palladium auf Kohle, abgespalten werden.

Ausgangsstoffe X können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formeln



worin einer der Reste R_4''' , R_5''' und R_7''' die Nitrogruppe, ein davon verschiedener Rest R_4''' oder R_5''' einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7''' einen Rest R_{10} darstellt, miteinander umgesetzt, worin einer der Reste X_5 und X_6 gegebenenfalls in Salzform vorliegendes Hydroxy und der andere einen durch reaktionsfähiges verestertes Hydroxy substituierten Rest $-\text{O-alkH}$, z. B. eine Gruppe der Formeln $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$, in der X reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, z. B. m Halogen, und X' bedeutet, darstellt, und in der erhaltenen Verbindung der Formel



die Nitrogruppe zu Amino reduziert, beispielsweise durch Umsetzung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie von Palladium auf Kohle oder vor allem Raney-Nickel, beispielsweise in Tetrahydrofuran.

Die Überführung der Gruppe X_6 in Verbindungen XII in solche der Formel $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_8$ gemäß **Verfahrensvariante d)** erfolgt beispielsweise durch Solvolyse oder Oxidation oder ausgehend von Gruppen X_6 der Formel $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CN}$ durch Umsetzung mit Stickstoffwasserstoffsäure bzw. ausgehend von Gruppen X_6 der Formel $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{R}_8'$, worin in 1-Stellung geschütztes 5-Tetrazolyl bedeutet, durch Abspaltung der Schutzgruppe. So können die genannten Gruppen X_6 in Resten X_6 der Formel $-\text{NH}-X_A$ hydrolytisch in die Oxalogruppe überführt werden. Als funktionell abgewandelte Carboxygruppe eine Iminoäther, Orthoester- oder Esterhalogenidgruppierung und/oder als funktionell abgewandelte α -Carbonylgruppe Thioxo- oder Iminomethylen oder eine veresterte oder verästerte Dihydroxymethylengruppe aufweisende Gruppe X_A können ferner zu veresterten Oxalogruppen $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_8$ hydrolysiert werden. Ebenso können als funktionell abgewandelte Carboxygruppe die Cyanogruppe, eine Amidino- oder Imid- bzw. Amidhalogenidgruppierung und/oder als funktionell abgewandelte α -Carbonylgruppe Thioxo- oder Iminomethylen oder eine verästerte oder veresterte Dihydroxymethylengruppe aufweisende Gruppe X_A zu amidierten Oxalogruppen $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_8$ hydrolysiert werden. Die Hydrolyse kann in üblicher Weise durchgeführt werden, erforderlichenfalls in Gegenwart eines basischen oder vorzugsweise sauren Hydrolysemittels, wie eines Alkalimetallhydroxides, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder vorzugsweise einer Protonensäure, vorzugsweise einer Mineralsäure, z. B. einer Halogenwasserstoffsäure, wie Salzsäure oder einer organischen Carbon- oder Sulfonsäure, z. B. von Essigsäure oder p-Toluolsulfonsäure.

Als funktionell abgewandelte Carboxygruppe eine anhydridisierte Carboxygruppe, wie Halogenacetyl, z. B. Chloracetyl, Cyanocarbonyl oder eine Niederalkyleniminoäthergruppierung, z. B. 4,4- oder 5,5-Dimethyl-oxazoliny-(2), oder 4,4,6-Trimethyl-dihydrooxaziny-(2), aufweisende funktionell abgewandelte Oxalogruppe X_A , können ferner durch übliche Alkoholyse, d. h. Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol, in veresterte Oxalogruppen $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_8$ überführt werden. Bei der Alkoholyse von anhydridisierten Carboxygruppen arbeitet man vorteilhaft in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, z. B. von Pyridin oder Triäthylamin, während man die Alkoholyse von Carboxy oder einer Niederalkyleniminoäthergruppierung vorzugsweise sauer, z. B. in Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Essigsäure, durchführt. In analoger Weise kann man eine anhydridisierte Carboxygruppe aufweisende funktionell abgewandelte Oxalogruppe auch durch Ammono- bzw. Aminolyse, d. h. Umsetzung mit Ammoniak oder eines entsprechenden primären oder sekundären Amins, vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, z. B. von Natriumhydroxid, Pyridin oder Triäthylamin, in eine amidierte Oxalogruppe $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_8$ überführen.

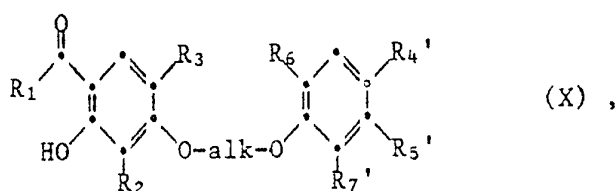
Die Überführung der genannten Gruppen X_6 in solche der Formel $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_8$ erfolgt beispielsweise oxidativ. Die Oxidation kann in üblicher Weise durch Umsetzung mit einem geeigneten Oxydationsmittel erfolgen. Geeignete Oxydationsmittel sind insbesondere oxydierende Schwermetallverbindungen, wie Silberverbindungen, z. B. Silbernitrat oder Silberpicolat,

Sauerstoffsäuren von Schwermetallen, z. B. von Mangan-IV, Mangan-VII, Chrom-VI und Eisen-III, oder von Halogenen bzw. deren Anhydride oder Salze, wie Chromsäure, Chromdioxid, Kaliumdichromat, Kaliumpermanganat Mangandioxid, Kaliumhexacyanoferat, Natriumchlorit in Gegenwart von Sulfaminsäure, Natriumhypochlorit in Gegenwart von Nickelchlorid oder Natriumjodat, Natriumperjodat oder Bleitetraacetat. Die Umsetzung mit diesen Oxydationsmitteln erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie Aceton, Essigsäure, Pyridin oder Wasser, oder einem, vorzugsweise wäßrigen, inerten Lösungsmittelgemisch, bei Normaltemperatur oder erforderlichenfalls unter Kühlen oder Erwärmen, z. B. bei etwa 0° bis etwa 100°C. Die Oxydation von gegebenenfalls verätherten Glykolygruppen zu gegebenenfalls veresterten Oxalgruppen wird z. B. vorteilhaft mit Kaliumpermanganat in wäßrigen Pyridin oder Aceton bei Raumtemperatur vorgenommen. Acetalisierte Glyoxylgruppen und Iminoacetylgruppen werden vorzugsweise sauer oxydiert, z. B. mit Kaliumdichromat in Schwefelsäure, Acylgruppen von α,β -dihydroxylierten aliphatischen Carbonsäuren, wie der Acylrest der Weinsäure, werden vorteilhaft mit Perjodsäure oxydiert, während man für die Oxydation der Glycylgruppe vorzugsweise Kaliumferat in alkalischem Milieu, z. B. bei pH 10–13, z. B. 11,5, oder organische Silbersalze, wie Silberpicolinat, verwendet. Gruppen der Formel $-N=CH-R_8$ werden vorzugsweise mit einer organischen Persäure, z. B. mit Peressigsäure oder m-Chlorperbenzoesäure, in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Methylenchlorid, Chloroform oder Benzol, oxydiert.

Die Umsetzung von Gruppen X_8 der Formel $-NH-C(=O)-CN$ mit Stickstoffwasserstoffsäure erfolgt vorzugsweise unter Bildung derselben *in situ* durch Behandeln eines Alkalimetallazides mit einer Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, vorzugsweise in Toluol oder ähnlichen Lösungsmitteln.

Die Abspaltung der Schutzgruppe aus Gruppen X_8 der Formel $-NH-C(=O)-R_8'$, worin R_8' in I-Stellung geschütztes 5-Tetrazolyl ist, erfolgt in üblicher Weise der I-Schutzgruppe, insbesondere durch Acidolyse, d. h. Behandeln mit einer Säure, z. B. mit Trifluoressigsäure in einem Ather, wie Anisol, oder durch katalytische Hydrierung, z. B. in Gegenwart von Palladium.

Die Ausgangsstoffe XII werden beispielsweise hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel



worin einer der Reste R_4' , R_5' und R_7' die Aminogruppe, ein davon verschiedener Rest R_4' bzw. R_5' einen Rest R_9 und ein davon verschiedener Rest R_7' einen Rest R_{10} darstellt oder ein Säureadditionssalz davon mit einer entsprechenden Säure, z. B. der Formel X_8-OH (XXVIIa) bzw. X_8-OH (XXVIIb) oder $R_8'-COOH$ (XXVIIc) oder einem funktionellen Derivat davon umgesetzt. Funktionelle Derivate von Säuren XXVIIa bis XXVIIc sind vor allem eine veresterte, amidierte oder anhydridisierte Carboxygruppe, wie Niederalkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Carbamyl, z. B. Carbamyl oder Imidazolyl-1-carbonyl, oder Halogencarbonyl, z. B. Chlor- oder Bromcarbonyl, oder eine Gruppe der Formel $-CON_3$ oder $-CON_2^+ Hal^-$ enthaltende Säurederivate. Als Beispiele für Säuren XXVIIa bzw. XXVIIb und deren funktionelle Derivate seien insbesondere genannt: Als funktionelle Derivate von Säuren XXVIIa Oxalylhalogenide, wie Oxalylchlorid oder Oxalylbromid, Triniederalkoxy- und

Dihalogenniederalkoxyessigsäureniederalkylester, wie Oxalsäuretetraäthylester oder Dichloroxalsäurediäthylester, Oxalsäureiminodiäthylester, wie Oxalsäuremono- oder -diiminodiäthylester, Oxalsäureamidine, wie N-Niederalkyloxalsäureesteramidine, Oxalsäuredithioniederalkyl-, wie -dimethylester, Cyanoformylchlorid oder Cyanogen und als Säuren XXVIIb und deren funktionelle Derivate Glykolsäuren und ihre Niederalkylester bzw. das entsprechende Lactid, Mono- oder Diniederalkoxyessigsäureniederalkyl-, wie -äthylester, z. B. Aethoxy- oder Diäthoxyessigsäureäthylester, Halogenacetanhydride, wie Chloracetanhydrid oder Chloracetylchlorid und Weinsäure, bzw. 2,3-Diacetoxybernsteinsäureanhydrid, ferner Cinnamoylchlorid, Acetylchlorid und Glycin. Funktionelle Derivate von Säuren XXVIIc sind insbesondere deren Chloride.

Die Umsetzung von Verbindungen X und XXVIIa bis XXVIIc oder ihrer Derivate kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels, wie eines Säureanhydrides, z. B. von Phosphorpentoxid, oder von Dicyclohexylcarbodiimid, oder eines z. B. sauren oder basischen Kondensationsmittels, wie einer Mineralsäure, z. B. von Chlorwasserstoffsäure, oder eines Alkalimetallhydroxides oder -carbonates, z. B. von Natrium- oder Kaliumhydroxy, oder einer organischen Stickstoffbase, z. B. von Triäthylamin oder Pyridin. Bei der Umsetzung mit einem Säureanhydrid, wie Säurechlorid, verwendet man vorzugsweise eine organische Stickstoffbase als Kondensationsmittel 1. Die Umsetzung mit Carbonsäuren führt man vorzugsweise in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels durch. Erforderlichenfalls arbeitet man jeweils in einem inerten Lösungsmittel, bei normaler Temperatur oder unter Kühlen oder Erwärmen, z. B. in einem Temperaturbereich von etwa 0° bis etwa 100°C, in einem geschlossenen Gefäß und/oder unter Inertgas, z. B. Stickstoff.

Analog kann man Verbindungen XII, in denen X_8 eine Gruppe $R_8-CH=N-$ bedeutet, durch Kondensation von Verbindungen X mit der gegebenenfalls veresterten oder amidierten Glyoxylsäure herstellen.

Verbindungen XII, in denen X_8 für eine Gruppe $-NH-X_8$ und X_9 für Glyoxyloyl steht, können ferner hergestellt werden, indem man eine entsprechende Halogen-, wie Bromacetylverbindung mit Hexamethylentetramin, vorzugsweise in einem wäßrigen Alkohol, erhitzt oder mit Silbertetrafluoroborat in Dimethylsulfoxid oxydiert. Analog kann man auch eine Chloracetylverbindung mit Kaliumdichromat in Hexamethylphosphorsäuretriimid in Gegenwart von Dicyclohexyl-18-crown-6-äther oxydieren. Verbindungen XII, in denen X_8 eine Gruppe $-NH-X_8$ und X_9 eine Iminoacetylgruppe, z. B. gegebenenfalls substituiertes Benzyliminoacetyl, bedeutet, können ausgehend von den entsprechenden Glycylverbindungen hergestellt werden, indem man diese mit der entsprechenden Carbonylverbindung, z. B. mit Benzaldehyd, umsetzt und das so erhältliche Zwischenprodukt, z. B. eine N-Benzylidenglycylverbindung, vorzugsweise unter den Reaktionsbedingungen, umlagert.

Als funktionell abgewandelte Carboxygruppe eine Iminoäthergruppierung aufweisende funktionell abgewandelte Oxalgruppen können ausgehend von der entsprechenden Cyanocarbonylverbindung durch Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol, z. B. Niederalkan(di)ol oder Aminoniederalkanol, hergestellt werden.

Eine erfindungsgemäß erhältliche Verbindung der allgemeinen Formel I kann in an sich bekannter Weise in eine andere Verbindung der allgemeinen Formel I umgewandelt werden.

So kann man beispielsweise eine freie Carboxylgruppe R_6 , R_7 und/oder R_8 in üblicher Weise, z. B. durch Behandeln mit einem Diazoniederalkanol oder Triniederalkyloxonium-, Triniederalkylcarboxonium- oder Diniederalkylcarboniumsalz, wie

-hexachloroantimonat oder -hexafluorophosphat, oder vor allem durch Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol oder einem reaktionsfähigen Derivat, wie einem Carbon-, Phosphorig-, Schweflig- oder Kohlensäureester davon, z. B. einem Niederalkanol, N,N-Diniederalkylaminoniederalkanol, N,N-Niederalkylaminoniederalkanol, gegebenenfalls substituiertem N,N-(Aza)-niederalkylaminoniederalkanol, N,N-(Oxa)niederalkylaminoniederalkanol oder N,N-(Thia)niederalkylaminoniederalkanol bzw. mit einem Niederalkylcarbonsäureester, Triniederalkylphosphit oder Diniederalkylsulfid, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R_6 , R_7 und/oder R_8 verestertes Carboxy ist, umsetzen. Die Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol selbst kann vorteilhaft in Gegenwart eines sauren Katalysators erfolgen, wie einer Protonensäure, z. B. von Chlor- oder Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Bor-, Benzolsulfon- und/oder Toluolsulfonsäure, in einem inerten Lösungsmittel, insbesondere einem Überschuß des eingesetzten Alkohols und erforderlichenfalls in Gegenwart eines wasserbildenden Mittels und/oder unter destillativer, z. B. azeotroper, Entfernung des Reaktionswassers und/oder bei erhöhter Temperatur. Die Umsetzung mit einem reaktionsfähigen Derivat des entsprechenden Alkohols kann in üblicher Weise durchgeführt werden, ausgehend von einem Carbon-, Phosphorig-, Schweflig- oder Kohlensäureester beispielsweise in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie eines der vorstehend genannten, in einem inerten Lösungsmittel, z. B. in Toluol, oder einem Überschuß des eingesetzten Alkoholderivates oder des entsprechenden Alkohols, erforderlichenfalls unter, z. B. azeotroper Abdestillation des Reaktionswassers. Ausgehend von einem Mineralsäure- oder Sulfonsäureester setzt man die zu veresternde Säure vorteilhaft in Form eines Salzes, z. B. des Natrium- oder Kaliumsalzes, ein und arbeitet erforderlichenfalls in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie einer anorganischen Base, z. B. von Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid oder -carbonat, oder einer tertiären organischen Stickstoffbase, z. B. von Triäthylamin oder Pyridin, und/oder in einem inerten Lösungsmittel, wie einer der vorstehenden tertiären Stickstoffbasen oder eines polaren Lösungsmittels, z. B. in Dimethylformamid und/oder bei erhöhter Temperatur. Die Umsetzung mit einem Olefin kann beispielsweise in Gegenwart eines sauren Katalysators, z. B. einer Lewissäure, z. B. von Bortrifluorid, einer Sulfonsäure, z. B. von p-Toluolsulfonsäure, oder vor allem eines basischen Katalysators, z. B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Äther, z. B. in Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, erfolgen.

Eine freie Carboxylgruppe R_6 , R_7 und/oder R_8 kann ferner durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin in üblicher Weise, unter Dehydratisieren des intermediär gebildeten Ammoniumsalzes, z. B. durch azeotrope Destillation mit Benzol oder Toluol oder trockenes Erhitzen, in eine amidierte Carboxylgruppe überführt werden. Die vorstehend beschriebenen Umwandlungen von Carboxy in veresterte oder amidierte Carboxylgruppen können aber auch so durchgeführt werden, daß man eine Verbindung der Formel I, worin R_6 , R_7 und/oder R_8 Carboxy ist, zunächst in üblicher Weise in ein reaktionsfähiges Derivat, beispielsweise mittels eines Halogenides des Phosphors oder Schwefels, z. B. mittels Phosphortrichlorid oder -bromid, Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid, in ein Säurehalogenid oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin in einen reaktiven Ester, d. h. Ester mit elektronenanziehenden Strukturen, wie den Ester mit Phenol, Thiophenol, p-Nitrophenol oder Cyanmethylalkohol, oder ein reaktives Amid, z. B. das von Imidazol oder 3,5-Dimethylpyrazol abgeleitete Amid, überführt und das erhaltene reaktionsfähige Derivat dann in üblicher Weise, z. B. wie nachstehend für die Umesterung, Umamidierung bzw. gegenseitige Umwandlung veresterter und amidierter Carboxylgruppen beschrieben, mit einem entsprechenden Alkohol, Ammoniak oder dem entsprechenden mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin zu der gewünschten Gruppe R_4 , R_6 und/oder R_8 umsetzt.

Eine veresterte Carboxylgruppe R_6 , R_7 und/oder R_8 sowie Cyano R_6 und/oder R_7 kann in üblicher Weise, z. B. durch Hydrolyse in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise eines basischen oder sauren Mittels, wie einer starken Base, z. B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einer Mineralsäure, z. B. von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, zur freien Carboxylgruppe, Cyano R_6 und/oder R_7 ferner zu Carbamyl hydrolysiert werden. Ebenso kann man verestertes Carboxy R_6 , R_7 und/oder R_8 z. B. durch Umsetzung mit Ammoniak oder dem entsprechenden, mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin, in eine amidierte Carboxylgruppe überführt.

Eine veresterte Carboxylgruppe R_6 , R_7 und/oder R_8 kann ferner in üblicher Weise, z. B. durch Umsetzung mit einem Metallsalz, wie dem Natrium- oder Kaliumsalz, eines entsprechenden Alkohols oder mit diesem selbst in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise einer starken Base, z. B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einer starken Säure, wie einer Mineralsäure, z. B. von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder einer organischen Sulfonsäure, z. B. von p-Toluolsulfonsäure, oder einer Lewissäure, z. B. von Bortrifluorid-Ätherat, zu einer anderen veresterten Carboxylgruppe umgeestert werden.

Eine amidierte Carboxylgruppe R_6 , R_7 und/oder R_8 kann in üblicher Weise, z. B. durch Hydrolyse in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise einer starken Base, wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxids oder -carbonats, z. B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat, oder einer starken Säure, wie einer Mineralsäure, z. B. von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, in die freie Carboxylgruppe umgewandelt werden.

In einer erfindungsgemäß erhältlichen Verbindung kann man weiterhin in einen oder beide Phenylringe Substituenten einführen und/oder vorhandene Substituenten in andere Substituenten umwandeln. So kann man durch Umsetzung mit einem Niederalkylhalogenid oder Niederalken bzw. einem Niederalkansäurehalogenid oder -anhydrid, jeweils in Gegenwart einer Lewissäure, wie Aluminiumtrichlorid, Niederalkyl einführen. Ferner kann man Halogen einführen, beispielsweise durch Behandeln mit einem Halogen in Gegenwart einer Lewissäure, wie Eisen-III-chlorid, oder durch Umsetzung mit N-Chlorsuccinimid. Ferner kann man Niederalkenyl- bzw. Niederalkylreste zu Niederalkyl reduzieren, beispielsweise durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z. B. von Palladium auf Kohle. Weiterhin kann man Halogen, insbesondere Jod, durch Umsetzung mit Trifluorjodmethan in Gegenwart von Kupfer durch Trifluormethyl ersetzen.

Die neuen Verbindungen können, wie erwähnt, je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomeren oder als Gemisch derselben, z. B. je nach der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome, als reine optische Isomere, wie Antipoden oder als Isomerengemische, wie Racemate, Diastereoisomerengemische oder Racematgemische, vorliegen.

Erhaltene Diastereomerengemische und Racematgemische können aufgrund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Isomeren, Diastereomeren oder Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen, oder durch Umsetzen eines sauren Endstoffes mit einer mit der racemischen Säure Salze bildenden optisch aktiven Base und Trennung der auf diese Weise erhaltenen

Salze, z. B. aufgrund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen die Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können, zerlegen. Vorteilhaft isoliert man den wirksameren der beiden Antipoden. Erhaltene freie Verbindungen der Formel I, z. B. solche, worin R_6 und/oder R_7 für Carboxy und/oder R_8 für Carboxy oder 5-Tetrazolyl steht, können in an sich bekannter Weise in Salze überführt werden, z. B. durch Behandeln mit einer Base oder mit einem geeigneten Salz einer Carbonsäure, üblicherweise in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels. Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in die freien Verbindungen bzw. erhaltene freie Verbindungen, worin R_8 zur Bildung von Säureadditionssalzen befähigt ist, in deren Säureadditionssalze umgewandelt werden, z. B. durch Behandeln mit einem sauren Reagens, wie einer Mineralsäure bzw. einer der genannten salzbildenden Säuren. Die Verbindungen einschließlich ihrer Salze können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschließen. Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen oder ihren Salzen sinn- und zweckgemäß gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen. Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes und/oder Racemates bzw. Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet. Die bei den erfindungsgemäßen Verfahren und ihren Vorstufen auftretenden neuen Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte bilden ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Vorzugsweise werden solche Ausgangsstoffe verwendet und die Reaktionsbedingungen so gewählt, daß man zu den vorstehend als besonders bevorzugt aufgeführten Verbindungen gelangt. Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche eine der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon enthalten. Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche, die zur topischen und lokalen sowie enteralen, wie oralen oder rektalen, sowie parenteralen Verabreichung an und zur Inhalation durch Warmlüfter, bestimmt sind und den pharmakologischen Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Warmlüfter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand, sowie von der Applikationsweise ab. Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten z. B. von etwa 10 % bis etwa 95 %, vorzugsweise von etwa 20 % bis etwa 90 % des Wirkstoffs. Erfindungsgemäße pharmazeutische Präparate sind z. B. solche in Aerosol- oder Sprayform oder in Dosiseinheitsformen, wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen. Die pharmazeutischen Präparate der vorliegenden Erfindung werden in an sich bekannter Weise, z. B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet. Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z. B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z. B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister, z. B. Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärkekleister, Gelatine, Traganth, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, z. B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Überzügen versehen, wobei man u. a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidone, Polyäthylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z. B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden. Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z. B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugelegt sein können. Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z. B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z. B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyäthylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einer Grundmasse enthalten; als Grundmassenstoffe kommen z. B. flüssige Triglyceride, Polyäthylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage. Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z. B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z. B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z. B. Äthyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z. B. Natrium-carboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls auch Stabilisatoren, enthalten. Inhalationspräparate für die Behandlung der Atemwege durch nasale oder buccale Verabreichung sind z. B. Aerosole oder Sprays, welche den pharmakologischen Wirkstoff in Form eines Puders oder in Form von Tropfen einer Lösung oder Suspension verteilen können. Präparate mit Puder-verteilenden Eigenschaften enthalten außer dem Wirkstoff üblicherweise ein flüssiges Treibgas mit einem Siedepunkt unter der Raumtemperatur, sowie, wenn erwünscht, Trägerstoffe, wie flüssige oder feste nicht-ionische oder anionische oberflächenaktive Mittel und/oder Verdünnungsmittel. Präparate, in welchen der pharmakologische Wirkstoff in Lösung vorliegt, enthalten außer diesem ein geeignetes Treibmittel, ferner, falls notwendig, ein zusätzliches Lösungsmittel und/oder einen Stabilisator. Anstelle des Treibgases kann auch Druckluft verwendet werden, wobei diese mittels einer geeigneten Verdichtungs- und Entspannungsvorrichtung nach Bedarf erzeugt werden kann.

Pharmazeutische Präparate für topische und lokale Verwendung sind z. B. für die Behandlung der Haut Lotionen und Cremen, die eine flüssige oder semifeste Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion enthalten, und Salben (wobei solche vorzugsweise ein Konservierungsmittel enthalten), für die Behandlung der Augen Augentropfen, welche die aktive Verbindung in wässriger oder ölgiger Lösung enthalten und Augensalben, die vorzugsweise in steriler Form hergestellt werden, für die Behandlung der Nase Puder, Aerosole und Sprays (ähnlich den oben beschriebenen für die Behandlung der Atemwege) sowie grobe Puder, die durch schnelles Inhalieren durch die Nasenlöcher verabreicht werden, und Nasentropfen, welche die aktive Verbindung in wässriger oder ölgiger Lösung enthalten, oder für die lokale Behandlung des Mundes Lutschbonbons, welche die aktive Verbindung in einer im allgemeinen aus Zucker und Gummiarabikum oder Traganth gebildeten Masse enthalten, welcher Geschmacksstoffe beigegeben sein können, sowie Pastillen, die den Aktivstoff in einer inerten Masse, z. B. aus Gelatine und Glycerin oder Zucker und Gummiarabikum, enthalten.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der neuen Verbindungen der Formel I und ihrer Salze als pharmakologisch aktive Verbindungen, beispielsweise als Antiallergika oder insbesondere Antiinflammatorika, vorzugsweise in der Form von pharmazeutischen Präparaten. Die tägliche Dosis, die einem Warmblüter von etwa 70 kg verabreicht wird, beträgt von etwa 200 mg bis etwa 1200 mg.

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1: Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 7,5 g (21 mMol)

3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methylanilin und 3,0 g (21 mMol) Triäthylamin in 60 ml Methylenchlorid wird innerhalb von etwa 5 Minuten eine Lösung von 1,9 ml (21 mMol) Chloroxalsäuremethylester in 8 ml Methylenchlorid zugetropft. Man läßt 90 Minuten bei Raumtemperatur nachrühren, gießt das Reaktionsgemisch auf Eiswasser und trennt die organische Phase ab. Die Methylenchlorid-Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther ergibt den

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester vom Smp. 125–127°.

In analoger Weise erhält man ausgehend von 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-anilin

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäuremethylester vom Smp. 124–125°.

Das Ausgangsmaterial kann man z. B. folgendermaßen herstellen.

Eine Suspension von 5,1 g (33 mMol) 4-Methyl-3-nitro-phenol und 4,6 g (33 mMol) geglähten Kaliumcarbonates in 100 ml Äthylmethylketon wird mit einer Spatelspitze Kaliumjodid und 9,5 g (30 mMol) 4-(3-Brompropoxy)-2-hydroxy-3-propyl-acetophenon versetzt und 14 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Wasser gegossen und dreimal mit Äther extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Kristallisation des Rückstandes liefert das

3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-nitrobenzol vom Smp. 90–91°.

In analoger Weise erhält man ausgehend von m-Nitrophenol 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-nitrobenzol vom Smp. 71–72°.

Eine Lösung von 9,1 g (23,5 mMol) 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-nitrobenzol in 90 ml Tetrahydrofuran wird mit 1,0 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Man erhält so das

3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propylphenoxy)-propyloxy]-6-methyl-anilin mit dem Rf-Wert = 0,12 (Kieselgel/Methylenchlorid).

In analoger Weise erhält man ausgehend von 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-nitrobenzol

3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-anilin vom Smp. 76–77° (Äther/Petroläther).

Beispiel 2: Eine Suspension von 8,60 g (19,4 mMol)

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester in 60 ml Methanol und 20 ml Wasser wird mit 20 ml In-Natronlauge versetzt und 10 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Man erhält so das Natriumsalz der

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure vom Smp. 200–203°.

In analoger Weise kann das Natriumsalz der N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäure vom Smp. über 200° (Zers.) hergestellt werden.

Beispiel 3: Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 14,0 g (32 mMol)

3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methylanilin und 4,9 ml Triäthylamin in 140 ml Methylenchlorid wird innerhalb von etwa 5 Minuten eine Lösung von 3,2 ml Chloroxalsäuremethylester in 10 ml Methylenchlorid zugetropft und anschließend noch 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Kristallisation aus Essigester/Äther/Petroläther liefert den

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester vom Smp. 92–93°.

In analoger Weise erhält man:

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-methylphenyl}-oxaminsäuremethylester vom Smp. 108–110° (Essigester/Petroläther);

N-{3-[5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-pentyloxy]-phenyl}-oxaminsäuremethylester vom Smp. 108–109° (Methylenchlorid/Äther);

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-trifluormethyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester vom Smp. 109–110° (Äther/Petroläther);

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2,4,6-trichlor-phenyl}-oxaminsäuremethylester als Öl mit dem RF-Wert = 0,17 (Kieselgel/Methylenchlorid) und

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4,6-dimethyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester vom Smp. 111–112° (Essigester/Petroläther).

Die Ausgangsmaterialien können z. B. folgendermaßen hergestellt werden.

Eine Suspension von 9,8 g (42 mMol) 2-Brom-4-methyl-5-nitrophenol und 6,4 g (46,6 mMol) geglähtem Kaliumcarbonat in 100 ml

4-[3-(4-Brompropyloxy)-2-hydroxy-3-n-propyl-acetophenon versetzt und 7 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Wasser gegossen und dreimal mit Äther extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Kristallisation des Rückstandes liefert das 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propylphenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methylnitrobenzol vom Smp. 100–101° (Äther).

In analoger Weise erhält man:

3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-methylnitrobenzol vom Smp. 79–80° (Äther);

3-[5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-pentyloxy]-nitrobenzol vom Smp. 52–54°;

3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-trifluormethyl-nitrobenzol vom Smp. 112–113° (Äthanol);

3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2,4,6-trichlor-nitrobenzol vom Smp. 91–92° (Äther/Petroläther) und

3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4,6-dimethyl-nitrobenzol vom Smp. 89–91° (Äther/Petroläther).

Eine Lösung von 15,9 g (34,1 mMol) 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-nitrobenzol in 160 ml Tetrahydrofuran wird mit 3,0 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Man erhält so das

3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-anilin vom Smp. 108–109° (Äther/Petroläther).

In analoger Weise erhält man:

3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-methylanilin vom Smp. 99–100° (Äther/Petroläther);

3-[5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-pentyloxy]-anilin als Öl mit dem Rf-Wert = 0,44 (Kieselgel;

Methylenchlorid/Essigester = 10:1);

3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-trifluormethyl-anilin vom Smp. 107–108° (Methanol);

3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2,4,5-trichlor-anilin vom Smp. 57–58° und

3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4,6-dimethyl-anilin vom Smp. 72–73° (Äther/Petroläther).

Beispiel 4: Eine Suspension von 15,1 g (29 mMol)

N-[3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl]-oxaminsäuremethylester in 120 ml Methanol und 30,4 ml n-Natronlauge wird 90 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, in Aceton und verdünnter Natronlauge gelöst und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert, mit Aceton/Wasser gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält so die

N-[3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methylphenyl]-oxaminsäure vom Smp. 191–192°. 10,9 g

(21,5 mMol) dieses Produkts werden in 450 ml Isopropanol unter Rückfluß gelöst und dann mit einer Lösung von 3,20 g (21,5 mMol)

Triäthanolamin in 30 ml Isopropanol versetzt. Die Lösung wird abgekühlt und unter vermindertem Druck auf etwa ein Drittel

eingeeengt. Nach Zugabe von Äther beginnt die Kristallisation. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und mit Äther gewaschen.

Man erhält so das Triäthanolammoiumsalz der

N-[3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl]-oxaminsäure vom Smp. 85–86°.

In analoger Weise erhält man ausgehend von

N-[3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-methyl-phenyl]-oxaminsäuremethylester

N-[3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-methyl-phenyl]-oxaminsäure vom Smp. 146–148° (Toluol) und deren

Triäthanolammoiumsalz vom Smp. 114–115° sowie

ausgehend vom N-[3-[5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-pentyloxy]-phenyl]-oxaminsäuremethylester

N-[3-[5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-pentyloxy]-phenyl]-oxaminsäure vom Smp. 117–118° (Toluol) sowie deren

Triäthanolammoiumsalz.

ausgehend von

N-[3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-trifluormethyl-phenyl]-oxaminsäuremethylester

N-[3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-trifluormethyl-phenyl]-oxaminsäure vom Smp. 173–174° und

deren Triäthanolammoiumsalz vom Smp. 94–95°;

ausgehend vom N-[3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2,4,6-trichlor-phenyl]-oxaminsäuremethylester

N-[3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2,4,6-trichlorphenyl]-oxaminsäure vom Smp. 151–152°

(Äther/Petroläther) und deren Triäthanolammoiumsalz und

ausgehend vom N-[3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4,6-dimethyl-phenyl]-oxaminsäuremethylester

N-[3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4,6-dimethyl-phenyl]-oxaminsäure vom Smp. 197–198°

(Essigester/Petroläther) und deren Triäthanolammoiumsalz.

Beispiel 5: Eine Lösung von 8,45 g (50 mMol) 2-Methoxy-4-nitrophenol in 100 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 2,25 g (50 mMol)

55%iger Natriumhydrid-Suspension in Mineralöl versetzt. Anschließend wird auf 40° erwärmt und innerhalb von etwa 10 Minuten

eine Lösung von 15,7 g (50 mMol) 4-(3-Bromopropoxy)-2-hydroxy-3-n-propylacetophenon in 30 ml N,N-Dimethylformamid zugetropft

und anschließend noch 6 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck

eingeeengt, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser

gewaschen, vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird

an Kieselgel mit Methylenchlorid als Laufmittel chromatographiert. Kristallisation der dünnenschichtchromatographisch reinen

Fractionen ergibt das 4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propylphenoxy)-propyloxy]-3-methoxy-nitrobenzol vom Smp. 109–111°.

In analoger Weise erhält man:

4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-methylnitrobenzol vom Smp. 76–77°;

2-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-nitrobenzol vom Smp. 103–104° (Äther) und

4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-nitrobenzol vom Smp. 98–99° (Essigester/Äther/Petroläther).

Die Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe mit Wasserstoff und Raney-Nickel in Tetrahydrofuran wird analog der im Beispiel 1 beschriebenen Methode durchgeführt. Man erhält so aus den oben beschriebenen Nitro-Verbindungen:

4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-3-methoxyanilin vom Smp. 68–69° (Äther/Petroläther);

4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-methylanilin vom Smp. 81–82° (Äther/Petroläther);

2-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-anilin als Öl und

4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-anilin vom Smp. 76–77° (Essigester/Petroläther).

Die Umsetzung dieser Anilinverbindungen mit Chloroxalsäuremethylester und Triäthylamin in Methylenchlorid zu den

Oxaminsäureestern erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben. Man erhält so aus den oben beschriebenen Anilinen die folgenden

Verbindungen:

N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-3-methoxy-phenyl}-oxaminsäuremethylester vom Smp. 135–136° (Methylenchlorid/Äther);
N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-methylphenyl}-oxaminsäuremethylester vom Smp. 116–117° (Äther/Petroläther);
N-{2-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäuremethylester vom Smp. 110–111° (Essigester/Äther) und
N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäuremethylester vom Smp. 135–136° (Essigester/Äther/Petroläther).

Beispiel 6: Eine Lösung von 7,95 g (17,3 mMol)

N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-3-methoxy-phenyl}-oxaminsäuremethylester in 100 ml Methanol wird mit 18 ml einer n-Natronlauge versetzt und 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird anschließend in 200 ml 0,1n-Salzsäure gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank über Phosphorpentoxid getrocknet. Die so erhaltene

N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-3-methoxy-phenyl}-oxaminsäure vom Smp. 156–157° wird erneut in 100 ml Methanol heiß gelöst und mit einem Äquivalent Triäthanolamin in 10 ml Methanol versetzt. Nach Zugabe von 400 ml Äther setzt Kristallisation ein. Man erhält so das Triäthanolammoniumsalz der

N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-3-methoxy-phenyl}-oxaminsäure vom Smp. 125–127°.

In analoger Weise erhält man:

ausgehend von N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester

N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-methyl-phenyl}-oxaminsäure vom Smp. 164–165°

(Essigester/Petroläther) und deren Triäthanolammoniumsalz vom Smp. 103–104°;

ausgehend von N-{2-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäuremethylester

N-{2-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäure vom Smp. 164–165° (Essigester/Petroläther) und deren Triäthanolammoniumsalz;

ausgehend von N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäuremethylesteramid

N-{4-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäure vom Smp. 145–146° (Aceton/Äther/Petroläther) und deren Triäthanolammoniumsalz vom Smp. 111–112°.

Beispiel 7: Eine Lösung von 5,6 g (8,58 mMol)

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid in 150 ml Trifluoressigsäure und 15 ml Anisol wird 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, mit etwa 200 ml Äther sowie 300 ml Petroläther versetzt und die Kristalle abfiltriert. Das so erhaltene

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-1H-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 236–238° wird in 150 ml Tetrahydrofuran heiß gelöst und mit einem Äquivalent Triäthanolamin in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach Zugabe von Äther setzt Kristallisation ein. Man erhält so das Triäthanolammoniumsalz von

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-1H-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 63–65°.

In analoger Weise erhält man:

ausgehend von N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-1H-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 176–178°

(Essigester/Petroläther) und dessen Triäthanolammoniumsalz vom Smp. 118–119° (Aceton/Äther).

Die Ausgangsmaterialien erhält man beispielsweise wie folgt: Zu einer Suspension von 5,8 g (21,5 mMol)

Kalium-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxylat in 110 ml Benzol und 1,0 ml Pyridin gibt man bei 0–5° 1,84 ml (21,5 mMol)

Oxalylchlorid und läßt 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Benzol aufgenommen und erneut unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 80 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0–5° innerhalb von etwa 10 Minuten zu einer Lösung von 7,5 g (17,2 mMol)

3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-anilin (Beispiel 3) und 1,72 ml (21,5 mMol) Pyridin in 40 ml Methylenchlorid zugetropft. Anschließend wird 3 Stunden bei Raumtemperatur berührt. Das Reaktionsgemisch wird mit

Methylenchlorid verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther liefert das N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 146–147°.

In analoger Weise erhält man:

ausgehend von 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-anilin (Beispiel 3) und 1-(4-Methoxybenzyl)-tetrazolyl-5-carbonsäure-Kaliumsalz N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 141–142 (Äther/Petroläther).

Beispiel 8: Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 43,6 g (100 mmol) 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-anilin und 15,3 ml Triäthylamin in 400 ml Methylenchlorid wird innerhalb von etwa 5 Minuten eine Lösung von 12,3 ml Chloroxalsäureäthylester in 30 ml Methylenchlorid zugetropft und anschließend noch 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Kristallisation aus Essigester/Äther/Petroläther liefert den N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäureäthylester vom Smp. 100–102°.

Beispiel 9: Eine Suspension von 4,0 g (7,46 mmol)

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure-äthylester in 400 ml Äthanol werden mit 448 mg (7,5 mmol) Kaliumhydroxid versetzt und 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Man erhält so das Kaliumsalz der N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-3-oxaminsäure vom Smp. 117–119°.

In analoger Weise kann man auch das Natriumsalz der N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure vom Smp. 215° (Zers.) herstellen.

Beispiel 10: 4,06 g (8 mmol) N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure werden in 40 ml Aceton gelöst und mit einer Lösung von 840 mg (8 mmol) Diäthanolamin in 5 ml Aceton versetzt. Nach Zugabe von Äther beginnt die Kristallisation. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und mit Äther gewaschen. Man erhält so das Diäthanolamoniumsalz der N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure vom Smp. 101–103°.

In analoger Weise kann man auch das Tris-(hydroxymethyl)methyl-ammoniumsalz der N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-brom-6-ethyl-phenyl}-oxaminsäure vom Smp. 88–90° herstellen.

Beispiel 11: Eine Lösung von 7,05 g (12,06 mmol) N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-cyano-phenyl}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid in 150 ml Trifluoressigsäure und 15 ml Anisol wird 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, mit etwa 200 ml Äther sowie 300 ml Petroläther versetzt und die Kristalle abfiltriert. Das so erhaltene N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-cyano-phenyl}-1H-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 206–208° wird in 50 ml Aceton heiß gelöst und mit der berechneten Menge Triäthanolamin in 30 ml Aceton versetzt. Nach Zugabe von Äther setzt Kristallisation ein. Man erhält so das Triäthanolamoniumsalz von N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-cyano-phenyl}-1H-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 81° (Zersetzung).

Das Ausgangsmaterial kann man z. B. folgendermaßen herstellen:

Eine Suspension von 13,1 g (80 mmol) 2-Cyano-3-nitro-phenol und 13,8 g (100 mmol) geglähten Kaliumcarbonates in 100 ml Äthylmethylketon wird mit einer Spatelspitze Kaliumjodid und 31,5 g (100 mmol) 4-(3-Brompropoxy)-2-hydroxy-3-propyl-acetophenon versetzt und 20 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Wasser gegossen und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Kristallisation des Rückstandes aus Äther/Hexan liefert das 2-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-nitro-benzonitril vom Smp. 86–88°.

Zur Lösung von 10 g (25,1 mmol) 2-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-nitro-benzonitril und 10 g Cyclohexan in 500 ml Äthanol gibt man 2,5 g 10% Pd auf Kohle und erhitzt 30 Minuten zum Rückfluß. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit Äther versetzt und die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert. Man erhält 2-Amino-6-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-benzonitril vom Smp. 120–122°C.

Zu einer Suspension von 5,8 g (21,5 mmol) Kalium-{1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol}-5-carboxylat in 110 ml Benzol und 1,0 ml Pyridin gibt man bei 0–5° 1,84 ml (21,5 mmol) Oxalylchlorid und läßt 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Benzol aufgenommen und erneut unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 80 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0–5° innerhalb von etwa 10 Minuten zu einer Lösung von 6,3 g (17,2 mmol) 2-Amino-6-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-benzonitril und 1,72 ml (21,5 mmol) Pyridin in 40 ml Methylenchlorid zugetropft. Anschließend wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Methylenchlorid verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Äthylacetat/Hexan liefert das N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-cyano-phenyl}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 137–139°.

Beispiel 12: Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 7,0 g (17,8 mmol) 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-chlor-anilin und 22,2 g (21,4 mmol) Triäthylamin in 100 ml Methylenchlorid wird innerhalb von etwa 5 Minuten eine Lösung von 1,9 ml (21 mmol) Chloroxalsäuremethylester in 8 ml Methylenchlorid zugetropft. Man läßt 90 Minuten bei Raumtemperatur nachrühren, gießt das Reaktionsgemisch auf Eiswasser und trennt die organische Phase ab. Die Methylenchlorid-Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther ergibt den N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-chlor-oxaminsäuremethylester vom Smp. 101–102°.

In analoger Weise erhält man ausgehend von 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-methyl-anilin den N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-methyloxaminsäuremethylester vom Smp. 92–93°C, sowie ausgehend von 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-brom-anilin den N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-brom-oxaminsäuremethylester vom Smp. 100–101°.

Die Ausgangsmaterialien erhält man beispielsweise wie folgt:

Eine Suspension von 9,7 g (51 mmol) 2-Methyl-4-chlor-5-nitro-phenol und 10 g (72 mmol) geglähten Kaliumcarbonates in 50 ml Äthylmethylketon wird mit einer Spatelspitze Kaliumjodid und 30 g (95 mmol) 4-(3-Brompropoxy)-2-hydroxy-3-propyl-acetophenon versetzt und 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Wasser gegossen und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Hexan liefert das 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-chlor-nitrobenzol vom Smp. 113–115°C.

In analoger Weise erhält man ausgehend von 2-Chlor-4-methyl-5-nitro-phenol 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl)-propyloxy]-4-chlor-6-methyl-nitrobenzol vom Smp. 96–98°C, sowie ausgehend von 2-Methyl-4-brom-5-nitro-phenol 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl)-propyloxy]-4-methyl-6-brom-nitrobenzol vom Smp. 111–113°.

Eine Lösung von 19 g (45 mmol) 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-chlor-nitrobenzol in 200 ml Tetrahydrofuran wird mit 4,0 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Äther/Hexan umkristallisiert. Man erhält so das 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-chlor-anilin vom Smp. 81°C.

In analoger Weise erhält man ausgehend von 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-methyl-nitrobenzol das 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-methyl-anilin vom Smp. 119°C sowie ausgehend von 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-brom-nitrobenzol das 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-brom-anilin vom Smp. 97–99°C.

Beispiel 13: Eine Suspension von 6,1 g (12,8 mmol) N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-chlor-phenyl}-oxaminsäuremethylester in 200 ml Methanol und 14,1 ml n-Natronlauge wird 90 Minuten am Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, in heißem Wasser gelöst und nach Abkühlen mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Aceton umkristallisiert. Man erhält so die N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-chlor-phenyl}-oxaminsäure vom Smp. 183–184° (Zersetzung). Die Säure wird in 350 ml Aceton gelöst und mit einem Äquivalent Triethanolamin versetzt. Die Lösung wird unter verminder-

tem Druck auf etwa ein Drittel eingeeengt und mit Äther versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und mit Äther gewaschen. Man erhält so das Triäthanolammoniumsalz der N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-chlor-phenyl}-oxaminsäure vom Smp. 70° (Zersetzung).

In analoger Weise erhält man ausgehend von N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-methyl-phenyl}-oxaminsäuremethylester N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure vom Smp. 188–189°C und deren Triäthanolammoniumsalz vom Smp. 86–88°.

Beispiel 14: Eine Lösung von 7,2 g (11,9 mmol) N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-chlor-phenyl}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid in 150 ml Trifluoressigsäure und 15 ml Anisol wird 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, mit etwa 200 ml Äther sowie 300 ml Petroläther versetzt und die Kristalle abfiltriert. Das so erhaltene N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-chlor-phenyl}-1H-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 213–215° wird in 70 ml Aceton heiß gelöst und mit einem Äquivalent Triäthanolamin versetzt. Nach Zugabe von Äther setzt Kristallisation ein. Man erhält so das Triäthanolammoniumsalz vom Smp. 107–109°.

In analoger Weise erhält man ausgehend von N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-methyl-phenyl}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid das N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-methyl-phenyl}-1H-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 234–235° (Zersetzung) und dessen Triäthanolammoniumsalz vom Smp. 108–110°, sowie ausgehend von N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-brom-phenyl}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid das N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-brom-phenyl}-1H-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 212–214° und dessen Triäthanolammoniumsalz vom Smp. 129–130°.

Die Ausgangsmaterialien erhält man beispielsweise wie folgt: Zu einer Suspension von 6,3 g (23,2 mmol) Kalium-{1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol}-5-carboxylat in 70 ml Benzol und 1,0 ml Pyridin gibt man bei 0–5° 2,03 ml (23,2 mmol) Oxalylchlorid und läßt 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Benzol aufgenommen und erneut unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 80 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0–5° innerhalb von etwa 10 Minuten zu einer Lösung von 7,5 g (17,2 mmol) 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-chlor-anilin (Beispiel 12) und 1,87 ml (23,2 mmol) Pyridin in 40 ml Methylenchlorid zugetropft. Anschließend wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Methylenchlorid verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther liefert das N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-chlor-phenyl}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 132°.

In analoger Weise erhält man ausgehend von 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-methyl-anilin (Beispiel 12) das N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-chlor-6-methyl-phenyl}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 137–139°, sowie ausgehend von 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-brom-anilin (Beispiel 12) das N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methyl-6-brom-phenyl}-1-(4-methoxybenzyl)-tetrazol-5-carboxamid vom Smp. 122–123°.

Beispiel 15: In analoger Weise wie in Beispiel 8 und 9 beschrieben erhält man ausgehend von 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-cyano-anilin durch Umsetzung mit Chloroxal-säureäthylester den N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-cyano-phenyl}-oxaminsäureäthylester vom Smp. 158–159° und durch Hydrolyse derselben die N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-2-cyano-phenyl}-oxaminsäure in Form des Triäthanolammoniumsalzes vom Smp. 79–81°.

Beispiel 16: Zu einer auf –78°C gekühlten Lösung von 2,2 g N-{3-[3-(4-Acetyl-3-methoxy-2-n-propyl-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-oxaminsäureäthylester in 20 ml Methylenchlorid tropft man innerhalb von 5 Minuten 3,0 g Bortribromid hinzu. Dann wird 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unter Kühlung gibt man 5 ml Wasser zu, trennt die organische Phase ab und dampft unter vermindertem Druck ein. Nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äther erhält man den N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-oxaminsäuremethylester, die durch Hydrolyse zur freien Säure vom Smp. 159–160° charakterisiert werden kann.

Das Ausgangsmaterial kann man z. B. wie folgt herstellen:

Zu einer Lösung von 7,46 g 3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-nitrobenzol in 75 ml Dimethylformamid gibt man 5530 mg Natriumhydrid und erwärmt das Reaktionsgemisch auf 40°. Innert 15 Minuten werden 5,7 g Methylidoid zugetropft. Danach hält man die Reaktionsmischung noch 1 Stunde bei 40°C. Nach Abkühlen gießt man auf verdünnte Salzsäure und extrahiert mit Methylenchlorid und Umkristallisieren aus Äther/Hexan erhält man das 3-[3-(4-Acetyl-3-methoxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-nitrobenzol vom Smp. 52–57°.

Eine Lösung von 10 g 3-[3-(4-Acetyl-3-methoxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-nitrobenzol in 100 ml Tetrahydrofuran wird mit 2,0 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Nach Eindampfen des Filtrats unter vermindertem Druck erhält man das 3-[3-(4-Acetyl-3-methoxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-anilin als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von 9,2 g 3-[3-(4-Acetyl-3-methoxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-anilin und 4,3 ml Triäthanolamin in 90 ml Methylenchlorid tropft man innert 10 min die Lösung von 3,45 ml Chloroxalsäureäthylester in 10 ml Methylenchlorid. Nach 5stündigem Rühren bei Raumtemperatur gießt man auf Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Eindampfen der Extrakte und Umkristallisieren des Rückstandes aus Äther liefert den N-{3-[3-(4-Acetyl-3-methoxy-2-n-propyl-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-oxaminsäureäthylester vom Smp. 91–92°.

Beispiel 17: Eine Suspension von 2,3 g 2,4-Dihydroxy-3-n-propyl-acetophen und 1,6 g geglähten Kaliumcarbonates in 40 ml Äthylmethylketon wird mit einer Spatelspitze Kaliumiodid und 3,2 g N-{3-[3-Brom-propoxy]-phenyl}-oxaminsäuremethylester versetzt und 8 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Wasser gegossen und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Kristallisation des Rückstandes aus Äther liefert den N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-oxaminsäuremethylester vom Smp. 124–125°.

Das Ausgangsmaterial kann man z. B. wie folgt herstellen:

Zu einer Suspension von 29 g Kaliumcarbonat und 0,5 g Kaliumiodid in 170 ml Aceton gibt man 43 ml 1,3-Dibrompropan und erwärmt zum Rückfluß. Dann tropft man innert 2 Stunden eine Lösung von 19,4 g 3-Nitrophenol zu und erhitzt noch 15 Stunden am

Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird heiß filtriert und eingedampft. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Toluol erhält man das 3-(3-Brom-propoxy)-nitrobenzol als hellgelbes Öl.

Eine Lösung von 4 g 3-(3-Brompropoxy)-nitrobenzol in 40 ml Tetrahydrofuran wird mit 1 g Raney-Nickel versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Nach Eindampfen des Filtrats erhält man das 3-(3-Brompropoxy)-anilin als farbloses Öl.

Zu einer Lösung von 3,5 g 3-(3-Brompropoxy)-anilin und 1,3 ml Pyridin in 40 ml Methylenchlorid tropft man innert 10 Minuten die Lösung von 1,5 ml Oxalsäuremonomethylesterchlorid in 10 ml Methylenchlorid. Nach 2stündigem Rühren bei Raumtemperatur gießt man auf Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die vereinigten Extrakte werden eingedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid/Äthylacetat (10:1) an Kieselgel chromatographiert. Das Eluat wird eingedampft und der Rückstand aus Äther/Hexan kristallisiert. Man erhält den N-{3-[3-(3-Brom-propoxy)-phenyl]-oxaminsäuremethylester vom Smp. 90–91°.

Beispiel 18: Eine Suspension von 1,8 g N-(3-Hydroxyphenyl)-oxaminsäuremethylester und 1,38 g geglähtem Kaliumcarbonat in 20 ml Äthylmethylketon wird mit einer Spatelspitze Kaliumiodid und 3,15 g 4-(3-Brompropoxy)-2-hydroxy-3-propyl-acetophenon versetzt und 12 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf Wasser gegossen und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Kristallisation des Rückstandes aus Methylenchlorid/Äther liefert den N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propoxy]-phenyl}-oxaminsäuremethylester vom Smp. 124–125°.

Das Ausgangsmaterial erhält man z. B. wie folgt:

Zu einer Lösung von 2,5 g 3-Aminoanisol und 1,5 ml Pyridin in 40 ml Methylenchlorid tropft man innert 10 Minuten die Lösung von 1,9 ml Chloroxalsäuremethylester in 10 ml Methylenchlorid. Nach 3stündigem Rühren bei Raumtemperatur gießt man auf Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und aus Äther/Hexan kristallisiert. Man erhält den N-(3-Methoxy-phenyl)-oxaminsäuremethylester.

Zu einer auf –78°C gekühlten Lösung von 2 g N-(3-Methoxyphenyl)-oxalsäuremethylesteramid in 20 ml Methylenchlorid tropft man innert 5 Minuten 5 g Bortribromid. Man rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur, gibt unter Kühlung 5 ml Wasser zu und trennt die organische Phase ab. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen erhält man N-(3-Hydroxyphenyl)-oxaminsäuremethylester.

Beispiel 11–18: In analoger Weise wie in den Beispielen 1 bis 12 beschrieben erhält man ferner:

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure, Smp. 178–179°, und deren Triäthanolammoniumsalz;

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-n-propyl-phenoxy)-propyloxy]-phenyl}-oxaminsäure, Smp. 159–160°, und deren Triäthanolammoniumsalz;

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-methoxy-carbonyl-phenyl}-oxaminsäure und deren Triäthanolammoniumsalz vom Smp. 99–100 sowie

N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-propyloxy]-4-carboxy-phenyl}-oxaminsäure und deren Mono- und Dinatriumsalz.

Beispiel 20: Tabletten, enthaltend 25 mg Wirkstoff, z. B. Triäthanolammoniumsalz von N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure, können folgendermaßen hergestellt werden:

Bestandteile (für 1000 Tabletten):

Wirkstoff	25,0 g
Lactose	100,7 g
Weizstärke	7,5 g
Polyäthylenglykol 6000	5,0 g
Talkum	5,0 g
Magnesiumstearat	1,8 g
entmineralisiertes Wasser	q. s.

Herstellung: Sämtliche festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann wird der Wirkstoff, die Lactose, das Talkum, das Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 40 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyäthylenglykols in 100 ml Wasser hinzugegeben und das Gemisch, wenn nötig unter Hinzufügen von Wasser, granuliert. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 6 mm Durchmesser verpreßt.

In analoger Weise können auch Tabletten, enthaltend jeweils 25 mg einer anderen der in den Beispielen 1 bis 19 genannten Verbindungen der Formel I hergestellt werden, wobei Verbindungen, worin R₂ Carboxy oder 5-Tetrazolyl ist, in Form von Salzen mit Basen, z. B. als Natriumsalz oder Triäthanolammoniumsalz, oder in freier Form vorliegen können.

Beispiel 21: Kautabletten, enthaltend 30 mg Wirkstoff, z. B. Triäthanolammoniumsalz von N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure, können z. B. folgendermaßen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten):

Wirkstoff	30,0 g
Mannit	267,0 g
Lactose	179,5 g
Talkum	20,0 g
Glycin	12,5 g
Stearinsäure	10,0 g
Saccharin	1,0 g
5%ige Gelatinelösung	q. s.

Herstellung: Alle festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,25 mm Maschenweite getrieben. Der Mannit und die Lactose werden gemischt, unter Hinzufügen von Gelatinelösung granuliert, durch ein Sieb mit 2 mm Maschenweite getrieben, bei 50° getrocknet und nochmals durch ein Sieb mit 1,7 mm Maschenweite getrieben. Der Wirkstoff, das Glycin und das Saccharin werden sorgfältig vermischt, der Mannit, das Lactosegranulat, die Stearinsäure und das Talkum hinzugegeben, das Ganze gründlich vermischt und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 10 mm Durchmesser mit Bruchrille auf der Oberseite verpreßt.

In analoger Weise können auch Tabletten enthaltend jeweils 30 mg einer anderen der in den Beispielen 1 bis 19 genannten Verbindungen der Formel I hergestellt werden, wobei Verbindungen, worin R₂ Carboxy oder 5-Tetrazolyl ist, in freier Form oder in Form von Salzen mit Basen, z. B. als Natriumsalz oder Triäthanolammoniumsalz, vorliegen können.

Beispiel 22: Tabletten enthaltend 100 mg Wirkstoff, z. B. Triäthanolammoniumsalz von N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure, können folgendermaßen hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten):

Wirkstoff	100,0 g
Lactose	248,5 g
Maisstärke	17,5 g
Polyäthylenglykol 6000	5,0 g
Talkum	15,0 g
Magnesiumstearat	4,0 g
entmineralisiertes Wasser	q. s.

Herstellung: Die festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann werden Wirkstoff, Lactose, Talkum, Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke innig vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 65 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyäthylenglykols in 260 ml Wasser hinzugegeben. Der erhaltene Kleister wird zu den pulverförmigen Substanzen hinzugefügt. Das Ganze vermischt und granuliert, erforderlichenfalls unter Zugabe von Wasser. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 10 mm Durchmesser mit Bruchkerbe auf der Oberseite verpreßt.

In analoger Weise können auch Tabletten, enthaltend 100 mg einer anderen Verbindung der Formel I gemäß den Beispielen 1 bis 19 hergestellt werden, wobei Verbindungen, worin R₂ Carboxy oder 5-Tetrazolyl ist, in freier Form oder in Form von Salzen mit Basen, z. B. als Natriumsalz oder Triäthanolammoniumsalz, vorliegen können.

Beispiel 23: Eine treibmittelhaltige, feststoffaerosolbildende Inhalationssuspension enthaltend 0,1 Gew.-% N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure (Wirkstoff) kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:

Zusammensetzung:

Wirkstoff, mikronisiert	0,1 Gew.-%
„Sorbitantrioleate“	0,5 Gew.-%
Treibmittel A (Trichlortrifluoräthan)	4,4 Gew.-%
Treibmittel B (Gemisch aus 15 Teilen Dichlordifluormethan und 80 Teilen symm. Dichlortetrafluoräthan)	q. s.

Herstellung: Der Wirkstoff wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit Hilfe eines üblichen Homogenisators unter Zusatz des Sorbitantrioleats in dem Trichlortrifluoräthan suspendiert, die Suspension in einen Dosieraerosolbehälter abgefüllt, dieser verschlossen und unter Druck mit dem Dichlordifluormethan-Dichlortetrafluoräthan-Gemisch aufgefüllt.

In analoger Weise können auch Inhalationssuspensionen enthaltend eine andere Verbindung der Formel I gemäß den Beispielen 1 bis 19 hergestellt werden, wobei Verbindungen, worin R₂ Carboxy oder 5-Tetrazolyl ist, in freier Form oder in Form von Salzen mit Basen, z. B. als Natriumsalz oder Triäthanolammoniumsalz, vorliegen können.

Beispiel 24: Eine zur Inhalation geeignete, etwa 2%ige wäßrige Lösung eines Triäthanolammoniumsalzes von N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure als Wirkstoff kann z. B. in folgender Zusammensetzung hergestellt werden:

Zusammensetzung

Wirkstoff	2 000 mg
Stabilisator, z. B. Ethylendiamintetra- essigsäure-dinatriumsalz	10 mg
Konservierungsmittel, z. B. Benzalkoniumchlorid	10 mg
Wasser, frisch destilliert	ad 100 ml

Herstellung: Der Wirkstoff wird in frisch destilliertem Wasser gelöst. Dann wird der Stabilisator und das Konservierungsmittel hinzugegeben. Nach vollständiger Auflösung aller Komponenten wird die erhaltene Lösung auf 100 ml aufgefüllt, in Fläschchen abgefüllt und diese gasdicht verschlossen.

In analoger Weise können auch 2%ige Inhalationslösungen enthaltend einen anderen Wirkstoff eines der Beispiele 1 bis 19 hergestellt werden.

Beispiel 25: Zur Insufflation geeignete, etwa 25 mg Triäthanolammoniumsalz von N-{3-[3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-propyloxy]-6-methyl-phenyl}-oxaminsäure als Wirkstoff enthaltende Kapseln können z. B. in folgender Zusammensetzung hergestellt werden:

Zusammensetzung

Wirkstoff	25 g
Lactose, fein gemahlen	25 g

Herstellung: Der Wirkstoff und die Lactose werden innig vermischt. Das erhaltene Pulver wird sodann gesiebt und in Portionen zu je 50 mg in 1000 Gelatinekapseln abgefüllt.

In analoger Weise können auch Insufflationskapseln enthaltend jeweils einen Wirkstoff gemäß einem der Beispiele 1 bis 19 hergestellt werden.