

# **Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

②1 Gesuchsnummer: 1995/82

(73) Inhaber:  
The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)

② Anmeldungsdatum: 31.03.1982

⑩ Priorität(en): 09.04.1981 US 252536

(72) Erfinder:  
Kaplan, Lester Jay, Kalamazoo/MI (US)  
McMillan, Moses William, Portage/MI (US)  
Szmuszkovicz, Jacob, Kalamazoo/MI (US)

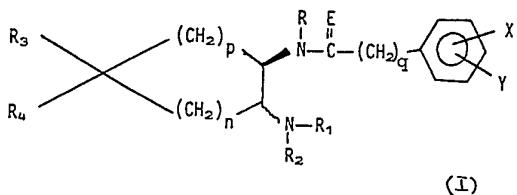
②4 Patent erteilt: 27.03.1986

(45) Patentschrift  
veröffentlicht: 27.03.1986

(74) Vertreter:  
E. Blum & Co., Zürich

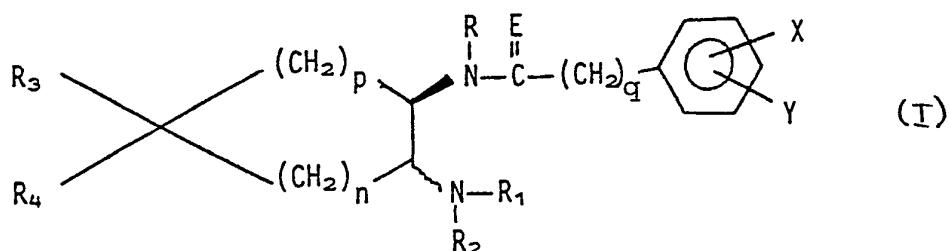
**⑤4) Substituierte Cycloalkan-Amide.**

57) N-[2-Amino(oxy- oder thio-Gruppe) substituierte cycloaliphatische]phenylacetamid- und -benzamid-Verbindungen der Formel I, in denen die oxy- oder thio-Gruppe-Substituenten am cycloaliphatischen Ringkohlenstoffatom an eines der beiden Stickstoff-tragenden Kohlenstoffatome des cycloaliphatischen Ringes angrenzen, z.B. cis- und trans-4-Brom-N-[3-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-N-methylbenzamid und trans-3,4-Dichlor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidinyl)-1,4-dioxaspiro-[4,5]dec-6-ylphenylacetamid, und Salze davon, haben eine brauchbare analgetische Aktivität und eine geringe Eignung für einen Missbrauch in Menschen und wertvollen Warmbluttieren. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die solche Verbindungen als Wirkstoff enthalten ebenfalls beschrieben.



## PATENTANSPRÜCHE

## 1. Eine Verbindung der Formel I



worin

R Wasserstoff oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet;

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander je Wasserstoff oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl;

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, Azetidinyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl;

R<sub>3</sub> Hydroxy, C<sub>1</sub>- bis C<sub>2</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkanoyloxy;

R<sub>4</sub> Wasserstoff; oder

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub>, zusammen = G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-G<sub>3</sub>-,  
-G<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-G<sub>3</sub>-,-G<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-G<sub>3</sub>-,  
-G<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-G<sub>3</sub>- = N~OH, und = N~OC  
(=O)CH<sub>3</sub> bedeuten, worin G Sauerstoff oder Schwefel ist;

X und Y unabhängig voneinander Wasserstoff, ein Halogenatom mit einer Atomnummer von 9-35, Trifluormethyl, Nitro, Methoxy, Hydroxy, Azido, C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl, Phenyl, Menthansulfonyl, Cyano, Amino, C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkanoxycarbonyl, C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkanoyloxy, C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkanoylamino bedeuten; und

p und n sind ganze Zahlen, ausgewählt aus den Zahlen 0, 2, 3 oder 4, so dass eines der Symbole p und n 0 und das andere 2, 3 oder 4 ist;

q 0 oder 1 ist; und

E ist Sauerstoff oder Schwefel; mit der Massgabe, dass, wenn R C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl ist,

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Pyrrolidinyl-Ring bilden, p 3 ist und n 0 ist, q 1 ist, die Reste X und Y Chlor in den 3- und 4-Stellungen sind, dann R<sub>3</sub> nicht Hydroxy, C<sub>1</sub>- bis C<sub>2</sub>-Alkoxy oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkanoyloxy sein kann; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. Eine Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl ist;

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen N-Pyrrolidinyl-Ring bilden;

R<sub>3</sub> Methoxy ist;

R<sub>4</sub> Wasserstoff ist;

X Wasserstoff ist;

Y ein Halogenatom mit einer Atomnummer von 9-35 ist;

p 3 ist;

n 0 ist;

q 0 ist;

E Sauerstoff ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

3. Eine Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl ist;

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen N-Pyrrolidinyl-Ring bilden; R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen einen Ethyldioxyketal-Ring vervollständigen;

X und Y je ein Halogenatom mit einer Atomnummer von 9-35 sind;

p 0 ist;

n 3 ist;

- q 1 ist;  
15 E Sauerstoff ist;  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.  
4. Eine Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl ist;  
R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> je C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl sind;  
20 R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammengenommen eine Ethyldioxyketalgruppe vervollständigen;  
X Wasserstoff ist;  
Y ein Halogenatom mit einer Atomnummer von 9-35 ist;  
p 0 ist;  
25 n 3 ist;  
q 0 ist;  
E Sauerstoff ist;  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.  
5. Eine Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  
30 R C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl ist,  
R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> je C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl sind;  
R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammengenommen eine Ethyldioxyketalgruppe bedeuten;  
35 X und Y je Halogenatome mit einer Atomnummer von 9-35 bedeuten;  
p 0 ist;  
n 3 ist;  
q 1 ist;  
40 E Sauerstoff ist;  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.  
6. Eine Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl ist;  
R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches  
45 sie gebunden sind, einen N-Pyrrolidinyl-Ring bilden;  
R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen einen Ethyldioxy-Ring vervollständigen;  
X ein Halogenatom mit einer Atomzahl von 9-35 in der 4-Stellung bedeutet;  
50 Y Wasserstoff ist;  
p 3 ist;  
n 0 ist;  
q 0 ist;  
E Sauerstoff ist;  
55 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.  
7. Eine Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl ist;  
R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen N-Pyrrolidinyl-Ring bilden;  
60 R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen eine Oxo-Funktion bedeuten;  
X ein Halogenatom mit einer Atomnummer von 9-35 in der 4-Stellung bedeutet;  
Y Wasserstoff ist;  
p 3 ist;  
65 n 0 ist;  
q 0 ist;  
E Sauerstoff ist;  
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

8. Eine Zusammensetzung, die in pharmazeutisch wirksamer Dosierungseinheitsform für die Schmerzbefreiung von Säugern und Menschen bestimmt ist, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterial enthält.

9. Eine Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung nach Anspruch 1 eine Verbindung nach Anspruch 3 ist.

10. Eine Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung nach Anspruch 1 eine Verbindung nach Anspruch 4 ist.

Diese Erfindung bezieht sich auf Verbindungen, wie sie in Anspruch 1 definiert sind, und die eine brauchbare analgetische Aktivität und eine geringe Eignung für einen Missbrauch haben, oder welche wertvoll sind als chemische Zwischenprodukte zur Herstellung von solchen brauchbaren Verbindungen. Zum Erfindungsgegenstand gehören auch pharmazeutische Zusammensetzungen, welche Verbindungen der Formel I als Wirkstoffen enthalten. Zusätzlich werden mögliche Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I beschrieben und Angaben zu deren Verwendung gemacht.

Szmuszkovicz beschreibt im US-Patent Nr. 4 145 435 einige cis- und trans-N-(2-Aminocycloaliphatische)-2-arylacetamid-Verbindungen, z.B. N-[2-(N',N'-Dimethylamino)-cyclohexyl]-N-methyl-2-(4-bromphenyl)-acetamid und trans-N-Methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-2-(3,4-dichlorphenyl)acetamid, welche eine potente analgetische Aktivität haben; darüber hinaus sind die bevorzugten unter diesen Verbindungen, was die Entstehung einer körperlichen Abhängigkeit anbelangt, deutlich weniger gefährlich als Morphin oder Methadon. Szmuszkovicz erwähnt in der US-PS 4 145 435 ebenfalls einige zum Stand der Technik gehörende Patente und Publikationen, welche hierin ebenfalls von Interesse sein können.

Szmuszkovicz offenbart im US-P Nr. 4 098 904 auch einige cis- und trans-N-(2-Aminocycloaliphatische) benzamid-Verbindungen, z.B. N-Methyl-N-[2-aminocycloaliphatische]-benzamid-Verbindungen, z.B. N-Methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)-cyclohexyl]-3,4-dichlorbenzamid, welche eine potente analgetische Aktivität haben, was sie brauchbar macht für die Schmerzlinderung in Warmblüttieren. Im US-P Nr. 4 098 904 werden ebenfalls zum Stand der Technik gehörende Patente und Publikationen erwähnt, welche hierin von Interesse sein können.

Lednicer beschreibt im US-P 4 212 878 einige N-[(1-Amino -4-(mono- oder di-Sauerstoff-Gruppe-substituierte)-cyclohexyl)methyl]phenyl-acetamid-Derivate, z.B. 2-(3,4-Dichlorphenyl)-N-[8-(1-pyrrolidinyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]-dec -8-yl]-methyl]acetamid, welche ebenfalls analgetische Arzneimittelleigenschaften mit geringeren körperlichen Abhängigkeits-Charakteristiken als Morphin oder Methadon haben. Dieses Patent von Lednicer bezieht sich auch auf das US-P Nr. 4 065 573 von Lednicer, worin einige 4-Amino -4-phenylcyclohexanon -ketal-Verbindungen, z.B. 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(dimethylamino)-cyclohexanon-ethylenketal und 4-(m-Hydroxyphenyl)-4-(n-butylmethylamino)cyclohexanon-ethylenketal, beschrieben sind, welche wertvoll sind für die Schmerzlinderung bei Tieren, und einige dieser Verbindungen zeigen eine narkotische antagonistische Aktivität.

Weitere Hinweise sind in den beigefügten Angaben zum Stand der Technik aufgeführt.

Einige Beachtung fanden auch die möglichen dysphorischen Nebeneffekte von einigen im Stand der Technik bekannten Verbindungen, wenn sie als analgetische Arzneimit-

tel verwendet werden. In der Fachwelt wird die Suche nach neuen und vorteilhafteren analgetischen Verbindungen fortgeführt.

Es ist ein Ziel dieser Erfindung, einige neue im Anspruch 1 definierte Verbindungen zur Verfügung zu stellen, welche brauchbar sind als analgetische Verbindungen oder als chemische Zwischenprodukte für die Herstellung von analgetischen Verbindungen.

Es ist ein weiteres Ziel dieser Erfindung, diese neuen Verbindungen des obigen Typus zur Verfügung zu stellen, welche brauchbare analgetische Eigenschaften haben und nur eine leichte bis mäßige körperliche Abhängigkeit zeigen, verglichen mit der hohen körperlichen Abhängigkeit von Morphin und Methadon, und hoffentlich auch mit geringeren Dysphorie verursachenden Eigenschaften, verglichen mit den im Stand der Technik bekannten analgetischen Verbindungen.

Weitere Ziele, Aspekte und Vorteile dieser Erfindung werden durch das Lesen der Beschreibung und der Ansprüche offensichtlich.

Kurz gesagt, stellt diese Erfindung einige neue 2-Amino-cycloaliphatische-phenylacetamid- und -benzamid-Verbindungen zur Verfügung, welche Oxy- oder Thio- oder Imino-Gruppen-Substituenten ( $R_3$ ,  $R_4$ ) an einem cycloaliphatischen Ring-Kohlenstoffatom tragen, die an die Stickstoff tragenden

Kohlenstoffatome dieses cycloaliphatischen Ringes angrenzen, z.B. cis- und trans -4- Brom-N-[3-methoxy -2- (1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-N-methylbenzimid und cis- und trans-3,4-Dichlor-N-methyl-N-[7-(pyrrolidinyl)-1,4-dioxaspiro[4,5] dec -6- yl]phenylacetamid, und Salze davon. Nach unseren Befunden haben diese Verbindungen einen brauchbaren therapeutischen (analgetischen) Bereich, und zeigen, was die Entstehung einer körperlichen Abhängigkeit betrifft, eine geringe Gefährlichkeit. Außerdem ist zu erwarten, dass die Verbindungen in reduziertem Masse dysphorisch wirken.

Diese Erfindung umfasst auch Verbindungen des obigen allgemeinen Typus, welche selbstanalgetische Aktivität aufweisen, aber welche wichtiger sind als chemische Zwischenprodukte für die Herstellung von vorteilhafteren analgetischen Arzneimittelverbindungen, welche hierin umfasst sind. Diese Erfindung umfasst ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese Verbindungen als eine aktive analgetische Komponente enthalten. Ein mögliches Verfahren zur Erzeugung von analgetischer Aktivität in einem Patienten, sei es Mensch oder Tier, beinhaltet die Verabfolgung einer dieser neuen Verbindungen in einer Menge, die wirksam und genügend ist, um die analgetische Aktivität zu verursachen, ungeachtet des Schmerzursprungs, z.B. traumatischer Schmerz, Schmerz in Knochen, durch Krebs ausgelöster

Schmerz, postoperativer Schmerz, homotoper Schmerz, menstrueller Schmerz, Kopfweh, und ähnliches. Diese Erfindung bezieht sich auch auf neue Verbindungen in zu verwendenden pharmazeutischen Dosierungseinheitsformen, von welchen erwartet wird, dass sie vorteilhafter sind für die Schmerzbefreiung in Haus- und Nutztieren und bei menschlichen Patienten, welche unter Schmerz leiden.

Genauer gesagt stellt diese Erfindung einige neue Verbindungen zur Verfügung, welche die in der untenstehenden Formel I angegebene chemische Struktur haben, worin p und n ganze Zahlen sind, unabhängig voneinander die ganzen Zahlen 0, 2, 3 und 4 bedeuten, so dass der resultierende cycloaliphatische Ring in der Formel I von 5 bis einschließlich 7 Ring-Kohlenstoffatome hat, und das Kohlenstoffatom, welches die Reste  $R_3$  und  $R_4$  trägt, grenzt an eines der beiden Stickstoff-tragenden Kohlenstoffatome dieses cycloaliphatischen Ringes an.

Im Detail sind die erfundungsgemäßen Verbindungen jene der Formel I

worin

R Wasserstoff oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl ist;

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander je Wasserstoff oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl; oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, Azetidinyl, Pyrrolidinyl oder Piperidinyl;

R<sub>3</sub> Hydroxy, C<sub>1</sub>- bis C<sub>2</sub>-Alkyloxy oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkanoyloxy;

R<sub>4</sub> Wasserstoff; oder

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen = G (oxo oder thioxo),

-G-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-G-, -G-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-G-,

-G-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-G-, -GCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>G-,

=N~OH, und =N~OC(=O)-CH<sub>3</sub> bedeuten, worin G

Sauerstoff oder Schwefel bedeutet;

X und Y unabhängig voneinander Wasserstoff, ein Halogenatom mit einer Atomnummer von 9–35, Trifluormethyl, Nitro, Methoxy, Hydroxy, Azido, C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl, Phenyl, Methansulfonyl, Cyano, Amino, C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkanoyloxy, C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-alkanyolamino bedeuten; und

p und n sind ganze Zahlen, ausgewählt aus den Zahlen 0, 2, 3 und 4, so dass einer der Indizes p und n immer 0 und der andere Indizes 2, 3 oder 4 ist,

q ist 0 oder 1;

E ist Sauerstoff oder Schwefel;

mit der Massgabe, dass, wenn R C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl ist,

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Pyrrolidinyl-Ring bilden, p 3 ist und n 0 ist, q 1 ist, X und Y Chlor in den 3- und 4-Stellungen sind, dann R<sub>3</sub> nicht Hydroxy, C<sub>1</sub> bis C<sub>2</sub>-Alkyloxy oder C<sub>1</sub> bis C<sub>3</sub>-Alkanoyloxy sein kann;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

Demgemäß sind diese Verbindungen so beschrieben, dass die Substituenten R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> an ein cycloaliphatisches Ring-Kohlenstoffatom gebunden sind, welches an das Ring-Kohlenstoffatom angrenzt, das den Amido-Stickstoff- oder Amino-Stickstoff-Teil der Verbindungen trägt.

Die Verbindungen der Formel I oder ihre Säureadditions-salze in ihrem kristallinen Zustand können manchmal aus ihren Reaktionsgemischen als Solvate isoliert werden, d.h. mit einer diskreten Menge an Lösungsmittel, z.B. Wasser, Ethylacetat, Methanol, und ähnliches, welches physikalisch assoziiert ist und so nicht die chemische Wesenheit per se angreift.

Ein Fachmann der organischen Chemie erkennt, dass die Kohlenstoffatome in den Stellungen 1 und 2 des cycloaliphatischen Rings der Struktur I, an welche die Stickstoffatome gebunden sind, asymmetrisch substituiert sind. Ebenso kann für gewisse Definitionen der Reste R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> das cycloaliphatische Ring-Kohlenstoffatom, an welches die Reste R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gebunden sind, asymmetrisch substituiert sein. Jedes dieser drei Kohlenstoffatome kann unabhängig eine R- oder S-Konfiguration besitzen und demgemäß kann eine Verbindung der Formel I 2<sup>3</sup>, d.h. 8, Stereoisomere haben, welche vier Enantiomerenpaaren entsprechen. Jedes Enantiomerenpaar kann ein racemisches Gemisch bilden. Siehe z.B. J.B. Henderickson, D.J. Cram, und G.S. Hammond, Organic Chemistry, dritte Ausgabe, McGraw-Hill Book Company, New York, N.Y., 1970, Seiten 198–230, speziell Seiten 207, 208, 213, 215. Von den vier Racematen haben zwei die Stickstoff-enthaltenen Gruppen in den Stellungen 1 und 2 der Struktur I in einer trans-Orientierung: Das heisst, die Gruppen sind auf gegenüberliegenden Seiten der Ebene des cycloaliphatischen Rings; solche Verbindungen werden in dieser Beschreibung allgemein als trans-Verbindungen bezeichnet, und diese Verbindungen umfassen beide möglichen Konfigurationen des dritten substituierten Ring-Kohlenstoffatoms, falls dieses asym-

metrisch substituiert ist. Die anderen beiden Racemate haben die Stickstoff-enthaltenden Gruppen in den Stellungen 1 und 2 der Struktur I in einer cis-Orientierung: Das heisst, die Gruppen sind auf der gleichen Seite des cycloaliphatischen Rings; solche Verbindungen werden in dieser Beschreibung allgemein als cis-Verbindungen bezeichnet, und umfassen beide möglichen Konfigurationen des dritten substituierten Ring-Kohlenstoffatoms, falls dieses asymmetrisch substituiert ist. Unter den Schutzbereich von Patentanspruch 1 fallen sowohl beliebige racemische Gemische als auch die reinen Enantiomeren. Diese Erfindung umfasst innerhalb ihres Bereiches alle enantiomeren und diastereomeren Formen der Verbindungen der Formel I in reiner Form oder als Gemische von Enantiomeren oder Diastereomeren. Wenn in den weiter unten folgenden Formelschemata A bis I ein spezielles Enantiomer oder Diastereomer oder ein Set von Enantiomeren oder Diastereomeren dargestellt wird, so wird damit nur beabsichtigt, die relative Stereochemie zu vermitteln. Falls es gewünscht ist, für eine Verbindung der Formel I die Konfiguration der anderen Asymmetriezentren bezüglich jener in Stellung 1 zu beschreiben, dann wird dies entsprechend der Chemical Abstracts Service Publikation, «Naming and Indexing of Chemical Substances for CHEMICAL ABSTRACTS during the Ninth Collective Period (1972–1976)», ein Separatordruck von Kapitel IV (Selection of Index Names for Chemical Substances) aus dem CHEMICAL ABSTRACTS Volume 76 Index Guide gemacht. Entsprechend wird die relative Stereochemie der drei asymmetrischen Kohlenstoffatome im cycloaliphatischen Ring der Verbindungen der Formel I angezeigt durch: (1) die willkürliche Bezeichnung von 1α für die Orientierung des Substituenten am (asymmetrischen) Kohlenstoffatom Nummer eins; (2) die Bezeichnung 2α oder 2β, wenn der Substituent am (asymmetrischen) Kohlenstoffatom Nummer zwei auf der gleichen oder auf der gegenüberliegenden Seite der Ebene des cycloaliphatischen Ringes ist, relativ zu genanntem C<sub>1</sub>-Substituenten; und (3) die Bezeichnung xα oder xβ, wenn der Substituent am (asymmetrischen) Kohlenstoffatom Nummer x auf der gleichen oder auf der gegenüberliegenden Seite der Ebene des cycloaliphatischen Ringes ist, relativ zu genanntem C<sub>1</sub>-Substituenten.

Zwei Isomere, welche sich nur in der Stereochemie an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom des cycloaliphatischen Ringes unterscheiden, werden hierin manchmal als Epimere bezeichnet.

In den Verbindungen der obigen Formel I sind die Halogenatome, welche Atomnummern haben von 9–35, Fluor, Chlor und Brom, der Ausdruck «C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl» bedeutet Methyl, Ethyl, n-Propyl und Isopropyl.

Die bevorzugteste Unterguppe dieser Verbindungen der Formel I sind jene Verbindungen, worin p 0 ist, n 2, 3 oder 4 ist, so dass der cycloaliphatische Ring 5-7 Ring-Kohlenstoffatome hat, q 0 oder 1 ist, und wenigstens einer der Reste X und Y ein Halogenatom mit einer Atomnummer von 9–35 in den 3- oder 4-Stellungen ist, oder worin beide Reste X und Y Halogenatome mit einer Atomnummer von 9–35 sind, wobei einer der Reste X und Y in der 3-Stellung und der andere Rest von X und Y in der 4-Stellung des Phenylringes ist; R Wasserstoff oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl ist; R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Azetidinyl-, Pyrrolidinyl- oder Piperidinyl-Ring bilden; und E Sauerstoff ist; G Sauerstoff ist; und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon. Beispiele von Verbindungen dieser Gruppe umfassen die cis- und trans-Isomeren von:

3,4-Difluor-N-methyl-N-[7-(1-azetidinyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-yl]phenylacetamid,  
4-Brom-N-[8-(1-piperidinyl)-1,5-dioxaspiro[5,5]undec-7-yl]benzamid,

3,4-Dibrom-N-ethyl-N-[8-(1-pyrrolidinyl)-3,3-dimethyl-1,5-dioxaspiro[5,6]dodec-7-yl]phenylacetamid,  
 3-Brom-N-(n-propyl)N-[7-(1-pyrrolidinyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-yl]benzamid,  
 3,4-Dichlor-N-methyl-N-[7-(1-azetidinyl)-1,4-dioxaspiro[4,6]undec-6-yl]phenylacetamid,  
 4-Brom-N-[7-(1-pyrrolidinyl)-1,4-dioxaspiro[4,4]non-6-yl]benzamid,  
 3,4-Difluor-N-[6-methoxy-2-(1-piperidinyl)cyclohexyl]-N-methyl-benzamid,  
 und die pharmakologisch annehmbaren Salze davon.

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen vom Typus der Formel I sind jene, worin p 0 ist, n 2, 3 oder 4 ist, so dass der cycloaliphatische Ring 5-7 Ring-Kohlenstoffatome hat, q 0 oder 1 ist, und wenigstens einer der Reste X und Y ein Halogenatom mit einer Atomnummer von 9-35 in den 3- oder 4-Stellungen ist, oder worin beide Reste X und Y Halogenatome mit einer Atomnummer von 9-35 sind, wobei einer der Reste X und Y in der 3-Stellung und der andere Rest von X und Y in der 4-Stellung des Phenylringes ist, R Wasserstoff oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl ist; R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> je Wasserstoff oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl sind; E Sauerstoff ist; und G Sauerstoff ist; und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon. Beispiele von solchen Verbindungen umfassen:

3,4-Difluor-N-[8-(diethylamino)-1,5-dioxaspiro[4,6]undec-7-yl]phenylacetamid,  
 4-Brom-N-methyl-N-[7-(di-n-propyl)amino]-1,4-dioxaspiro[5,5]undec-6-yl]benzamid,  
 N-[6-Acetyl-2-(dimethylamino)cyclohexyl]-3,4-dichlor-N-(n-propyl)phenylacetamid,  
 (2-Amino-6-propionyloxycyclohexyl)4-fluorbenzamid, und ihre pharmakologisch annehmbaren Salze.

Eine weitere bevorzugte Untergruppe der Verbindungen der Formel I sind Verbindungen, worin p 2, 3 oder 4 ist, n 0 ist, so dass der Oxy- oder Thio-Gruppe-Substituent am cycloaliphatischen Ring-Kohlenstoffatom ist, welches an das Kohlenstoffatom angrenzt, das den basischen Aminostickstoff trägt. Beispiele von solchen Verbindungen umfassen:

N-Ethyl-4-fluor-N-[2-(1-piperidinyl)-3-(propionyloxy)cyclohexyl]-benzamid,  
 3,4-Dibrom-N-propyl-N-[6-(1-pyrrolidinyl)-1,4-dioxaspiro[4,6]undec-7-yl]phenylacetamid,  
 3,4-Dichlor-N-[7-(dimethylamino)-1,5-dioxaspiro[5,6]dodec-8-yl]benzamid,  
 4-Brom-N-[3-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl)cycloheptyl]-N-methylbenzamid, und die pharmakologisch annehmbaren Salze davon.

Im allgemeinen können die neuen Verbindungen der Formel I hergestellt werden durch Umsetzung des ausgewählten 1,2-cycloaliphatischen Diamins der Formel II, worin p, n, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> weiter oben definiert sind, mit einer geeigneten Acyl-Quelle, wie etwa: (1) das geeignete Aracylimidazol der Formel III, worin q, E, X und Y weiter oben definiert sind; (2) ein Acylhalogenid der Formel IV, worin M Chlorid oder Bromid bedeutet, und q, E, X und Y weiter oben definiert sind, in der Gegenwart eines Säureakzeptors (acid scavenger), wie etwa Triethylamin; oder (3) die Carbonsäure der Formel V, worin q, E, X und Y weiter oben definiert sind, in der Gegenwart eines Kondensationsmittels, in einem organischen Lösungsmittel für die Reaktanten, vorzugsweise in einem etherischen Lösungsmittel, wie etwa Diethylether, oder in einem cyclischen etherischen Lösungsmittel, wie etwa Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan, oder ähnliches, bis die erfundungsgemäße Verbindung hergestellt ist. Carbodiimide, wie etwa Dicyclohexylcarbodiimid oder Diisopropylcarbodiimid, können als Kondensationsmittel verwendet werden.

Die Reaktanden der Formeln II und III oder II und IV oder II und V können im wesentlichen in äquimolaren Antei-

len vermischt werden, um die Bildung des gewünschten Produktes der Formel I zu bewirken; doch in Fällen, in denen die nicht beteiligten (non-pertinent) Amino-Stickstoffatome gegenüber der Reaktion geschützt sind, falls einer der Reaktanten der Formeln II, III, IV und V teurer ist als der andere, ist es manchmal bevorzugt, einen stöchiometrischen Überschuss des weniger teuren Reaktanden zu verwenden, um sicherzustellen, dass im wesentlichen alles des teureren Reaktanden in der Reaktion umgesetzt wird. Die Reaktion läuft für die meisten Kombinationen an Reaktanten bei Raumtemperatur ab. Aber für einige Kombinationen an Reaktanden können Variationen von den anfänglichen bis zu den schlussendlichen Reaktionsbedingungen zwischen einer Temperatur von -25 °C und Rückflusstemperatur des Gemisches variieren, in Abhängigkeit von der Reaktivität der Reaktanden, der gewünschten Reaktionszeit, dem verwendeten Lösungsmittel, den molaren Anteilen, und ähnlichen Faktoren, die dem Chemiker wichtig scheinen, welcher dieses Verfahren durchführt.

Wenn die neue erfundungsgemäße Verbindung der Formel I eine solche ist, worin einer oder beide Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoff bedeuten, dann müssen die Amino-Wasserstoffatome in den R<sub>1</sub>- und/oder R<sub>2</sub>-Stellungen zuerst mittels bekannten Verfahren geschützt werden, wonach der N-geschützte Diamin-Reaktand der Formel IIa, worin R, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, n und p weiter oben bei der Formel II definiert sind, und jeder Teil «-H-Q» angibt, dass ein Amino-Wasserstoff geschützt worden ist, mit dem ausgewählten Aracyl-Imidazol der Formel III, oder mit dem Acylhalogenid der Formel IV, oder mit der Carbonsäure der Formel V in der Gegenwart eines Kondensationsmittels umgesetzt wird, um das N-[2-(N-geschützte-Amino)-Oxy- oder Thio-Gruppe-substituierte cycloaliphatische]-benzamid oder -phenylacetamid zu bilden, welches anschliessend behandelt wird, um die N-Schutzgruppe zu entfernen, unter Zurücklassung des gewünschten N-[2-(Amino)-oxy- oder Thio-Gruppe-substituierten-cycloaliphatischen] benzamides oder -phenylacetamides als Produkt.

Verfahren zur Herstellung der Aracyl-imidazole der Formel III und der Acylhalogenid-Reaktanden der Formel IV, welche zur Bildung der erfundungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, sind im Stand der Technik bekannt. Siehe z.B. R.B. Wagner und H.D. Zook, SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY, 1953, John Wiley and Sons, Kapitel 17, Seite 546 und folgende. Das Aracyl-imidazol kann in situ hergestellt werden durch Umsetzung von Carboonyldiimidazol mit der Säure der Formel V in einem organischen Lösungsmittel. Die Carbonsäuren der Formel V sind entweder im Stand der Technik bekannt oder werden mittels bekannten Verfahren hergestellt.

Säureadditionssalze können hergestellt werden durch Umsetzung einer freien Base der Formel I mit einer stöchiometrischen Menge einer Säure, wie etwa Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Benzoësäure, Salicylsäure, Pamosäure, Cyclohexansulfamsäure, Methansulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, und ähnliches. Die Reaktion kann in einem wässrigen oder organischen flüssigen Lösungsmittel oder einem nicht-wässrigen Medium, wie etwa Diethylether, Ethylacetat, und ähnliches, durchgeführt werden. Nicht-wässrige Medien sind bevorzugt. Falls es gewünscht ist, optisch aufgetrennte Produkte in kristalliner Form zu erhalten, kann es bequemer sein, Salze, wie etwa Maleate, Zitate oder Pamoate, zu bilden als die anorganischen Säureadditionssalze, wie etwa die Hydrochloride. Obwohl Oxalsäure und andere äquivalente Säuren verwendet werden können zur Herstellung des Amino-

amidproduktes in einer leichter handzuhabenden festen Form, z.B. bei Isolationsverfahren in einer Herstellungsanlage, ist es nicht bevorzugt, diese als pharmazeutisch annehmbare Salzform des Amino-amidproduktes zu verwenden.

Verfahren zur Herstellung der durch Oxy-Gruppen substituierten Diamine der Formel II, welche brauchbar sind für die Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen, werden in den Formelschemata A bis I über chemische Reaktionen zusammengefasst.

In diesen Formelschemata sind die Symbole R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub>, n, p, q, E, X und Y weiter oben definiert;

A bedeutet  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ , oder  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ;

R<sub>5</sub> bedeutet C<sub>1</sub> bis C<sub>2</sub>-Alkyl;

R<sub>8</sub> bedeutet Wasserstoff oder C<sub>1</sub> bis C<sub>3</sub>-Alkyl;

R<sub>9</sub> bedeutet C<sub>1</sub> bis C<sub>2</sub>-Alkyl; und

r bedeutet 2, 3 oder 4.

Die Produkte dieser Reaktionen können mittels herkömmlichen Mitteln isoliert und gereinigt werden. In einigen von diesen Formeln, bei denen Wellenlinien verwendet werden, kann die mit einer Wellenlinie dargestellte Bindung (~) zwischen einem Sauerstoffatom und einem Kohlenstoffatom im Cycloalkyrring entweder eine Bindung mit einer festen Linie (—) (oberhalb der Ebene des Ringes) oder eine Bindung mit einer gestrichelten Linie (---) (unterhalb der Ebene des Ringes) darstellen, und so kann jede dieser Formeln ein Gemisch der beiden Sauerstoffgruppen-Epimeren oder das eine oder andere einzelne Epimer mit unspezifizierter Stereochemie darstellen.

In diesen Formelschemata bedeutet die Gruppe R<sub>10</sub> den Rest R oder eine geeignete Stickstoffschatzgruppe; der Rest R<sub>11</sub> bedeutet die Gruppe R<sub>1</sub> oder eine geeignete Stickstoffschatzgruppe; die Gruppe R<sub>12</sub> bedeutet den Rest R<sub>2</sub> oder eine geeignete Stickstoffschatzgruppe; R<sub>7</sub> bedeutet Wasserstoff oder eine geeignete Stickstoffschatzgruppe. Beispiele von geeigneten Stickstoffschatzgruppen sind:

(1) Benzyl ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$ );

(2) Triphenylmethyl (Trityl,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$ );

(3) para-Toluolsulfonyl ( $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2-$ ); und

(4) Trialkylsilyl, zum Beispiel Trimethylsilyl ( $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$ ) oder tertär-Butyldimethylsilyl ( $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}-(\text{CH}_3)_2-$ ), und ähnliches.

Die Einführung und die Entfernung von solchen Stickstoffschatzgruppen sind im Stand der Technik der Organischen Chemie gut bekannt: Siehe z.B.

(1) J.F.W. McOmie, Advances in Organic Chemistry, Band 3, Seiten 191–281 (1963);

(2) R.A. Boissonas, Advances in Organic Chemistry, Band 3, Seiten 159–190 (1963);

(3) «Protective Groups in Organic Chemistry», J.F.W. McOmie, ed., Plenum Press, New York, 1973, Seite 74.

Die Amine der Formeln HNR<sub>10</sub>R<sub>7</sub> und HNR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> sind entweder im Stand der Technik bekannt oder werden mittels Standard-Verfahren hergestellt.

Unter gewissen Umständen ist es notwendig, zwei verschiedene Stickstoffatome mit verschiedenen Schutzgruppen zu schützen, so dass eine solche Schutzgruppe selektiv entfernt werden kann, währenddem die zweite Schutzgruppe erhalten bleibt. Zum Beispiel können die Trityl- und Benzyl-Schutzgruppen in dieser Art verwendet werden, wobei die Tritylgruppe in der Gegenwart der Benzylgruppe unter sauren Bedingungen entfernt wird.

Der Bedarf an Schutzgruppen in den Formelschemata A bis I wird allgemein von einem Fachmann der organischen chemischen Synthese verstanden, und die Verwendung, falls erforderlich, einer geeigneten Schutzgruppe oder von geeigneten Schutzgruppen wird in diesen Formelschemata durch die Verwendung der Symbole R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> und R<sub>7</sub> angegeben;

die Entfernung einer Schutzgruppe wird angedeutet, wenn die Symbole R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> oder R<sub>7</sub> in einer nachfolgenden Formel durch die Symbole R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> oder H ersetzt werden; wobei die N-geschützten Verbindungen, falls gewünscht, mittels bekannten Verfahren entschützt werden können.

In Formelschema A wird ein bevorzugtes allgemeines Verfahren dargestellt für die Herstellung von einigen cycloaliphatischen Diamin-Ausgangsmaterialien via eine Silylgeschützte Hydroxygruppe an einem Ring-Kohlenstoffatom, welches an eines der Ring-Kohlenstoffatome angrenzt, welche das Amido-Stickstoffatom oder das Amino-Stickstoffatom tragen werden.

Die 2-Cycloalken-1-ol-Ausgangsmaterialien sind im Stand der Technik gut bekannt. Das Verfahren beginnt mit der Oxidation des gewünschten, ausgewählten C<sub>5</sub> bis C<sub>7</sub>-2-Cycloalken-1-ols der Formel XI mit einer geeigneten organischen Persäure, wie etwa m-Chlorperbenzoësäure, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie etwa Chloroform,

vorzugsweise unter Kühlen auf eine Temperatur von 0 °C oder tiefer, um den Epoxy-cycloalkanol der Formel XII herzustellen, welcher als ein Gemisch von zwei Epimeren anfällt, dargestellt durch die Wellenlinie als chemische Bindung zwischen der Hydroxylgruppe und dem Cycloalkyrring. Falls gewünscht können bekannte Verfahren verwendet werden, um das Epoxy-cycloalkanol-Epimer, welches die Epoxid- und Hydroxyl-Funktionen auf der gleichen Seite des cycloaliphatischen Ringes hat, vom Epimer, welches die Epoxid- und Hydroxyl-Funktionen auf gegenüberliegenden Seiten der

Ebene des cycloaliphatischen Ringes hat, abzutrennen. Die Erfinder haben beobachtet, dass bei dieser Epoxidierungs-Silylierungssequenz das Epimer (Isomer), welches die Epoxid- und Hydroxyl-Funktion auf der gleichen Seite des cycloaliphatischen Ringes hat, das überwiegendere Epimer bei diesem intermediären Produkt ist. Der Epoxy-cycloalkanol der Formel XII kann in diesem Verfahren entweder als ein Gemisch oder nach dem Auftrennen der Epimeren verwendet werden, um vorwiegend spezifische isomere Zwischenprodukte zu erhalten.

Die Unterwerfung der Epoxy-cycloalkanol-Verbindungen der Formel XII unter geeignete Silylierungsbedingungen, wie etwa tert-Butyldimethyl-silylchlorid, oder eine äquivalente Schutzgruppe, in der Gegenwart von Imidazol in Dimethylformamid (DMF) bei einer Temperatur von etwa 0 °C, ergibt die Silyloxy-epoxy-cycloalkan-Verbindung der Formel XIII. Alternativ hierzu kann man auch das C<sub>5</sub> bis C<sub>7</sub>-2-Cycloalken-1-ol-Ausgangsmaterial der Formel XI vor der weiter oben beschriebenen Epoxidierung silylieren; die Doppelbindung dieser silylierten 2-Cycloalken-1-ol-Verbindung der

Formel XIV kann anschliessend epoxidiert werden, um das Silyloxy-epoxy-cycloalkan der Formel XIII als ein Gemisch von zwei Epoxid-Epimeren herzustellen. Die Erfinder haben beobachtet, dass mit dieser Silylierungs-Epoxidierungs-Sequenz das Epimer, welches die Epoxid- und die Silylgeschützte Hydroxyl-Funktionen auf gegenüberliegenden Seiten der Ebene des cycloaliphatischen Ringes hat, das überwiegendere der beiden Produktisomeren ist. Das heisst, durch Umkehren der Sequenz der Reaktionen kann das als Nebenprodukt anfallende Isomer aus der zuerst beschriebenen Epoxidierungs-Silylierungs-Sequenz das Hauptprodukt der Silylierungs-Epoxidierungs-Sequenz werden.

Die Reaktion des Silyloxy-epoxy-cycloalkans der Formel XIII mit einem ausgewählten Amin der Formel HNR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, wobei dieses Amin im Überschuss verwendet werden kann und dabei sowohl als Reaktant als auch als Reaktionsmedium dient, gegebenenfalls in der Gegenwart von Wasser, und bei erhöhter Temperatur, um die Reaktion zu begünstigen, öffnet den Epoxid-Ring und plaziert das Amin an ein Koh-

lenstoffatom, welches an das Kohlenstoffatom angrenzt, das die resultierende Hydroxylgruppe trägt, um die Silyloxy-amino-alkohol-Verbindung der Formel XVII zu ergeben. Alternativ hierzu kann die silylierte Epoxyverbindung mit dem ausgewählten Amin der Formel  $\text{HNR}_{11}\text{R}_{12}$  in der Gegenwart von Aluminiumoxid in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie etwa Diethylether, bei Raumtemperatur umgesetzt werden, um den Silyloxyamino-alkohol der Formel XVII zu erhalten. Die Reaktion des Silyloxy-amino-alkohols der Formel XVII mit Methansulfonylchlorid in der Gegenwart eines geeigneten Säureakzeptors, wie etwa Triethylamin, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie etwa Methylenechlorid oder Chloroform, vorzugsweise unter Kühlen auf eine Temperatur von ungefähr  $0^{\circ}\text{C}$ , ergibt ein Methansulfonatester-Zwischenprodukt. Die anschliessende Behandlung dieses Methansulfonatester-Reaktionsgemisches mit einem Überschuss an einem Amin der Formel  $\text{HNR}_{11}\text{R}_7$ , gegebenenfalls in der Gegenwart von Wasser, resultiert darin, dass die Methansulfonylesterguppe durch eine Amingruppe ersetzt wird, und das Silyloxy-cycloaliphatische Diamin der Formel XVIII gebildet wird.

Alternativ hierzu wird das Silyloxy-epoxy-cycloalkan der Formel XIII mit einem Amin der Formel  $\text{HNR}_{10}\text{R}_7$  umgesetzt, welches im Überschuss verwendet werden kann und sowohl als Reaktant als auch als Reaktionsmedium dient, gegebenenfalls in der Gegenwart von Wasser bei erhöhten Temperaturen, z.B. Rückflusstemperatur des Gemisches, wobei die Umsetzung während einer genügend langen Zeitspanne erfolgt, um den Silyloxy-amino-alkohol der Formel XV zu bilden. Anschliessend folgt die Reaktion des Silyloxy-amino-alkohols der Formel XV mit Methansulfonylchlorid, wie es weiter oben beschrieben ist, um den Methansulfonatester zu bilden, gefolgt von der Umsetzung dieses Esterzwischenproduktes mit dem gewünschten Amin der Formel  $\text{HNR}_{11}\text{R}_{12}$ , um ein Silyloxy-cycloaliphatisches-diamin der Struktur XVI zu ergeben.

In Formelschema B wird ein bevorzugtes Verfahren für die Acylierung-0-Schutzgruppenentfernung der Silyloxy-cycloaliphatischen-diamine der Formeln XVI und XVIII aus dem Formelschema A gezeigt. Die Hydroxylgruppe der resultierenden erfundungsgemässen Hydroxy-2-amino-benzamid- oder -phenylacetamid-Verbindungen kann so mittels bevorzugten Verfahren verestert oder verethert werden, um weitere erfundungsgemässen Verbindungen der Formeln XXIII und XXIV zu bilden.

Die Silyloxy-cycloaliphatischen-diamine der Formel XVI und XVIII aus Formelschema A können beide durch eine einzige allgemeine Formel XXI dargestellt werden (siehe Formelschema B). Die ausgewählte Silyloxy-cycloaliphatische-diamin-Verbindung der Formel XXI wird mit einer geeigneten Acyl-Quelle zur Reaktion gebracht, wie es weiter oben angegeben ist, gefolgt von der Behandlung des Reaktionsgemisches mit einer Mineralsäure in einem geeigneten Lösungsmittel, wie etwa Ethanol, um die Silylgruppe zu entfernen und um den gewünschten erfundungsgemässen Phenylacetamid- oder -benzamid-alkohol der Formel XXII zu bilden.

Das angrenzend Hydroxy-substituierte 2-Amino-cycloaliphatische-phenylacetamid oder -benzamid der Formel XXII wird anschliessend mit einem geeigneten Säurechlorid, z.B. Acetylchlorid oder Propionylchlorid, oder mit einem Säure-anhydrid oder mit einem gemischten Anhydrid in der Gegenwart einer Base, wie etwa Pyridin, gegebenenfalls bei erhöhten Temperaturen zur Sicherstellung einer vollständigen Reaktion, umgesetzt, um die Ester-Verbindung der Formel XXIII zu bilden. Die Reaktion des angrenzend Hydroxyl-substituierten 2-Amino-cycloaliphatischen-phenylacetamides oder -benzamides der Formel XXII mit einer geeigneten Base,

z.B. Natriumhydrid, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie etwa DMF, gefolgt von der Hinzugabe eines  $\text{C}_1$  bis  $\text{C}_3$ -Alkylhalogenides der Formel  $\text{R}_5\text{-Z}$ , worin  $\text{R}_5\text{C}_1$  bis  $\text{C}_3\text{-Alkyl}$  bedeutet, und  $\text{Z}$  Chlor, Brom oder Jod bedeutet, zum Gemisch ergibt die Alkylether-Verbindung der Formel XXIV.

In einem nicht bevorzugten Verfahren für die Herstellung von erfundungsgemässen Ketalen wird das Hydroxyamino-amid der Formel XXII mit dem Jones-Reagenz (Chromsäure in Schwefelsäure und Wasser) im Lösungsmittel Aceton oxidiert, um das entsprechende Keton herzustellen, welches in ein erfundungsgemässes Ketal übergeführt wird mittels der Umsetzung mit einem geeigneten Glycol, und zwar unter Verwendung von Standardmethoden.

In Formelschema C wird ein bevorzugtes allgemeines Verfahren für die Herstellung der angrenzend Ketalgruppensubstituierten cycloaliphatischen trans-Diamin-Ausgangsmaterialien via ausgewählte cycloaliphatische Epoxyketale gezeigt. Die so erhaltenen cycloaliphatischen trans-Diaminketale können anschliessend mit der gewünschten Acylgruppe acyliert werden, wie es weiter oben beschrieben ist, um das gewünschte trans-Phenylacetamid oder -benzamid herzustellen, welches eine Ketalgruppe an einem cycloaliphatischen Ring-Kohlenstoffatom hat, das an ein Ring-Kohlenstoffatom angrenzt, welches den Amido-Stickstoff oder den Amino-Stickstoff trägt.

Die cycloaliphatischen Epoxyketal-Ausgangsmaterialien, welche die Ketalgruppe am Ring-Kohlenstoffatom haben, das an ein Cycloalkyl-Ring-Kohlenstoffatom angrenzt, welches die Epoxyfunktion trägt, können mittels im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt werden, wie es etwa beschrieben ist in Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol. 20, No. 7, Seiten 930–934, worin die Herstellung des Epoxy-cyclohexanketals 7-Oxabicyclo [4,1,0] heptan-2-on-ethylenketal beschrieben wird, und diese Referenz bezieht sich auch auf Journal of Organic Chemistry, Vol. 30, No. 7, July 1965, Seiten 2109–2120, worin ein allgemeines Verfahren zur Herstellung einer Vielzahl von Cycloalkenonketalen beschrieben wird, und auf Journal of Medicinal Chemistry, 1972, Vol. 15, No. 2, Seiten 171–177, worin inter alia die Herstellung eines angrenzenden Epoxycyclopentanketals, nämlich 6-Oxabi-cyclo [3,1,0]hexan-2-on-ethylenketal, beschrieben wird. Die verschiedenen erfundungsgemässen Ketale können hergestellt werden durch Ersatz von Ethylenglycol durch 1,3-Propylenglycol, 2-Methyl-1,3-propylenglycol oder 2,2-Dimethyl-1,3-propylenglycol im Herstellungsverfahren.

Das im Formelschema C aufgezeigte Verfahren beginnt mit der Umsetzung des ausgewählten Epoxycycloalkanonektales der Formel XXXI mit dem gewünschten Amin der Formel  $\text{HNR}_{11}\text{R}_{12}$ , wie es weiter oben beschrieben ist, um das trans-2-Aminocycloalkanol-ketal der Formel XXXII herzustellen, dieses Cycloalkanolketal wird anschliessend mit Methansulfonylchlorid umgesetzt, wie es weiter oben beschrieben ist, um das Sulfonatester-Zwischenprodukt zu bilden, wobei dieser Ester gewöhnlich nicht isoliert wird, und wobei dieser Ester anschliessend mit einem Amin der Formel  $\text{HNR}_{10}\text{R}_7$  zur Reaktion gebracht wird, wie es weiter oben beschrieben ist, um die trans-Cycloalkandiamin-ketal-Verbindung der Formel XXXIII herzustellen.

Alternativ hierzu ergibt die Umsetzung des Epoxycycloalkanketal-Ausgangsmaterials der Formel XXXI mit einem Amin der Formel  $\text{HNR}_{10}\text{R}_7$ , wie es weiter oben beschrieben ist, das trans-2-Amino-cycloalkanol-ketal der Formel XXXIV, welches anschliessend mittels weiter oben beschriebenen Verfahren mit Methansulfonylchlorid umgesetzt wird, um den nicht-isolierten Sulfonatester zu bilden, der anschliessend mit dem ausgewählten Amin der Formel  $\text{HNR}_{11}\text{R}_{12}$  zur

Reaktion gebracht wird, wie es weiter oben beschrieben ist, um das trans-Diaminketal der Formel XXXV zu bilden.

Die beiden trans-Diaminketale der Formeln XXXIII und XXXV können beide durch eine einzelne allgemeine Formel XXXVI dargestellt werden. Diese trans-Diaminketal-Verbindung wird mit der ausgewählten Acyl-Quelle zur Umsetzung gebracht, wie es weiter oben beschrieben ist, um das trans-Aminoamidketal der Formel XXXVII herzustellen.

Falls es gewünscht ist, das Hydroxy-trans-aminoamid der Formel XXXIX herzustellen, kann man gegebenenfalls das trans-Amino-amidketal der Formel XXXVII mit einer wässrigen Mineralsäure, wie etwa Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, umsetzen, um das Keto-trans-amino-amid der Formel XXXVIII herzustellen. Das Keto-trans-amino-amid der Formel XXXVIII wird anschliessend mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie etwa Natriumborhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie etwa Ethanol, bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis 30 °C umgesetzt, um die Hydroxy-trans-aminoamid-Verbindung der Formel XXXIX herzustellen, welche in zwei isomeren Formen erhalten wird, von denen die überwiegendere Form dem Isomer entspricht, das die Hydroxylgruppe und den angrenzenden Stickstoffgruppe-Substituenten auf gegenüberliegenden Seiten der Ebene des cycloaliphatischen Ringes hat.

Alternativ hierzu ergibt die Reduktion der Keto-trans-amino-amid-Verbindung der Formel XXXVIII mit Kalium-tri-sec-butylborhydrid (z.B. K-Seletrid®) in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie etwa Tetrahydrofuran, vorzugsweise bei niedriger Temperatur, z.B. –10 °C bis +10 °C, das Hydroxy-trans-amino-amid der Formel XXXIX, wobei die überwiegende oder ausschliessliche isomere Form der Verbindung diejenige ist, in welcher die Hydroxylfunktion und der angrenzende Stickstoffgruppe-Substituent auf der gleichen Seite der Ebene des cycloaliphatischen Ringes sind.

Natürlich können die Hydroxy-trans-amino-amid-Verbindungen der Formel XXXIX als Zwischenprodukte zur Herstellung der Ester- oder Ether-Verbindungen verwendet werden, wie es weiter oben im Formelschema B beschrieben ist.

Die im Formelschema D erwähnten Verfahren werden in einer bevorzugten Ausführungsform dazu verwendet, um erfindungsgemäss cis-Aminoamide der Formel I herzustellen, worin p 0 bedeutet. Die α-Chlorketon-Ausgangsmaterialien der Formel XLI sind im Stand der Technik gut bekannt. Ein α-Chlorketon der Formel XLI wird in das Chlor-enamin der Formel XLII mittels Standardverfahren übergeführt, z.B. mittels der Reaktion mit einem Amin der Formel HNR<sub>10</sub>R<sub>7</sub> in der Gegenwart von wasserfreiem Magnesiumsulfat in einem geeigneten Lösungsmittel, wie etwa Benzol oder Toluol. Dieses Chlor-enamin der Formel XLII wird mit dem Natriumsalz von Benzylalkohol im Lösungsmittel Benzylalkohol entsprechend D. Cantacuzene, et al., Tetrahedron Letters, Seiten 4807–4810 (1971) umgesetzt, um ein Benzyloxy-enamin der Formel XLIII zu ergeben. Dieses Enamin der Formel XLIII wird mit einem Chloroformat der Formel Cl-CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub> oder mit einem Säureanhydrid der Formel (R<sub>9</sub>O)<sub>2</sub>C=O in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie etwa Tetrahydrofuran, umgesetzt, um ein Enamin der Formel XLIV zu ergeben. Die Hydrierung dieses Enamins der Formel XLIV mit einem Platinkatalysator in einem geeigneten Lösungsmittel, wie etwa Ethylacetat, ergibt ein Gemisch der Alkoholepimeren eines cis-Aminoesters der Formel XLV. Die Benzylierung der Hydroxylgruppe eines Alkohols der Formel XLV ergibt den Benzylether der Formel XLVI. Die nachfolgende Curtius-Reaktion, das heisst z.B. die Umsetzung mit Hydrazin, um ein Acylhydrazin zu bilden, welches anschliessend mit salpetriger Säure umgesetzt wird, um ein Acylazid zu bilden,

welches die Curtius-Umlagerung durchmacht und nach dem Ansäuern mit wässrigem Chlorwasserstoff die epimeren Benzyloxy-cis-diamine der Formel XLVII liefert. Die Überführung eines Diamins der Formel XLVII in ein Hydroxy-cis-aminoamid der Formel XLVIII wird anschliessend bewerkstelligt durch Einführung der gewünschten R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>-Gruppen (falls diese eine andere Bedeutung haben als Wasserstoff) mittels Standard-Alkylierungsverfahren, wobei die N-Schutzgruppen manipuliert werden, um die Acylierung des Stickstoffatoms am Ring-Kohlenstoffatom zu ermöglichen, welches an das Ring-Kohlenstoffatom angrenzt, das den Sauerstoffsubstituenten trägt, wie es im Formelschema D gezeigt ist, gefolgt von der Entfernung der Schutzgruppe. Alternativ hierzu wird mit einer passenden Behandlung der Schutzgruppen unter Verwendung der weiter oben beschriebenen Verfahren die Hydroxylfunktion des Hydroxy-cis-aminoamids verestert oder verehert, oder die Hydroxylgruppe wird oxidiert, um das entsprechende Keton zu ergeben, welches in ein gewünschtes erfindungsgemässes Ketal mittels der Reaktion mit einem geeigneten Diol unter Verwendung von Standardverfahren übergeführt wird.

Die im Formelschema E aufgezeigten Verfahren sind jenen von Formelschema D in etwa analog und werden in einem bevorzugten Verfahren dazu verwendet, um cis-Aminoamide der Formel LVIII herzustellen. Dabei wird ein α-Chlorketon der Formel LI mit einem Amin der Formel HNR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> umgesetzt, wie es im Formelschema D beschrieben ist, um ein Enamin der Formel LII zu ergeben. Dieses Enamin der Formel LII wird in ein Benzyloxy-cis-diamin der Formel LVII übergeführt (als ein Gemisch von Benzyloxy-Epimeren), wie es für die analoge Umwandlung in Formelschema D beschrieben ist. Ein Benzyloxy-cis-diamin der Formel LVII wird in ein Hydroxy-cis-aminoamid der Formel LVIII mittels der Alkylierung des primären Stickstoffatoms unter Verwendung von Standard-Verfahren, der Acylierung des gleichen Stickstoffatoms, wie es in Formelschema E gezeigt ist, und (falls notwendig) der Entfernung der Schutzgruppe übergeführt. Die Hydroxylfunktion eines Hydroxy-cis-aminoamids der Formel LVIII wird derart umgesetzt, dass die gewünschten erfindungsgemässen Ester-, Ether-, Keton- oder Ketal-Verbindungen hergestellt werden, wie es weiter oben für eine Verbindung der Formel XLVIII im Formelschema D beschrieben ist.

Die im Formelschema F gezeigten bevorzugten Verfahren werden verwendet, um erfindungsgemäss cis-Aminoamidketal der Formel LXVII herzustellen, worin p in der Formel I Null bedeutet. Wie weiter oben angegeben sind die Ketalepoxyd-Ausgangsmaterialien der Formel LXI im Stand der Technik bekannt oder können mittels im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt werden. Ein Ketalepoxyd der Formel LXI wird mit einem Amin der Formel HNR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> mittels einem weiter oben beschriebenen Verfahren umgesetzt, um einen trans-Aminoalkohol der Formel LXII zu ergeben. Die Hydroxylgruppe eines Aminoalkohols der Formel LXII wird mit dem Jones-Reagenz, wie es weiter oben beschrieben ist, in Aceton oxidiert, um ein Aminoketon der Formel LXIII zu ergeben, welches mit einem Amin der Formel H<sub>2</sub>NR<sub>10</sub> zur Reaktion gebracht wird, um ein Imin der Formel LXIV zu ergeben. Die Reduktion dieses Imins der Formel LXIV mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie etwa Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, ergibt ein Gemisch der cis- und trans-Diaminoketale der Formeln LXV und LXVI, und dieses Gemisch kann aufgetrennt werden oder in der nächsten Stufe zur Reaktion gebracht werden. Ein cis-Diaminoketal der Formel LXV (oder ein cis-trans-Gemisch der Diamine der Formeln LXV und LXVI aus der Reduktionsstufe) wird mit einer geeigneten Acylquelle umgesetzt, wie es weiter oben beschrieben ist, um

nach der Reinigung ein cis-Aminoamidketal der Formel LXVII zu ergeben. Ein cis-Aminoamidketal der Formel LXVII wird mit Mineralsäure zur Reaktion gebracht, wie es weiter oben beschrieben ist, um ein cis-Aminoamidketon zu ergeben, welches zu den epimeren Alkoholen reduziert wird, wobei die Reduktion mit einem geeigneten Reduktionsmittel erfolgt, wie es weiter oben beschrieben ist. Ein so hergestellter Alkohol wird in eine erfundungsgemässes cis-Aminoamidester- oder -ether-Verbindung übergeführt, wie es weiter oben beschrieben ist.

Die im Formelschema G aufgezeigten bevorzugten Verfahren sind in etwa jenen analog, welche in Formelschema F gezeigt sind. Dabei werden Verfahren verwendet, welche weiter oben beschrieben sind, um erfundungsgemässes cis-Aminoamidketal der Formel LXXVIII herzustellen, worin n in der Formel I Null bedeutet. Ein Ketal-epoxid der Formel LXXI wird mit einem Amin der Formel  $\text{HNR}_{10}\text{R}_7$  umgesetzt, um einen trans-Aminoalkohol der Formel LXXXII zu ergeben, welcher zu einem Aminoketon der Formel LXXIII oxidiert wird, z.B. mit dem weiter oben definierten Jones-Reagenz. Ein Aminoketon der Formel LXXIII wird mit einem Amin der Formel  $\text{H}_2\text{NR}_8$  umgesetzt, um ein Imin der Formel LXXIV zu ergeben, welches reduziert wird, um ein Gemisch der cis- und trans-Diaminoketale der Formeln LXXV und LXXVI zu ergeben. Ein cis-Diaminoketal der Formel LXXV (oder ein cis-trans-Gemisch der Verbindungen der Formeln LXXV und LXXVI aus dem Reduktionsschritt) wird mittels Standard-Verfahren alkyliert, um die gewünschten  $\text{R}_{11}$  und  $\text{R}_{12}$ -Substituenten einzuführen, wobei man ein cis-Aminoketal der Formel LXXVII erhält, welches mit einer geeigneten Acylquelle umgesetzt wird, wie es weiter oben beschrieben ist, wobei man nach der Reinigung ein cis-Aminoamidketal der Formel LXXVIII erhält. Ein cis-Aminoamidketal der Formel LXXVIII wird mit Mineralsäure umgesetzt, wie es weiter oben beschrieben ist, um ein cis-Aminoamidketon zu ergeben, welches zu den epimeren Alkoholen mittels der Reduktion mit einem geeigneten Reduktionsmittel reduziert wird, wie es weiter oben beschrieben ist. Ein so hergestellter Alkohol wird in eine erfundungsgemässes cis-Aminoamid-ester- oder -ether-Verbindung übergeführt, wie es weiter oben beschrieben ist.

Die im Formelschema H aufgezeigten bevorzugten Verfahren werden verwendet, um cis-Aminoamidalkohole der Formel LXXXVIII herzustellen, worin p in der Formel I Null ist. Die Allylbromid-Ausgangsmaterialien der Formel LXXXI sind im Stand der Technik gut bekannt. Ein Allylbromid der Formel LXXXI wird mit einem Amin der Formel  $\text{HNR}_{11}\text{R}_{12}$  in der Gegenwart von Triethylamin zur Reaktion gebracht, um ein Amino-olefin der Formel LXXXII zu bilden, welches epoxidiert wird und nach der Reinigung ein Epoxid der Formel LXXXIII ergibt. Ein Epoxid der Formel LXXXIII wird mit einem Amin der Formel  $\text{H}_2\text{NR}_{10}$  umgesetzt, um einen Diaminoalkohol der Formel LXXXIV zu ergeben, welcher mit Chlorsulfonsäure zur Reaktion gebracht wird. Der resultierende Sulfatester wird mit Natriumhydroxid umgesetzt, um ein Amino-aziridin der Formel LXXXV zu ergeben. Alternativ hierzu wird ein Aziridin der Formel LXXXV aus dem Aminoolefin der Formel LXXXII mittels einem Verfahren erhalten, welches von F. Fieser und L. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Band 2, Wiley-Interscience, New York, N.Y., 1969, Seite 223 beschrieben ist. Die Reaktion eines Aminoolefins der Formel LXXXII mit Jod-isocyanat ergibt ein trans-Jod-isocyanat, welches in ein Carbamat mittels der Reaktion mit Methanol übergeführt wird. Dieses Carbamat wird mit Kaliumhydroxyd in Methanol umgesetzt, um nach der Reinigung ein Aziridin zu ergeben, welches alkyliert werden kann, falls notwendig, und ein Aziri-

din der Formel LXXXV ergibt. Die Erhitzung eines Aziridins der Formel LXXXV mit einer Carbonsäure der Formel  $\text{R}_6\text{CO}_2\text{H}$  ergibt einen Diaminoester der Formel LXXXVI. Die Acylierung eines Diaminoesters der Formel LXXXVI mit einer geeigneten Acyl-Quelle, wie es weiter oben beschrieben ist, ergibt einen erfundungsgemässen cis-Aminoamidester der Formel LXXXVII. Die Verseifung der Estergruppe eines Esters der Formel LXXXVII mittels Standard-Verfahren ergibt einen erfundungsgemässen cis-Aminoamidalkohol der Formel LXXXVIII. Unter Verwendung der weiter oben beschriebenen Verfahren wird ein Alkohol der Formel LXXXVIII in erfundungsgemässes Ether-Verbindungen übergeführt, oder ein solcher Alkohol wird mit dem Jones-Reagenz in Aceton oxidiert, um ein Keton zu ergeben. Unter Verwendung der weiter oben beschriebenen Verfahren wird dieses resultierende Keton in ein gewünschtes erfundungsgemässes Ketal übergeführt, oder dieses Keton wird reduziert, um das Alkoholepimer zu ergeben, bei welchem die Stereochemie im wesentlichen anders ist als beim Alkohol der Formel LXXXVIII. Dieser epimere Alkohol wird in erfundungsgemässes Ether- und Ester-Verbindungen mittels den weiter oben beschriebenen Verfahren übergeführt.

Die im Formelschema I aufgezeigten bevorzugten Verfahren sind in etwa jenen von Formelschema H analog und werden dazu verwendet, um cis-Aminoamidalkohole der Formel XCIX herzustellen, worin n in der Formel I Null ist. Ein Allylbromid der Formel XCI wird mit einem Amin der Formel  $\text{HNR}_{10}\text{R}_7$  in der Gegenwart von Triethylamin umgesetzt, um ein Aminoolefin der Formel XCII zu ergeben, welches epoxidiert wird, um nach der Reinigung ein Epoxid der Formel XCIII zu ergeben. Ein Epoxid der Formel XCIII wird mit einem Amin der Formel  $\text{H}_2\text{NR}_8$  umgesetzt, um einen Diaminoalkohol der Formel XCIV zu ergeben, welcher mit Chlorschwefelsäure umgesetzt wird. Der resultierende Sulfatester wird mit Natriumhydroxid zur Reaktion gebracht, um ein Aminoaziridin der Formel XCV zu ergeben. Alternativ hierzu wird ein Aminoolefin der Formel XCII in ein Aziridin der Formel XCV mittels dem weiter oben beschriebenen Jos-isocyanat-Verfahren übergeführt. Die Erwärmung eines Aziridins der Formel XCV mit einer Carbonsäure der Formel  $\text{R}_6\text{CO}_2\text{H}$  ergibt einen cis-Diaminoester der Formel XCVI. Die Alkylierung des Stickstoffatoms an einem Ring-Kohlenstoffatom, welches an das Ring-Kohlenstoffatom angrenzt, das den Sauerstoff-Substituenten trägt, mittels Standard-Verfahren ergibt einen cis-Diaminoester der Formel XCVII. Die Acylierung eines cis-Diaminoesters der Formel XCVII mit einer geeigneten Acyl-Quelle, wie es weiter oben beschrieben ist, ergibt einen erfundungsgemässen cis-Aminoamidester der Formel XCVIII. Die Verseifung der Estergruppe eines Esters der Formel XCVIII mittels Standardverfahren ergibt einen erfundungsgemässen cis-Aminoamidalkohol der Formel XCIX. Unter Verwendung der weiter oben beschriebenen Verfahren wird ein Alkohol der Formel XCIX in erfundungsgemässes Ether-Verbindungen übergeführt, oder ein solcher Alkohol wird mit dem Jones-Reagenz in Aceton oxidiert, um ein Keton zu ergeben. Unter Verwendung der weiter oben beschriebenen Verfahren wird dieses resultierende Keton in ein gewünschtes erfundungsgemässes Ketal übergeführt, oder dieses Keton wird reduziert, um das Alkoholepimer mit im wesentlichen der umgekehrten Stereochemie zu ergeben, als der Alkohol der Formel XCIX. Dieser epimere Alkohol wird in erfundungsgemässes Ether- und Ester-Verbindungen mittels den weiter oben beschriebenen Verfahren übergeführt.

Erfundungsgemäss Verbindungen der Formel I, worin die Reste  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  zusammengenommen Schwefel enthalten, werden meist aus erfundungsgemässen Dioxaspiro (Ketal)-Verbindungen hergestellt durch Dekatalisierung, wie wei-

ter oben beschrieben, um das entsprechende Keton zu ergeben, gefolgt von der Reaktion dieses Ketons mit dem geeigneten Schwefel-enthaltenden Glycol mittels bekannten Verfahren, z.B. in der Gegenwart von Bortrifluorid-etherat. Die hierin beschriebenen Ketone können in Oxime mittels bekannten Verfahren übergeführt werden, z.B. mittels der Reaktion mit Hydroxylamin in der Gegenwart von Natriumhydroxid, wobei bekannte Verfahren zum Schutz angewandt werden, so dass Substituentengruppen nicht unerwünscht verändert werden. Solche gegebenenfalls geschützte Oxime werden mit Natriumhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie etwa Dimethylformamid, umgesetzt, gefolgt von der Hinzugabe von Acetylchlorid zum Gemisch, um das entsprechende Acetoxim zu ergeben, wobei von bekannten Schutzverfahren Gebrauch gemacht wird, falls dies notwendig ist.

Der Ausdruck «Dosierungseinheitsform», wie er in dieser Beschreibung und in den Ansprüchen verwendet wird, bezieht sich auf physikalisch getrennte Einheiten, die als einheitliche Dosierungen für Säuger geeignet sind, wobei jede Einheit als wesentlichen aktiven Bestandteil eine vorausbestimmte Menge einer erfundungsgemäßen Verbindung mit den erforderlichen pharmazeutischen Mitteln enthält, welche genannten Bestandteil für die systemische Verabfolgung anpassen. Die Spezifikationen für die neuen Dosierungseinheitsformen dieser Erfindung werden von den physikalischen Charakteristiken des wesentlichen aktiven Bestandteils und dem zu erreichenden speziellen Effekt vorgeschrieben und sind direkt davon abhängig, in Anbetracht der Begrenzungen, welche der Art des Vermischens eines solchen wesentlichen aktiven Materials für die Erzielung vorteilhafter Effekte in Menschen und Tieren anhaften, wie es im Detail in dieser Beschreibung unter den bevorzugten Ausführungsformen dieser Erfindung beschrieben wird, und dies sind Merkmale der vorliegenden Erfindung. Beispiele von geeigneten Dosierungseinheitsformen, in Übereinstimmung mit dieser Erfindung, sind Tabletten, Kapseln, oral zu verabfolgende flüssige Präparate in geeigneten flüssigen Trägern, sterile Präparate in geeigneten flüssigen Trägern für die intramuskuläre und intravenöse Verabfolgung, Suppositorien, und sterile trockene Präparate für die spontane Herstellung von sterilen injizierbaren Präparaten in einem geeigneten flüssigen Träger. Geeignete feste Verdünnungsmittel oder Trägermaterialien für die festen oralen pharmazeutischen Dosierungseinheitsformen sind ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Lipoiden, Kohlenhydraten, Proteinen und mineralischen Festkörpern, z.B. Stärke, Sucrose, Lactose, Kaolin, Dicalciumphosphat, Gelatin, Acacia, Maissirup (corn syrup), Maisstärke (corn starch), Talk, und ähnliches. Sowohl harte als auch weiche Kapseln werden mit den Zusammensetzungen dieser Amino-Amid aktiven Bestandteilen in Kombination mit geeigneten Verdünnungsmitteln und Arzneimittelträgern gefüllt, z.B. Speiseölen, Talk, Calciumcarbonat, und ähnliches, und ebenfalls Calciumstearat. Flüssige Präparate für die orale Verabfolgung werden in Wasser oder in wässrigen Trägern hergestellt, welche vorteilhafterweise Suspensionsmittel enthalten, z.B. Methylcellulose, Acacia, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, und ähnliches. Im Falle der injizierbaren Formen muss die injizierbare Formulierung steril sein und sie muss in einem solchen Ausmass flüssig sein, dass sie leicht in Injektionsspritzen aufgenommen werden kann. Solche Präparate müssen unter den Bedingungen der Herstellung und der Lagerung stabil sein, und enthalten gewöhnlich zusätzlich zum Hauptlösungsmittel oder zur suspendierenden Flüssigkeit noch Konservierungsmittel in der Form von bakteriostatischen und fungistatischen Mitteln, z.B. Parabene, Chlorbutanol, Benzylalkohol, Phenol, Thimerosal, und ähnliches. In vielen Fällen ist es bevorzugt, osmotisch aktive Mittel einzubeziehen, z.B. verschiedene Zucker oder Natriumchlorid in isoto-

nischen Konzentrationen. Träger und Vehikel umfassen pflanzliche Öle, Ethanol, Polyoole, z.B. Glycerol, Propylenglycol, flüssiges Polyethylenglycol, und ähnliches. Irgendwelche feste Präparate für die nachfolgende spontane Herstellung von sterilen injizierbaren Präparaten werden sterilisiert, vorzugsweise durch Aussetzen unter ein sterilisierendes Gas, z.B. Ethylenoxid. Die weiter oben genannten Trägermaterialien, Vehikel, Verdünnungsmittel, Arzneimittelträger, Konservierungsstoffe, isotonische Mittel, und ähnliches konstituieren die pharmazeutischen Mittel, welche die Präparate für die systemische Verabfolgung anpassen.

Die pharmazeutischen Dosierungseinheitsformen werden in Übereinstimmung mit der vorausgegangenen allgemeinen Beschreibung hergestellt, um von etwa 0,5 bis etwa 350 mg des wesentlichen aktiven Bestandteiles pro Dosierungseinheitsform zu ergeben, welche, wie weiter oben ausgeführt, in der Form eines halbfesten oder festen, topischen, oralen oder rektalen Präparates, eines flüssigen oralen Präparates, eines injizierbaren Präparates, einschliesslich flüssigen Präparaten und festen trockenen Präparaten für die spontane Wiederherstellung eines flüssigen injizierbaren Präparates, sein können. Die Menge an wesentlichem aktiven Bestandteil, welcher in den pharmazeutischen Dosierungseinheitsformen zur Verfügung gestellt wird, ist jene Menge, welche genügt, um analgetische Effekte innerhalb des weiter oben genannten effektiven nichttoxischen Bereiches zu erlangen. Mit anderen Worten, wird bei einer systemischen Verwendung eine solche Menge an wesentlichem aktiven Bestandteil an einen Empfänger abgegeben, welche innerhalb eines Bereiches von etwa 0,01 mg pro kg bis etwa 5 mg pro kg Körpergewicht des Empfängers liegt.

Bevorzugte Dosierungen für die meisten Anwendungen sind 0,5 bis 2,0 mg pro kg Körpergewicht.

Die verwendbaren pharmazeutischen Dosierungseinheitsformen von diesen Verbindungen in pharmazeutischen Formulierungen werden vorzugsweise für die systemische Verabfolgung angepasst, um analgetische Effekte zu erhalten, und in diesen Dosierungseinheitsformen ist eine wirksame nicht-toxische Menge einer Verbindung der Formel I oder eines ihrer pharmakologisch annehmbaren Salze enthalten.

Es wird auch ein mögliches Verfahren zur Erzielung von analgetischen Effekten in Säugern erwähnt, z.B. Menschen und wertvolle Warmbluttiere, wie etwa Hunde, Katzen, Pferde und andere wirtschaftlich wertvolle Tiere, durch systemische Verabfolgung der oben genannten pharmazeutischen Dosierungseinheitsformen an die Säuger, die eine wirksame nicht-toxische Menge für analgetische Effekte gewähren. Diese bevorzugten Verbindungen haben in einem grösseren Ausmass den Vorteil, in Abhängigkeit von der speziellen Verbindung, dass sie zu einer niedrigeren körperlichen Abhängigkeit führen als die bekannten analgetischen Verbindungen, wie etwa Morphin und Methadon, wie dies gezeigt werden kann durch die Auswahl von repräsentativen Verbindungen

und jenen Standard-analgetischen Arzneimittelverbindungen in verschiedenen pharmakologischen Prüfungsverfahren, bei denen die Analgesie und die körperliche Abhängigkeit der zu prüfenden Verbindungen in Standard-Laboratoriums-Testtieren gemessen wird.

Repräsentative Beispiele dieser Verbindungen der Formel I haben ED<sub>50</sub>-Werte von weniger als etwa 75 mg/kg s.c. (subcutane Verabfolgung) in Standard-Laboratoriums-analgetischen Tests mit Tieren, wie etwa das Ausschlagen des Schwanzes (tail flick), der Kneiftest (pinch), und der Chlorwasserstoffsäure-Krümmungstest, und die potenteren Verbindungen der Formel I haben ED<sub>50</sub>-Werte von weniger als 10 mg/kg (s.c.) in diesen Tests, währenddem diese Verbindungen gleichzeitig ganz hohe Werte (grösser als 250 mg/kg s.c.)

beim Naxolon-Springtest (naxalone jumping test) ergeben, und so eine geringe körperliche Abhängigkeit besitzen, verglichen mit im Handel erhältlichen Analgetika, welche als Standard verwendet wurden. Die verwendeten Verfahren zur Bestimmung dieser Eigenschaften dieser neuen Verbindungen sind im wesentlichen jene, welche von Way et al., (Way, E.L. et al., «Simultaneous Quantitative Assessment of Morphine Tolerance and Physical Dependence», J. Pharmacol. Exp. Ther., 167, Seiten 1–8 (1969) ) und Saalens et al., (Saalens, J.K. et al., «The Mouse Jumping Test – A Simple Screening Method to Estimate the Physical Dependence Capacity of Analgesics», Arch. Int. Pharmacodyn., 190, Seiten 213–218 (1971) ) beschrieben sind. Statistisch effektive Dosen ( $ED_{50}$ -Werte) und die 95%igen Vertrauenslimiten wurden gemäss dem Verfahren von Spearman und Karber (Finney, D.J., «Statistical Methods in Biological Assay», Hafner Publ., (1952) ) berechnet.

Zum Beispiel ergeben repräsentative bevorzugte Verbindungen der Formel I niedrige analgetische  $ED_{50}$ -Werte (weniger als etwa 10 mg der Testverbindung/kg Körpergewicht des Tieres, subcutaner Verabfolgungsweg) in Standard-Laboratoriumstests mit Tieren, währenddem gleichzeitig diese Verbindungen ganz hohe  $ED_{50}$ -Werte (grösser als 250 mg/kg s.c.) im Naxolon-Springtest besitzen, was die wesentliche Freiheit von der anscheinenden physikalischen Abhängigkeits-Eignung beweist. Im Gegensatz hierzu zeigen bekannte analgetische Arzneimittel, wie etwa Morphin und Methadon, analgetische  $ED_{50}$ -Werte von weniger als 2 mg/kg s.c. in diesen Standard-analgetischen Tests, wie etwa das Ausschlagen des Schwanzes, der Kneiftest und die Chlorwasserstoffsaure-Krümmungsprüfung, aber es ist bekannt, dass diese bekannten Verbindungen hohe körperliche Abhängigkeits-Effekte haben, und dies wird bestätigt durch ihre (bei Morphin und Methadon) relativ hohen Naloxon-Spring- $ED_{50}$ -Werte, welche sich von 12–30 mg/kg s.c. erstrecken. Andere repräsentative erfundungsgemäss Verbindungen haben etwas geringere analgetische Potenzen als die bevorzugten Verbindungen (analgetische Aktivitäts- $ED_{50}$ -Werte bis zu etwa 75 mg/kg s.c. in diesen Standard-Tests), und einige solcher Verbindungen sind immer noch dadurch charakterisiert, dass sie nur eine geringe bis mässige körperliche Abhängigkeit haben.

Die Erfindung wird weiter durch die folgenden detaillierteren Beispiele veranschaulicht, und zwar mit Verfahren, welche zur Herstellung von erfundungsgemässen Verbindungen verwendet werden können, aber diese Beispiele begrenzen den Bereich dieser Erfindung nicht. Alle Temperaturen werden in °C angegeben, Ausnahmen sind speziell angegeben. Der Kürze wegen wurden folgende Abkürzungen verwendet: Hg bedeutet Quecksilber, Sdp bedeutet Siedepunkt,  $CH_2Cl_2$  bedeutet das Lösungsmittel Methylenechlorid,  $K_2CO_3$ ,  $MgSO_4$  oder  $Na_2SO_4$  bedeutet, dass die organische Schicht über den wasserfreien Formen dieser Salze getrocknet wurde, Smp bedeutet Schmelzpunkt, NMR bedeutet kernmagnetisches Resonanzspektrum, und DBN bedeutet 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en; h bedeutet Stunde(n),  $N_2$  bedeutet Stickstoff, DC bedeutet Dünnenschichtchromatographieverfahren,  $Na_2SO_3$  bedeutet Natriumsulfit,  $NaHCO_3$  bedeutet Natriumbicarbonat, DMSO bedeutet Dimethylsulfoxid, Skellysolve B (oder Skelly B) ist ein Handelsname für ein Lösungsmittel, welches im wesentlichen aus n-Hexan besteht, Sdp 60–68 °C (Merck Index, Ninth Edition (1976), Seite 1106),  $Et_2O$  bedeutet Diethylether, MeOH bedeutet Methanol, THF bedeutet Tetrahydrofuran,  $H_2O$  bedeutet Wasser,  $CHCl_3$  bedeutet Chloroform, «Kochsalzlösung» bedeutet eine gesättigte wässrige Natriumchloridlösung, DMF bedeutet N,N-Dimethylformamid,  $Et_3N$  bedeutet Triethylamin, HRMS bedeutet

Hochauflösungsmassenspektrum, EtOAc bedeutet Ethylacetat; GC bedeutet Gaschromatographie, GLPC bedeutet Gas/flüssige Phase-Chromatographie.

### Beispiel 1

$(1\alpha, 2\beta, 3\beta)$ -4- Brom-N-[3-methoxy-2-(1-pyrrolidinylcyclohexyl)-N-methylbenzamid und sein Monohydrobromid

A.  $(1\alpha, 3\beta, 6\alpha)$ -2-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]-

oxy]-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan

Zu einer gerührten Lösung von 10 g (0,0978 Mol) 2-Cyclohexen-1-ol und 20,42 g (0,3 Mol) Imidazol in 125 ml DMF wurde eine Lösung von 15,07 g (0,1 Mol) t-Butyldimethylsilyl-chlorid in 125 ml DMF bei einer Temperatur von 0 °C unter  $N_2$  während einer Zeitspanne von zwei Stunden hinzugegeben. Das Gemisch wurde während zwei Stunden bei einer Temperatur von 0 °C und während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit 400 ml  $Et_2O$  verdünnt und dreimal mit 325 ml  $H_2O$  und 250 ml Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert, und man erhielt 15,0 g des Silylether-geschützten Alkohols: Sdp 68–69 °C (0,45 mm); (72%).

Eine Lösung von 15,0 g (0,0706 Mol) des obigen Silyl ethers in 200 ml  $CHCl_3$  wurde bei einer Temperatur von 0 °C mit 14,05 g (0,0642 Mol) m-Chlorperoxybenzoësäure während einer Zeitspanne von 15 Minuten behandelt. Das Gemisch wurde während drei Stunden bei einer Temperatur von 0 °C gerührt und anschliessend über Nacht in den Kühl-schrank gestellt. Die Aufschlammung wurde filtriert, und das Filtrat wurde mit 100 ml gesättigtem  $Na_2SO_3$ , dreimal mit 100 ml gesättigtem  $NaHCO_3$ , 100 ml  $H_2O$  und 100 ml Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde bei reduziertem Druck destilliert, und man erhielt 13,0 g (81%) eines 86:15 Gemisches der  $(1\alpha, 2\beta, 6\alpha)$ : $(1\alpha, 2\alpha, 6\alpha)$  Epoxyether; das Verhältnis wurde mittels GLPC ermittelt.

Eine Teilmenge von 6 g dieses Epoxyethergemisches wurde an 325 g Silicagel chromatographiert, wobei mit  $EtOAc$ -Hexan, 5:95 (v:v) eluiert wurde, und man erhielt 4,5 g des reinen im Untertitel erwähnten  $(1\alpha, 2\beta, 6\alpha)$ -Isomers. Das NMR-Spektrum stimmte mit der genannten intermediären Verbin-dung überein.

B.  $(1\alpha, 2\beta, 6\beta)$ -2-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]-oxy]-6-(1-pyrrolidinyl)cyclohexanol und  $(1\alpha, 2\beta, 6\alpha)$ -2-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-6-(1-pyrrolidinyl)-cyclohexanol und ihre Hydrobromid-salze.

Ein Gemisch von 4,5 g (19,7 mMol) des reinen  $(1\alpha, 2\beta, 6\alpha)$ -Epoxsilyl-ethers aus obigem Teil A und 50 ml Pyrrolidin wurde während 16 Stunden rückflussiert, wonach die Gas-chromatographie kein Ausgangsmaterial mehr, dafür aber zwei Produkte in einem Verhältnis von 14:86 zeigte. Das nicht umgesetzte Pyrrolidin wurde unter reduziertem Druck entfernt, wobei 5,5 g eines leicht gelben Öles zurückblieben.

Das rohe Produkt wurde an 325 g Silicagel chromatogra-phiert, wobei anfänglich mit  $NH_3$ -MeOH-EtOAc, 0,4:3,6:96 (v/v) und schlussendlich mit  $NH_3$ -MeOH-EtOAc 1:9:90 (v:v) eluiert wurde, und man erhielt 0,6 g des reinen substituierten  $(1\alpha, 2\beta, 6\alpha)$ -Isomers und 3,4 g des reinen im Untertitel erwähnten  $(1\alpha, 2\beta, 6\beta)$ -Isomers zusammen mit 1,0 g gemischten Fraktionen. Für jedes Isomer stimmte das NMR-Spektrum mit der Struktur überein.

Analytische Proben der Aminoalkoholosomeren wurden hergestellt durch Behandlung der freien Base mit etherischem HBr, und man erhielt die Hydrobromidsalze:

$(1\alpha, 2\beta, 6\alpha)$ -Isomer. HBr (MeOH-ETOAc): Smp, 199–202°; IR (Nujol) 3240, 3080 (OH/NH), 1260, 1250

( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 1095, 1080, 1065 ( $\text{Si}-\text{O}-\text{C}/\text{C}-\text{O}/\text{C}-\text{N}$ ); Massenspektrum m/e 299 ( $\text{M}^+$ ), 110 ( $\text{CH}_2-\text{CHCN}-\text{N}(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_2)$ ). Analyse: berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{BrNSiO}_2$ : C 50,51; H 9,01; Br 21,01; N 3,68 gefunden: C 50,63; H 9,03; Br 21,14; N 3,79 Si (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 6 $\beta$ )-Isomer. HBr: Smp, 162–163° gefunden: C 50,61; H 8,88; N 3,94; Br 20,96

*C. (1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 6 $\beta$ ) -1-[2-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(methylamino)cyclohexyl]pyrrolidin.*

Zu einer eiskalten Lösung aus 3,4 g (0,0114 Mol) des (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 6 $\beta$ )-Amino-alkohols aus obigem Teil B und 1,94 g (0,0192 Mol)  $\text{Et}_3\text{N}$  in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 1,57 g (0,0137 Mol) Methansulfonylchlorid während 30 Minuten unter  $\text{N}_2$  hinzugegeben. Eine Überprüfung mittels DC zeigte eine unvollständige Reaktion an, und 0,25 ml an weiterem Methansulfonylchlorid wurden hinzugegeben. Nach einer Stunde wurde das Produkt zwischen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  verteilt, die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum bei Raumtemperatur eingeengt. Der Rückstand wurde mit 20 ml wasserfreiem Methylamin behandelt, in eine rostfreie Stahlbombe gegeben und auf eine Temperatur von 60 °C während 20 Stunden erhitzt. Das überschüssige Methylamin wurde verdampft, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und  $\text{H}_2\text{O}$  verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeengt, wobei 3,1 g (86%) des rohen im Untertitel erwähnten Diamines zurückblieben, welches ohne weitere Reinigung weiter verwendet wurde.

*D. (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ ) -4-Brom-N-[3-hydroxy-2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-N-methylbenzamid*

Zu einer gerührten Lösung aus 3,04 g (0,0097 Mol) (1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 6 $\beta$ )-1-[2-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(methylamino)cyclohexyl]pyrrolidin aus obigem Teil C, und 1,17 g (0,0116 Mol)  $\text{Et}_3\text{N}$  in 175 ml Et<sub>2</sub>O wurde eine Lösung von 2,55 g (0,0116 Mol) 4-Brombenzoyl-chlorid in 75 ml Et<sub>2</sub>O während 30 Minuten hinzugegeben. Das Gemisch wurde während zwei Stunden gerührt, und anschliessend wurde es filtriert. Das Filtrat wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$ , 10% NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$  und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei 4,8 g des rohen Produktes zurückblieben. Der Rückstand wurde an 300 g Silicagel chromatographiert, wobei mit MeOH-NH<sub>4</sub>OH-EtOAc, 0,9:0,1:99 (v/v) eluiert wurde, und man erhielt 3,9 g (81%) eines Öles, welches ohne weitere Charakterisierung verwendet wurde.

Eine gerührte Lösung von 0,99 g (0,002 Mol) des obigen Öles in 10 ml 7,1 N EtOH/HCl wurde auf eine Temperatur von 60 °C während drei Tagen erwärmt. Die DC einer Teilmenge dieses Reaktionsgemisches zeigte an, dass nur eine sehr geringe Entschützung stattgefunden hatte, und HCl wurde in die Lösung während einer Minute hineingeblasen, um die Acidität des Gemisches zu erhöhen, und das Gemisch wurde während 20 Stunden rückflussiert. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt, und der Rückstand wurde zwischen 10% NaOH und EtOAc verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeeengt, wobei 0,7 g an Produkt zurückblieben. Das Produkt wurde in EtOAc gelöst, und man liess langsam kristallisieren. Der resultierende Festkörper wurde aus EtOAc-Skelly B umkristallisiert, und man erhielt 0,15 g (20%) des im Untertitel erwähnten Benzamides: Smp 150–154 °C. Die IR- und NMR-Spektren stimmten mit der genannten Verbindung überein.

Analyse: berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$ : C 56,70; H 6,61; Br 20,96; N 7,35 gefunden: C 57,00; H 6,51; Br 20,56; N 7,4

*E. (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\beta$ ) -4-Brom-N-[3-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-N-methylbenzamid-monohydrobromid*

Eine Lösung aus 0,0624 g (0,0026 Mol) NaH (befreit vom Mineralöl durch Waschen mit trockenem THF) in 10 ml DMF wurde mit 0,50 g (0,0013 Mol) des Hydroxybenzamides aus Teil D bei Raumtemperatur unter  $\text{N}_2$  behandelt. Nach einer Stunde wurden 0,37 g (0,0026 Mol)  $\text{CH}_3\text{I}$  hinzugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde zwischen 400 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und Et<sub>2</sub>O verteilt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Et<sub>2</sub>O gewaschen, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und im Vakuum eingeengt, wobei 0,45 g eines Öles zurückblieben. Der Rückstand wurde mit HBr/Et<sub>2</sub>O behandelt, und der resultierende Niederschlag wurde aus MeOH-EtOAc umkristallisiert und man erhielt 0,25 g und 0,13 g (61%) der im Titel erwähnten Verbindung: Smp 214–216 °C. Die IR-, NMR- und Massenspektren-Analysen stimmten mit der genannten Verbindung überein.

Analyse: berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ : C 47,91; H 5,93; Br 33,56; N 5,88 gefunden: C 47,84; H 6,08; Br 33,33; N 5,95

*Beispiel 2*

*(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ ) -4-Brom-N-[3-methoxy-2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-N-methylbenzamid und sein Monohydrobromid*

*A. (1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 6 $\alpha$ ) -2-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan.*

Zu einer Lösung aus 22,4 g (0,196 Mol) (1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )-2-Hydroxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan und 41,15 g (0,6 Mol) Imidazol in 250 ml DMF, abgekühlt auf eine Temperatur von 0 °C in einem Eis-Wasser-Bad, wurde tropfenweise während einer Zeitspanne von zwei Stunden eine Lösung aus 30,37 g (0,2 Mol) t-Butyl(dimethyl)-chlorsilan in 250 ml DMF hinzugegeben. Nachdem die Hinzugabe beendet war, wurde das Reaktionsgemisch bei einer Temperatur von 0 °C während 2,5 Stunden gerührt, und anschliessend liess man langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde mit 800 ml Et<sub>2</sub>O verdünnt, mit drei 650 ml Portionen  $\text{H}_2\text{O}$  und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wobei 44 g an rohem Produkt zurückblieben. Das so erhaltene rohe Produkt wurde unter reduziertem Druck destilliert, und man erhielt 34,4 g (77%) des oben genannten Zwischenproduktes: Sdp 65–67 °C (0,05 mm); die G.C. Analyse zeigte 96% (1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )-Isomer und 4% (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 6 $\alpha$ )-Isomer. Die IR- und NMR-Spektralanalysen stimmten mit dem genannten Produkt überein.

Analyse: berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{SiO}_2$ : C 63,10; H 10,59 gefunden: C 63,30; H 10,90

*B. (1 $\alpha$ , 1 $\alpha$ , 6 $\beta$ ) -2-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(1-pyrrolidinyl)cyclohexanol-monohydrobromid.*

Ein Gemisch aus 5,0 g (22,0 mMol) des Epoxidproduktes aus obigem Teil A, 10 ml Pyrrolidin und 1 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurde auf eine Temperatur von 80 °C während sechs Stunden erhitzt. Die Menge an zurückgebliebenem Pyrrolidin wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mit 100 ml Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die etherische Lösung wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wobei 6,0 g eines leicht orangen Öles zurückblieben.

Das so erhaltene rohe ölige Produkt wurde an einer EM Reagenz Lobar Grösse C Silicagel-Kolonne chromatographiert, wobei mit MeOH:NH<sub>4</sub>OH:THF (0,75:0,50:98,75) eluiert wurde, und man erhielt 1,1 g (16,7%) Isomer A ((1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 6 $\beta$ )-Isomer), gefolgt von 3,3 g (50%) Isomer B, das genannte (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 6 $\beta$ )-Zwischenprodukt.

Isomer A wurde mit etherischem HBr behandelt, und der resultierende Niederschlag wurde gesammelt und aus EtOH/Et<sub>2</sub>O umkristallisiert: Smp 130–133 °C (Zersetzung). Die IR-, NMR- und Massenspektrum-Analysen stimmten mit dem (1α, 2β, 6β)-Epimer des im Untertitel erwähnten Zwischenproduktes überein.

Eine Teilmenge des Isomers B wurde mit etherischem HBr behandelt, und der resultierende Niederschlag wurde gesammelt und aus EtOH/Et<sub>2</sub>O umkristallisiert, wobei man das genannte (1α, 2β, 6β)-Zwischenprodukt erhielt, Smp 154–156 °C. Die NMR- und Massenspektrum-Analysen stimmten mit dem genannten Isomer überein.

Analyse: berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>BrNO<sub>2</sub>Si:  
C 50,51; H 9,01; N 3,68; Br 21,0  
gefunden: C 50,60; H 8,89; N 3,53; Br 20,87Si

**C. (1α, 2β, 6β) -1- [2-[(1,1-Dimethylethylidimethylsilyl)-oxy] -6- (methylamino)cyclohexyl]-pyrrolidin-dihydrobromid**

In einen in einem Ofen getrockneten Dreihals-Rundkolben, ausgerüstet mit einem Dewar-Kondensator, einem positiven N<sub>2</sub>-Einlass, einer Serumkappe und einem Magnet-Rührstab, wurde eine Lösung aus 5,8 g (19,3 mMol) des (1α, 2α, 6β)-Alkoholisomers (freie Base) aus obigem Teil B und 2,2 g (20,4 mMol) Et<sub>3</sub>N in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf eine Temperatur von 0 °C in einem Eiswasserbad abgekühlt, und 2,3 g (20,4 mMol) Methansulfonyl-chlorid wurden tropfenweise mit einer Spritze während einer Zeitspanne von 10 Minuten hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei einer Temperatur von 0 °C während 1,5 Stunden gerührt, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. In den Dewar-Kondensator wurde dann eine Mischung aus Trockeneis-Aceton gegeben, und ungefähr 30 ml wasserfreies Methylamin wurden in das Reaktionsgefäß kondensiert. Die resultierende Lösung wurde rasch in eine Glasbombe transferiert, welche unter einem N<sub>2</sub>-Druck verschlossen wurde. Die Bombe wurde auf eine Temperatur von 60 °C während 48 Stunden erhitzt und wurde bei Raumtemperatur während weiteren 48 Stunden aufbewahrt.

Die Bombe wurde in einem Eiswasserbad auf eine Temperatur von 0 °C abgekühlt und vorsichtig geöffnet. Das überschüssige Methylamin wurde in einem Stickstoffstrom verdampft. Der Rückstand wurde zwischen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O verteilt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wobei 6,3 g an rohem Produkt zurückblieben, nämlich das im Untertitel erwähnte Diamin.

Das so erhaltene rohe Diaminprodukt wurde an 275 g RP-2 Silicagel chromatographiert, wobei mit MeOH-NH<sub>4</sub> OH-CHCl<sub>3</sub>, 1,0:0,5:98,5 (v:v) eluiert wurde, und man erhielt 3,0 g des gewünschten Produktes. Die Rechromatographie der gemischten Fraktionen an 275 g RP-2 Silicagel, wobei mit MeOH-NH<sub>4</sub> OH-CHCl<sub>3</sub>, 0,5:0,5:99 (v:v) eluiert wurde, ergab weitere 1,0 g an Produkt, was einer Gesamtausbeute von 4,0 g (67%) an Wasser-weissem Öl entsprach. Die NMR-Spektralanalyse stimmte mit dem genannten Produkt überein.

Eine analytische Probe wurde hergestellt durch Behandlung einer Teilmenge des chromatographierten Produktes mit etherischem HBr, der resultierende Niederschlag wurde gesammelt und auf Et<sub>2</sub>O umkristallisiert: Smp 228–230 °C. Die IR- und Massenspektrum-Analysen stimmten mit dem Di-hydrobromidsalz der genannten Verbindung überein.

Analyse: berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>38</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:  
C 43,04; H 8,07; Br 33,69; N 5,90  
gefunden: C 43,25; H 8,47; Br 32,99; N 5,96

**D. (1a, 2β, 3a) -4- Brom-N-[3-[(1,1-dimethylethyl)dime-thyl-silyl]-oxy] -2- (1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-N-methyl-benzamid**

Zu einer gerührten Lösung aus 4,1 g (13,1 mMol) des 5 Methylaminproduktes aus obigem Teil C und 1,59 g (15,7 mMol) Et<sub>3</sub>N in 80 ml Et<sub>2</sub>O wurde tropfenweise während einer Zeitspanne von 20 Minuten eine Lösung von 3,45 g (15,7 mMol) 4-Brombenzoyl-chlorid in 20 ml Et<sub>2</sub>O hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 10 während drei Stunden gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt, und der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung wurde mit Wasser, 15 10% NaOH und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeengt, und man erhielt 6,24 g (95%) des im Untertitel erwähnten silylierten Benzamides, welches in der nächsten Reaktionsstufe ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Eine analytische Probe wurde hergestellt durch Umkristallisation aus EtOAc-Skelly B, um das reine im Untertitel erwähnte silylierte Benzamid zu ergeben: Smp 124–127 °C. 20 Die IR- und NMR-Spektralanalysen stimmten mit dem genannten Zwischenprodukt überein.

Analyse: berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>BrN<sub>3</sub>SiO:  
C 58,16; H 7,93; Br 16,13; N 5,65  
gefunden: C 58,19; H 8,10; Br 15,76; N 5,42

**E. (1a, 2β, 3a) -4- Brom-N-[3-hydroxy -2- (1-pyrrolidi-nyl)cyclohexyl]-N-methyl-benzamid**

Eine Lösung von 3,0 g (6,1 mMol) des silylierten Benzamides aus obigem Teil D in 75 ml zirka 7N ethanolischer HCl wurde auf eine Temperatur von 50 °C während einer Stunde unter einer Stickstoffatmosphäre erwärmt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeengt, und der Rückstand wurde zwischen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 10% NaOH verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet, (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde an Silicagel chromatographiert, wobei mit MeOH-EtOAc 2:98 (v:v) eluiert wurde. Das so isolierte Produkt wurde aus MeOH-Et<sub>2</sub>O kristallisiert, und man erhielt 0,64 g (28%) des im Untertitel erwähnten Hydroxybenzamides: 40 Smp 120–125 °C. Die IR- und NMR-Spektralanalysen stimmten mit der im Untertitel erwähnten Verbindung überein, wobei diese Verbindung eine erfundungsgemäße Verbindung ist.

Analyse: berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O:  
C 56,70; H 6,61; Br 20,96; N 7,35  
gefunden: C 56,98; H 6,90; Br 20,78; N 7,14

**F. (1a, 2β, 3a) -4- Brom-N-[3-methoxy -2- (1-pyrrolidinyl)-50 cyclohexyl]-N-methylbenzamid-monohydrobromid**

Eine Aufschämmung von 0,27 g (1,56 mMol) NaH (50% Öl) in trockenem THF (frisch destilliert über LAH) wurde zweimal dekantiert, um das Mineralöl zu entfernen. Das NaH wurde mit 20 ml DMF und 1,5 g (2,8 mMol) des Hydroxybenzamides aus obigem Teil E unter einer Stickstoffatmosphäre vermischt. Nach einständigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 0,79 g (5,6 mMol) Methyliodid hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde 55 in 400 ml H<sub>2</sub>O geleert, und man extrahierte zweimal mit Et<sub>2</sub>O. Die etherischen Extrakte wurden vereinigt, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und im Vakuum eingeengt. Das Öl wurde mit Et<sub>2</sub>O/HBr behandelt, und der resultierende Niederschlag wurde aus MeOH-EtOAc umkristallisiert, und man erhielt 1,0 g (77%) des genannten Methoxyether-benzamidsalzes. Eine analytische Probe hatte einen Schmelzpunkt von 240–245 °C. Die IR- und NMR-Spektren stimmten mit der genannten Verbindung überein.

Analyse: berechnet für  $C_{19}H_{28}Br_2N_2O_2$ :  
 C 47,91; H 5,93; Br 33,56; N 5,88  
 gefunden: C 47,72; H 5,96; Br 33,23; N 5,71

*Beispiel 3*

3,4-Dichlor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidinyl)-1,4-dioxaspiro[4, 5]dec-6-yl]phenylacetamid und sein Monohydrochlorid

*A. trans(±)-1-[6-[Methyl(phenylmethyl)amino]-1,4-dioxaspiro[4, 5]dec-7-yl]pyrrolidin-monohydrochlorid*

Ein Gemisch von 40,6 g (0,25 Mol) Spiro[1,3-dioxolan]-2,2'-[7-oxabicyclo[4, 1, 0]heptan, auch als 7-Oxabicyclo[4, 1, 0]-heptan-2-on-ethylen-ketal bezeichnet (das obige Ethylenketal-Ausgangsmaterial wurde hergestellt, wie es von R. Vince et al. in «Synthesis . . . Synthesis» in J. of Med. Chem., 20, Nr. 7 (1977), Seiten 930–932 beschrieben ist.), 32,7 g (0,25 Mol) Methyl(phenylmethyl)amin und 35 ml Wasser wurde auf einem Dampfbad unter Rühren während 1,5 Stunden erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde anschliessend mit weiteren 500 ml Wasser versetzt und dampfdestilliert, bis das Destillat klar war. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die flüssigen Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei 71,6 g (100% Ausbeute) an rohem trans-(±)-6-Hydroxy-N-methyl-N-(phenylmethyl)-1,4-dioxaspiro[4, 5]decan-7-amin-Zwischenprodukt erhalten wurden.

Eine Lösung aus 22,19 g (0,08 Mol) des obigen rohen trans-Aminoalkohols und 15,6 ml (0,112 Mol) Triethylamin in 400 ml Methylenchlorid wurde unter Stickstoff in einem Eisbad gerührt, währenddem 11,4 g (0,1 Mol) Methansulfonylchlorid in 25 ml Methylenchlorid langsam während einer Zeitspanne von 30 Minuten hinzugegeben wurden. Das Gemisch wurde während weiteren zwei Stunden gerührt, und das resultierende Produkt wurde zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum bei Raumtemperatur eingeengt, wobei das rohe Mesylat-Zwischenprodukt zurückblieb.

Das rohe Mesylat wurde in einem Eisbad gekühlt, währenddem 150 ml Pyrrolidin hinzugegeben wurden. (Das Mesylat wurde während der Hinzugabe des Pyrrolidins gekühlt, um die heftige exotherme Reaktion zu verhindern, welche in früheren Experimenten beobachtet wurde.) Nach 10 Minuten wurde das Bad entfernt, und die Lösung wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und anschliessend auf eine Temperatur von 100 °C während vier Tagen erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand wurde zwischen Diethylether und Wasser verteilt. Die flüssigen Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingeengt, wobei man 29 g (110% Ausbeute) des rohen im Titel erwähnten Produktes erhielt.

Dieses rohe Produkt wurde an 1500 g Silicagel chromatographiert, wobei mit einem Methanol/Ammoniak/Ethylacetat-Gemisch 0,9:0,1:99 (v/v) eluiert wurde, welches allmählich auf 5,4:0,6:94 (v/v) erhöht wurde, und man erhielt 11,2 g des gewünschten erwähnten Produktes. Eine gemischte Fraktion von 7,7 g ergab eine Gesamtausbeute von 18,9 g (71%).

Das Monohydrochloridsalz dieses genannten Aminoadiproduktes, erhalten aus einem früheren Ansatz, wurde

der Analyse unterworfen: Smp 183–185 °C. Die IR- und Massenspektren-Analysen stimmten mit dem genannten Produkt überein. Die Elementaranalyse ergab folgende Resultate:

Analyse: berechnet für  $C_{20}H_{31}ClN_2O_2$ :  
 C 65,47; H 8,52; Cl 9,66; N 7,69  
 gefunden: C 65,29; H 8,66; Cl 9,78; N 7,70

*B. trans(±)-1-[6-(Methylamino)-1,4-dioxaspiro[4, 5]dec-7-yl]pyrrolidin*

10 Eine Lösung aus 11,2 g (0,034 Mol) des Pyrrolidinderivates aus obigem Teil A in 250 ml absolutem Ethanol wurde mit 11 g Palladium-auf-Kohle-Katalysator in einer Parr-Flasche vermischt und in einen «Pan shaker» unter einem Druck von 3,40 atm Wasserstoff während einer Stunde gegeben. Das resultierende hydrierte Material wurde durch ein Filterpolster (Celite<sup>4</sup>) filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt, wobei man 7,0 g (87,5% Ausbeute) an rohem trans(±)-1-[6-(Methylamino)-1,4-dioxaspiro[4, 5]dec-7-yl]pyrrolidin erhielt. Das NMR-Spektrum dieses Materials stimmte mit dem erwähnten Material überein.

*C. trans(±)-3,4-Dichlor-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidinyl)-1,4-dioxaspiro[4, 5]dec-6-yl]phenylacetamid und sein Monohydrochlorid*

25 Zu einer gerührten Lösung aus 2,4 g (0,01 Mol) trans-(±)-1-[6-(Methylamino)-1,4-dioxaspiro[4, 5]dec-7-yl]pyrrolidin und 1,2 g (0,012 Mol) Triethylamin in 150 ml Diethylether wurde eine Lösung von 2,68 g (0,012 Mol) 3,4-Dichlorphenylacetyl-chlorid in 100 ml Diethylether während einer Zeitspanne von 30 Minuten unter Stickstoff hinzugegeben. Das Gemisch wurde während zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufschlammung wurde filtriert, und das Filtrat wurde mit Wasser, 10%iger Natriumhydroxidlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, und anschliessend über Magnesiumsulfat getrocknet, und unter Vakuum eingeengt, wobei man 4,5 g an rohem Produkt erhielt. Der Rückstand wurde mit Chlorwasserstoff in Diethylether behandelt, und der resultierende Niederschlag wurde aus Methanol/Ethylacetat umkristallisiert, und man erhielt 2,5 g (46% Ausbeute) des erwähnten Endproduktes in der Form des Hydrochloridsalzes; Smp 228–231 °C. Die IR- und NMR-Spektren stimmten mit dem genannten Produkt überein. Die Elementaranalyse ergab folgendes Resultat:

Analyse: berechnet für  $C_{21}H_{29}Cl_3N_2O_3$ :  
 C 54,38; H 6,30; Cl 22,93; N 6,04  
 gefunden: C 54,32; H 6,47; Cl 22,82; N 6,29

*Beispiel 4*

*trans(±)-3,4-Dichlor-N-[7-(dimethylamino)-1,4-dioxaspiro[4, 5]dec-6-yl]-N-methylphenylacetamid und sein Monohydrochlorid*

*A. trans(±)-N<sup>6</sup>-(Phenylmethyl)-N<sup>6</sup>, N<sup>7</sup>, N<sup>7</sup>-trimethyl-1,4-dioxaspiro[4, 5]decan-6,7-diamin*

55 Eine Lösung aus 27,7 g (0,1 Mol) trans-(±)-6-Hydroxy-N-methyl-N-(phenylmethyl)-1,4-dioxaspiro[4, 5]decan-7-amin (hergestellt, wie es im obigen Beispiel 3A beschrieben wurde) in 700 ml Methylenchlorid und 14,2 g (0,14 Mol) Triethylamin wurde in einem Eisbad unter Stickstoff abgekühl. Eine Lösung von 14,3 g (0,125 Mol) Methansulfonylchlorid in 50 ml Methylenchlorid wurde langsam während einer Zeitspanne von 30 Minuten hinzugegeben. Nach 30 Minuten wurde das Gemisch mit Wasser behandelt, die Phasen wurden getrennt, und die organische Phase wurde getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Das resultierende Öl wurde abgekühlt, und 100 ml 40%iges wässriges Dimethylamin wurden hinzugegeben, und nach 30 Minuten wurde auf eine Temperatur von 60 °C während 18 Stunden erwärmt.

Die Temperatur wurde anschliessend auf 100 °C während zwei Tagen erhöht. Es blieb immer noch etwas Mesylat zurück, und 50 ml wässriges Methylamin wurden hinzugegeben, und das Gemisch wurde während weiteren 36 Stunden erwärmt. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat gewaschen, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Das resultierende rohe Öl wurde im Vakuum destilliert, und man erhielt 23,2 g an Produkt: Sdp 125–135 °C (0,005 mm). Das ölige intermedäre Produkt wurde weiter durch Chromatographie an 400 g Silicagel gereinigt, wobei mit 1 Liter Ethylacetat: Skellysolve® B 20:80 (v/v), gefolgt von 1 Liter Ethylacetat:Skellysolve® B 40:60 (v/v), 1 Liter Ethylacetat:Skellysolve® B 60:40 (v/v), 1 Liter Ethylacetat und 1 Liter Methanol/Ethylacetat 20:80 (v/v) eluiert wurden. Dabei wurden die folgenden Fraktionen erhalten und ihre Reinheit wurde mittels Gaschromatographie bestimmt: 3,3 g (91%), 14,0 g (75%), 2,0 g (94%), und 1,2 g (97%) (Gesamtausbeute 67% des im Untertitel erwähnten Diamines).

*B. trans-( $\mp$ )-N<sup>6</sup>, N<sup>7</sup>, N<sup>7</sup>-Trimethyl-1,4-dioxaspiro[4, 5]decan-6,7-diamin*

Eine Lösung von 6,5 g (0,0214 Mol) trans-( $\mp$ )-N<sup>6</sup>-(Phenylmethyl)-N<sup>6</sup>, N<sup>7</sup>, N<sup>7</sup>-trimethyl-1,4-dioxaspiro[4, 5]decan-6,7-diamin aus obigem Teil A und 6,5 g 10% Palladium-auf-Kohle-Katalysator in 250 ml absolutem Ethanol wurde in eine Parr-Schüttelapparatur unter einem Druck von 3,40 atm Wasserstoff gegeben. Nach 30 Minuten wurde die Aufschlammung filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit 50% NaOH-Lösung und Ethylacetat behandelt, getrennt, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt, wobei man 3 g an rohem trans-( $\mp$ )-N-Dimethyl-N-[6-(methylamino)-1,4-dioxa-spiro[4, 5]dec -7-yl]amin erhielt (66% Ausbeute).

*C. Endprodukt (weiter oben genannt)*

Eine Lösung von 1,5 g (0,007 Mol) trans-( $\mp$ )-N<sup>6</sup>, N<sup>7</sup>, N<sup>7</sup>-Trimethyl-1,4-dioxaspiro[4, 5]decan-6,7-diamin (obiger Teil B) und 0,78 g (0,0077 Mol) Triethylamin in 75 ml Diethylether wurde unter Stickstoff gerührt, währenddem eine Lösung von 1,72 g (0,0077 Mol) 3,4-Dichlorphenylacetylchlorid in 25 ml Diethylether während einer Zeitspanne von 0,5 Stunden hinzugegeben wurde, um das genannte Produkt zu bilden. Nach zwei Stunden wurde die resultierende Aufschlammung filtriert, und das Filtrat wurde mit H<sub>2</sub>O, 10% NaOH, H<sub>2</sub>O und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Das Öl wurde in Ethylacetat gelöst und mit einer Ethanol-Chlorwasserstofflösung behandelt, und das resultierende feste Salz wurde zweimal aus einem Methanol/Ethylacetat-Gemisch umkristallisiert, und man erhielt 1,3 g mit einem Schmelzpunkt von 233,5–235,5 °C und 0,52 g mit einem Schmelzpunkt von 230–233 °C des im Titel erwähnten Amin-amidsalzes (60% Ausbeute). Die Elementaranalyse ergab das folgende Resultat:

Analyse:

berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:

C 52,13; H 6,22; Cl 24,30; N 6,40  
gefunden: C 52,13; H 6,43; Cl 24,13; N 6,33

*Beispiel 5*

*trans-( $\mp$ )-4-Brom-N-[7-(N,N-dimethylamino)-1,4-dioxaspiro[4, 5]dec -6-yl]-N-methylbenzamid und sein Monohydrobromid, Methanol-Solvat*

Eine Lösung von 1,5 g (0,007 Mol) trans-[ $\mp$ ]-N<sup>6</sup>, N<sup>7</sup>, N<sup>7</sup>-Trimethyl-1,4-dioxaspiro[4, 5]decan-6,7-diamin (hergestellt, wie in obigem Beispiel 4B) und 0,78 g (0,0077 Mol) Triethyl-

amin in 75 ml Diethylether wurde unter Stickstoff gerührt, währenddem eine Lösung von 1,69 g (0,0077 Mol) 4-Brombenzoyl-chlorid in 25 ml Diethylether langsam hinzugegeben wurde. Nach zwei Stunden wurde die resultierende Aufschlammung filtriert, und das Filtrat wurde mit Wasser, 10%iger Natriumhydroxidlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der resultierende im Titel erwähnte rohe Aminoamid-Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst, filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen, und anschliessend wurde er mit einem Diethylether/Bromwasserstoff-Gemisch behandelt. Das resultierende feste Hydrobromidsalz wurde zweimal aus einem Methanol/Ethylacetat-Gemisch umkristallisiert, um 2,05 g an Produkt zu ergeben: Smp 156–160 °C, unter Schaumbildung (61% Ausbeute). Die Analyse ergab folgendes Resultat:

Analyse:

berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Methanol-Solvat:  
C 44,72; H 5,93; Br 31,32; N 5,49  
gefunden: C 44,82; H 6,05; Br 31,07; N 5,41

Ethylacetat 1,14%; Methanol 7,36%

*Beispiel 6*

trans-( $\mp$ )-4-Brom-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidinyl)-1,4-dioxaspiro[4, 5]dec -6-yl]benzamid und sein Monohydrobromid

Zu einer gerührten Lösung aus 1,3 g (0,0054 Mol) trans-( $\mp$ )-1-[6-(Methylamino)-1,4-dioxaspiro[4, 5]dec -7-yl]-pyrrolidin (hergestellt wie in obigem Beispiel 3B) und 0,657 g (0,0065 Mol) Et<sub>3</sub>N in 75 ml Diethylether wurde eine Lösung von 1,43 g (0,0065 Mol) 4-Brombenzoyl-bromid in 25 ml Diethylether während einer Zeitspanne von 30 Minuten unter Stickstoff hinzugegeben. Das Gemisch wurde während zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufschlammung wurde filtriert, und das Filtrat wurde mit Wasser, 10% NaOH, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde mit Diethylether/Bromwasserstoff behandelt, um 1,57 g (58%) des im Untertitel erwähnten Aminoamides zu ergeben: Smp 213–216 °C. Die IR- und Massenspektren stimmten mit der Strukturzuteilung überein.

Analyse: berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:  
C 47,64; H 5,60; Br 31,69; N 5,56  
gefunden: C 47,38; H 5,72; Br 31,32; N 5,54

*Beispiel 7*

(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 6 $\beta$ )-4-Brom-N-[2-hydroxy-6-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-N-methylbenzamid

Zu 5 ml konzentrierter Schwefelsäure, in einem Trocken-eis/Aceton Bad abgekühlt (die H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bildet eine Aufschlammung bei diesen Temperaturen) wurden 1,5 g (30 mMol) trans-( $\mp$ )-4-Brom-N-methyl-N-[7-(1-pyrrolidinyl)-1,4-dioxaspiro[4, 5]dec -6-yl]benzamid-monohydrobromid (hergestellt wie in obigem Beispiel 6 beschrieben) gegeben. Das resultierende aufgeschlammte Gemisch wurde langsam erwärmt, bis sich alle Festkörper gelöst hatten. Das Gemisch wurde sofort durch die Hinzugabe von festem Natriumbicarbonat und einer geringen Menge an Wasser neutralisiert, wobei von aussen das Gemisch gekühlt wurde. Die resultierende basische Lösung wurde mit Methylenechlorid extrahiert, und die resultierende organische flüssige Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, unter Verwendung von Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wobei als Rückstand das rohe Keton, nämlich 4-Brom-N-methyl-N-[2-oxo-6-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]benzamid, zurückblieb.

Das rohe ölige Keton wurde sofort in 50 ml absolutem

Ethanol gelöst, zu welchem 0,23 g (6,0 mMol) Natriumborhydrid gegeben wurden. Nach dem Rühren des Gemisches bei Raumtemperatur während einer Stunde wurden 200 ml Wasser hinzugefügt. Das Gemisch wurde mit Diethylether extrahiert, die flüssigen Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Natriumchlorid gesättigt und anschliessend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wobei 1,2 g an rohem Festkörper zurückblieben. Drei Umkristallisationen aus Methanol/Ethylacetat ergaben 0,55 g (56%) der im Titel erwähnten Hydroxycyclohexyl-Verbindung: Smp 149–155 °C.

Analyse: berechnet für  $C_{18}H_{25}BrN_2O_2$ :  
C 59,70; H 6,61; N 7,35; Br 20,96  
gefunden: C 59,68; H 6,62; N 7,29; Br 21,15

#### Beispiel 8

*trans-(±)-4-Brom-N-methyl-N-[6-(1-pyrrolidinyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-yl]benzamid-monohydrochlorid*

*A. trans-(±)-1-[8-(Methylamino)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-yl]-pyrrolidin-monohydrochlorid*

Eine Lösung von 38,9 g (0,249 Mol) Spiro[1,3-dioxalen]-2,2'-[7]oxabicyclo[5.1.0]heptan (das Ausgangsmaterial (ebenfalls in obigem Beispiel 4A erwähnt) wurde entsprechend dem Verfahren von R. Vince et al., J. Med. Chem., 20, 930 (1977) hergestellt.) in 50 ml Pyrrolidin und 2 ml  $H_2O$  wurde auf eine Temperatur von 86 °C während 18 Stunden erwärmt. Das überschüssige Pyrrolidin wurde auf dem Rotationsverdampfer entfernt, und der Rückstand wurde zwischen EtOAc und  $H_2O$  verteilt. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Phase wurde mit  $H_2O$  gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt, wobei man 31 g an rohem Öl erhielt. Das Öl wurde an 1500 g RP-2 Silicagel chromatographiert, wobei mit EtOAc eluiert wurde, und man erhielt 26,5 g (47%) des trans-Aminoalkohols, nämlich *trans-(±)-7-(1-Pyrrolidinyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decane-6-ol*.

Eine Lösung von 26,5 g (0,117 Mol) des trans-Aminoalkohols in 300 ml  $CH_2Cl_2$  und 17,76 g (0,175 Mol)  $Et_3N$  wurde in einem Eisbad unter  $N_2$  abgekühlt. Zu dieser Lösung wurden während einer Zeitspanne von 30 Minuten 20,1 g (0,175 Mol) Methansulfonylchlorid hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde während zwei Stunden gerührt. Das Gemisch wurde zwischen  $CH_2Cl_2$  und  $H_2O$  verteilt, die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in eine rostfreie Stahlbombe zusammen mit 200 ml Methylamin gegeben, und man erwärmt auf einem Dampfbad während zwei Tagen. Die Bombe wurde abgekühlt, entlüftet, und das überschüssige Methylamin wurde verdampft. Der Rückstand wurde zwischen EtOAc und  $H_2O$  verteilt, und die organische Phase wurde abgetrennt, mit  $H_2O$  und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Das rohe Öl wurde an 500 g RP-2 Silicagel chromatogra-

phiert, wobei zuerst mit EtOAc und anschliessend mit  $MeOH-NH_4-OH-EtOAc$ , 1,8:0,2:98 (v:v) eluiert wurde, und man erhielt 14,65 g (50% vom Aminoalkohol) des im Untertitel erwähnten trans-Diamins. NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,8–1,9 (m, 10H, Ring  $CH_2$ ), 1,9–2,3 (m, 1H, CH–NH), 2,45 (s, 3H,  $CH_3$ –N), 2,5–3,2 (m, 5H,  $CH_2$ –N), 3,75–4,2 (m, 4H,  $CH_2O$ ).

*B. trans-(±)-4-Brom-N-methyl-N-[6-(1-pyrrolidinyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-yl]benzamid-monohydrochlorid*

Zu einer gerührten Lösung von 7,2 g (0,03 Mol) *trans-(±)-1-[7-(Methylamino)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-yl]pyrrolidin* in 200 ml  $Et_2O$  und 3,64 g (0,036 Mol) Triethylamin wurde eine Lösung von 7,9 g (0,036 Mol) 4-Brombenzoyl-chlorid in 50 ml  $Et_2O$  während einer Zeitspanne von 30 Minuten unter  $N_2$  hinzugegeben. Nach zwei Stunden wurde die Aufschlammung filtriert, und das Salz wurde mit  $Et_2O$  gewaschen. Die vereinigten etherischen Schichten wurden mit  $H_2O$ , 10%NaOH,  $H_2O$  und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit  $Et_2O/HCl$  behandelt, und der resultierende Niederschlag wurde aus  $MeOH-EtOAc$  umkristallisiert, und man erhielt 7,0 g mit einem Schmelzpunkt von 218–219 °C und 1,68 g mit einem Schmelzpunkt von 212–214 °C (56%) des im Titel erwähnten Amides: Smp 219–220,5 °C. Die NMR- und IR-Spektren stimmten mit dem im Titel erwähnten Aminoamidketal überein.

Analyse: berechnet für  $C_{20}H_{28}BrClN_2O_3$ :

gefunden: C 52,24; H 6,14; Br 17,38; Cl 7,71; N 6--

gefunden: C 51,88; H 6,24; Br 17,36; Cl 7,78; N 6,40

30

#### Beispiel 9

*trans-(±)-4-Brom-N-methyl-N-[3-oxo-2-(1-pyrrolidinyl)-cyclohexyl]benzamid-monohydrobromid*

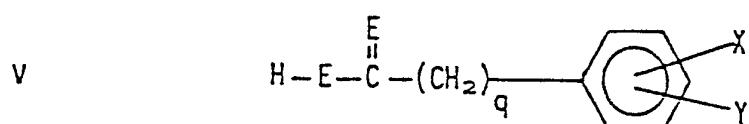
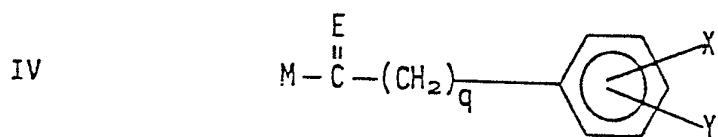
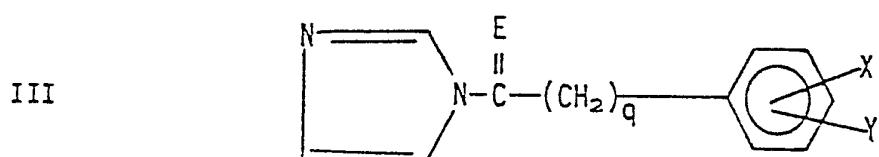
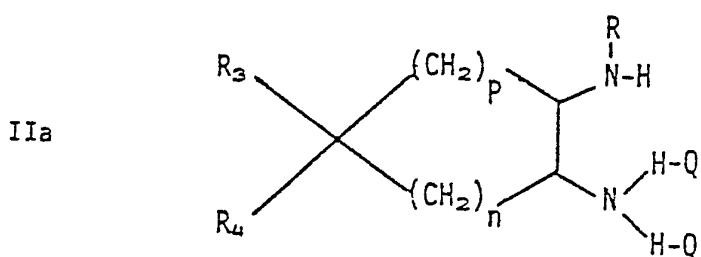
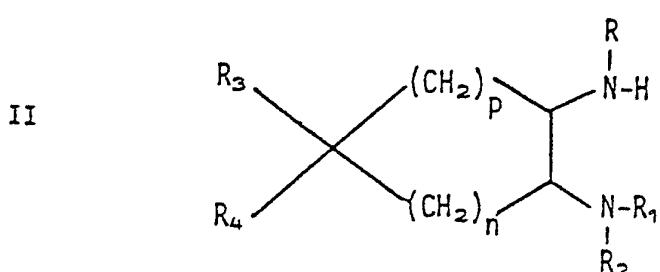
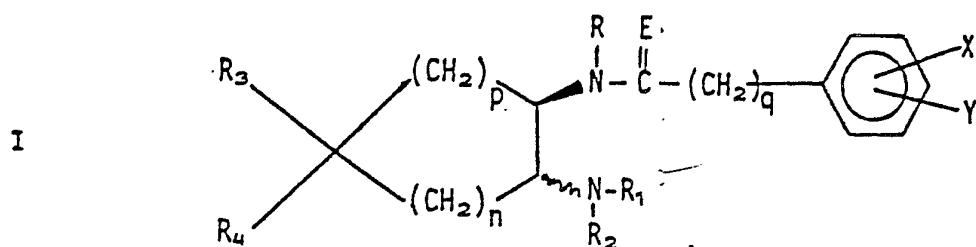
Zu 12 ml konzentrierter  $H_2SO_4$  in einem Glasbecher wurden 2,2 g (0,0048 Mol) des Aminoamidketals, hergestellt, wie es in Beispiel 8B beschrieben wurde, gegeben. Das Gemisch wurde gerührt, bis sich der Festkörper gelöst und das Schäumen aufgehört hatte. Die Lösung wurde rasch mit Eis verdünnt und mit 50% NaOH basisch gestellt (pH 14), während dem die Eisbad-Temperatur aufrecht erhalten wurde. Das Produkt wurde mit EtOAc extrahiert, und die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $MgSO_4$ ) und im Vakuum eingeengt. Obwohl die freie Base eine kristalline Verbindung ist (Smp 145–149 °C), ist sie unstabil, was sich bei 40 der Verbreiterung des Schmelzpunktes bei den nachfolgenden Umkristallisationen erwies. Daher wurde das Hydrobromidsalz mit  $Et_2O/HBr$  hergestellt, und der resultierende Niederschlag wurde aus  $MeOH-EtOAc$  umkristallisiert, und man erhielt 0,29 g (16%) der im Titel erwähnten Verbindung: Smp 50 190–196 °C. Die IR- und NMR-Spektren stimmten mit der im Titel erwähnten Verbindung überein.

Analyse: berechnet für  $C_{18}H_{24}Br_2N_2O_2$ :

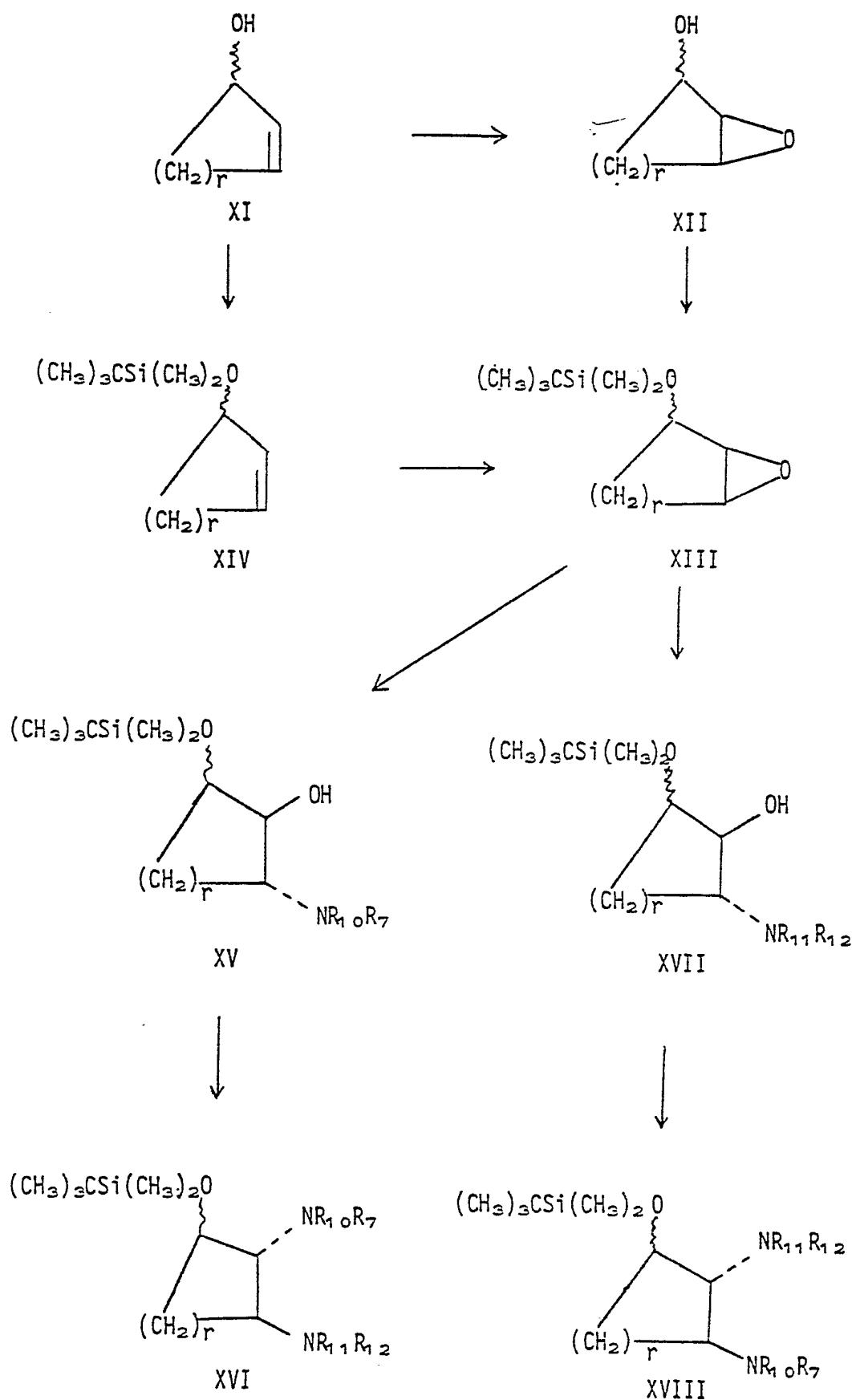
gefunden: C 46,98; H 5,26; Br 34,73; N 6,09

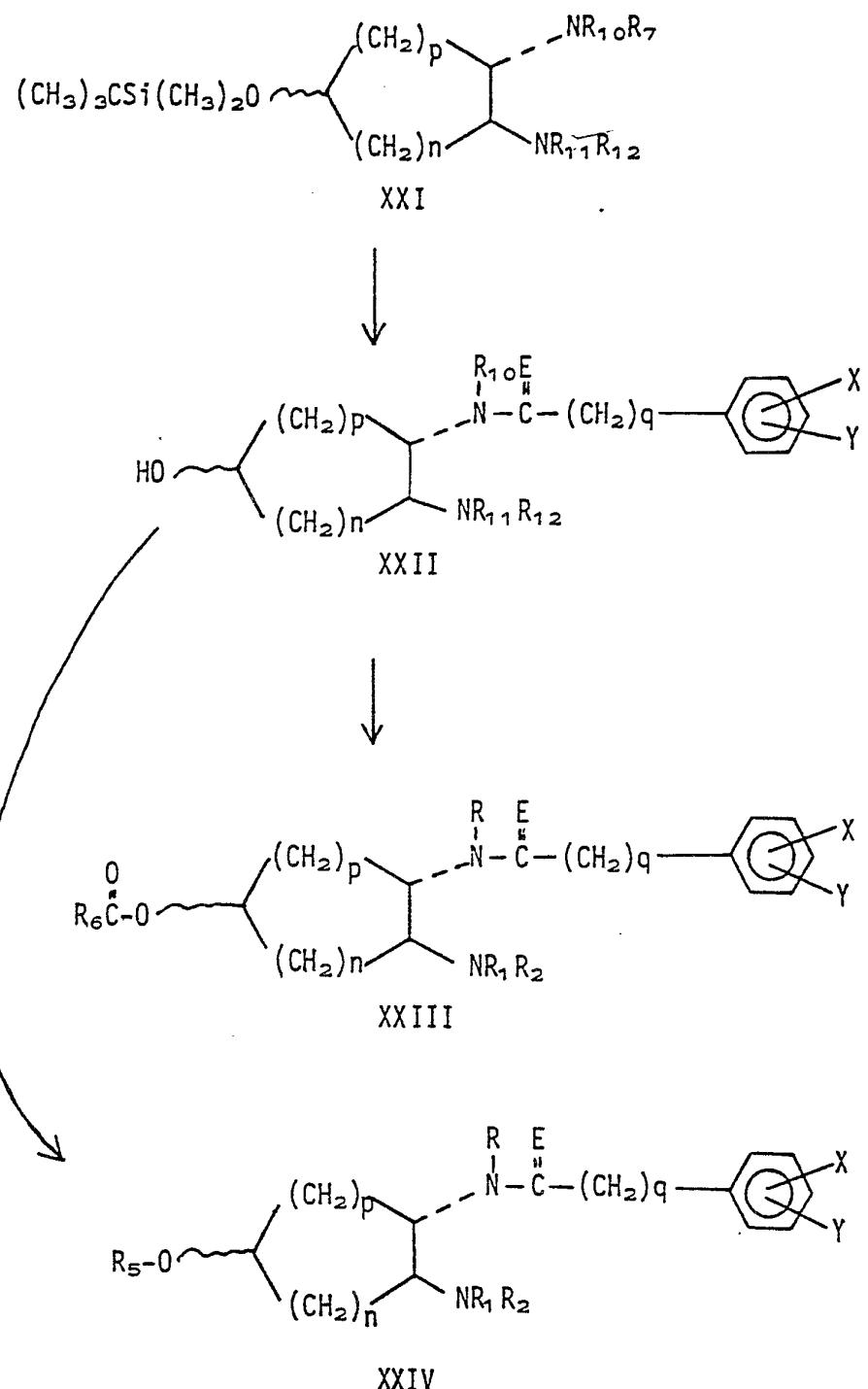
gefunden: C 47,08; H 5,27; Br 34,20; N 5,99.

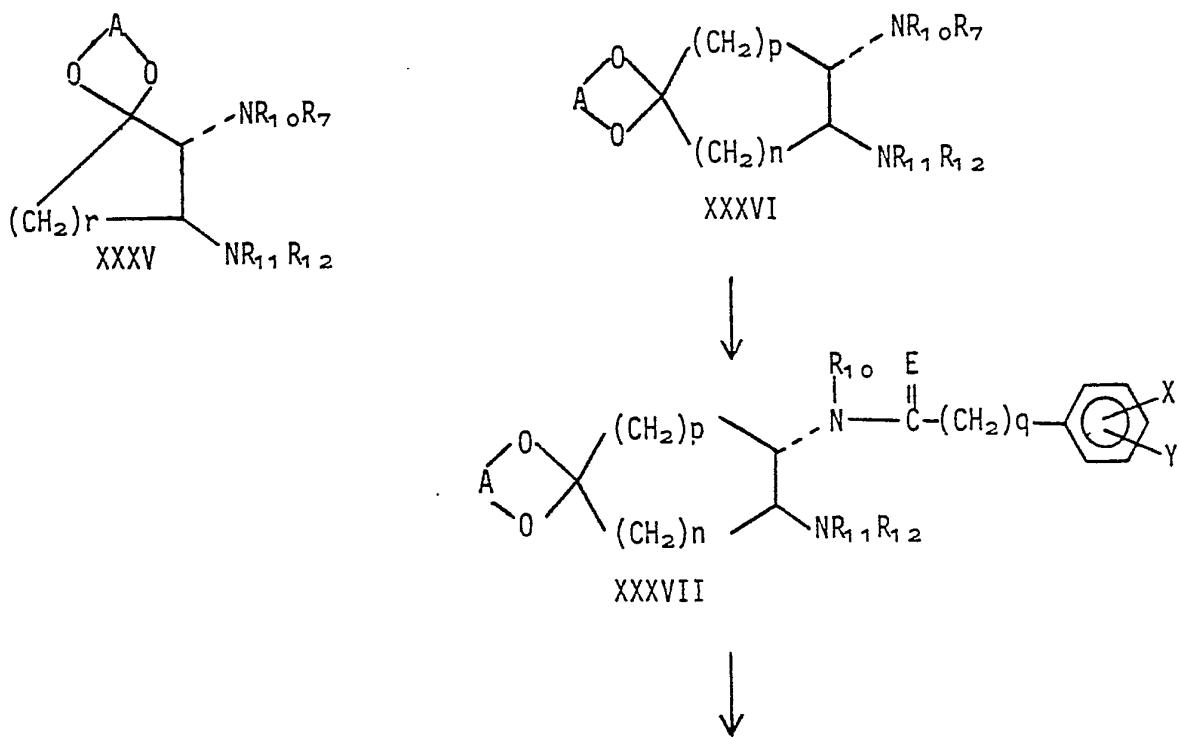
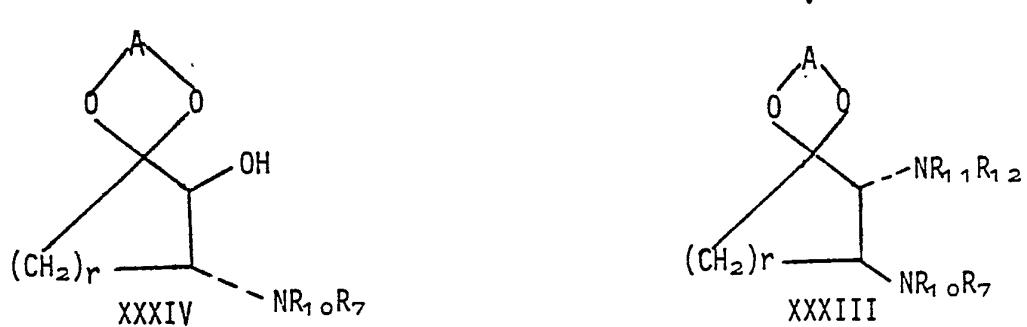
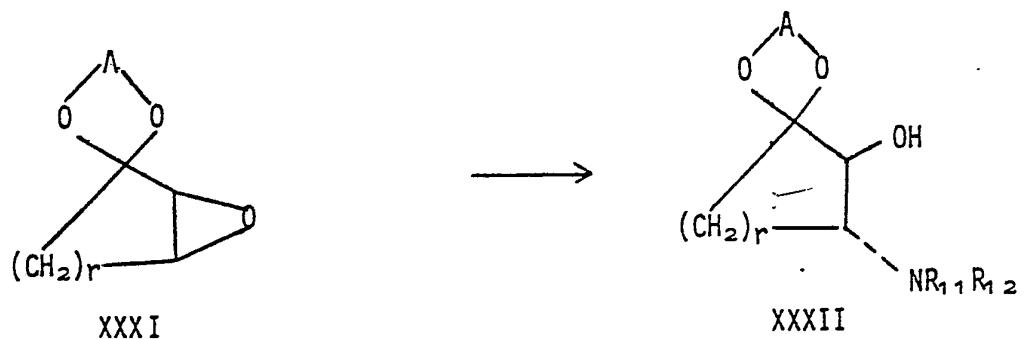
Allgemeine chemische Strukturen



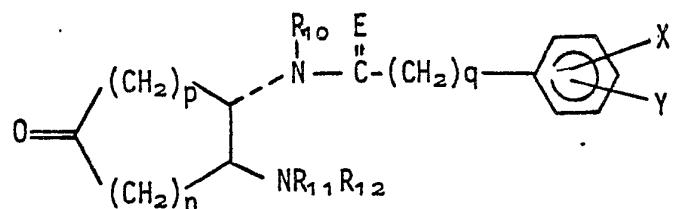
Formelschema A



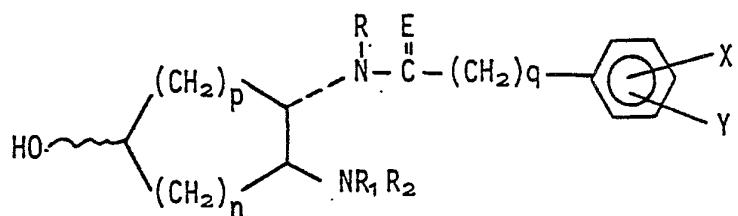
Formelschema B



Formelschema C (Fortsetzung)



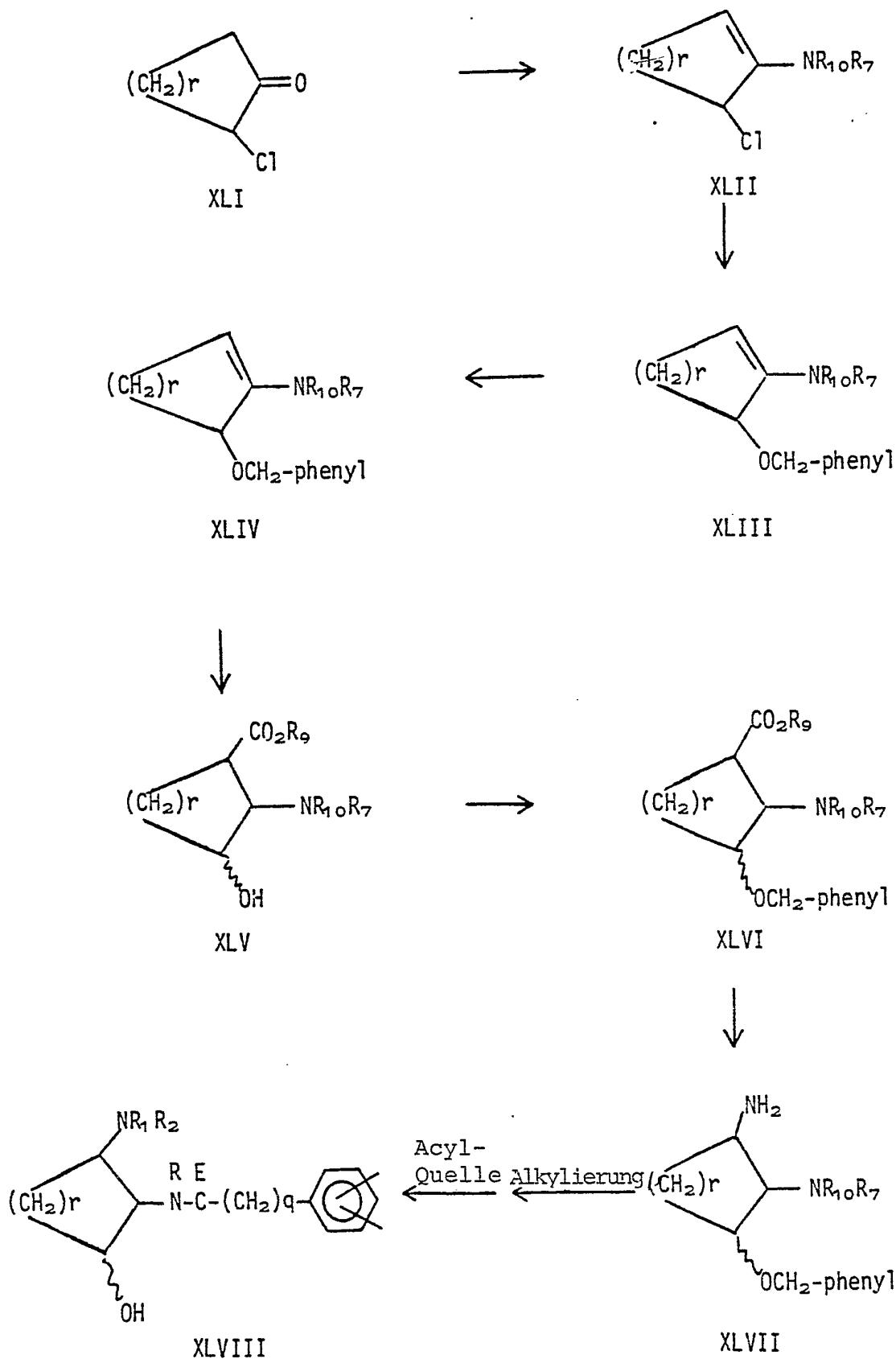
XXXVIII



XXXIX

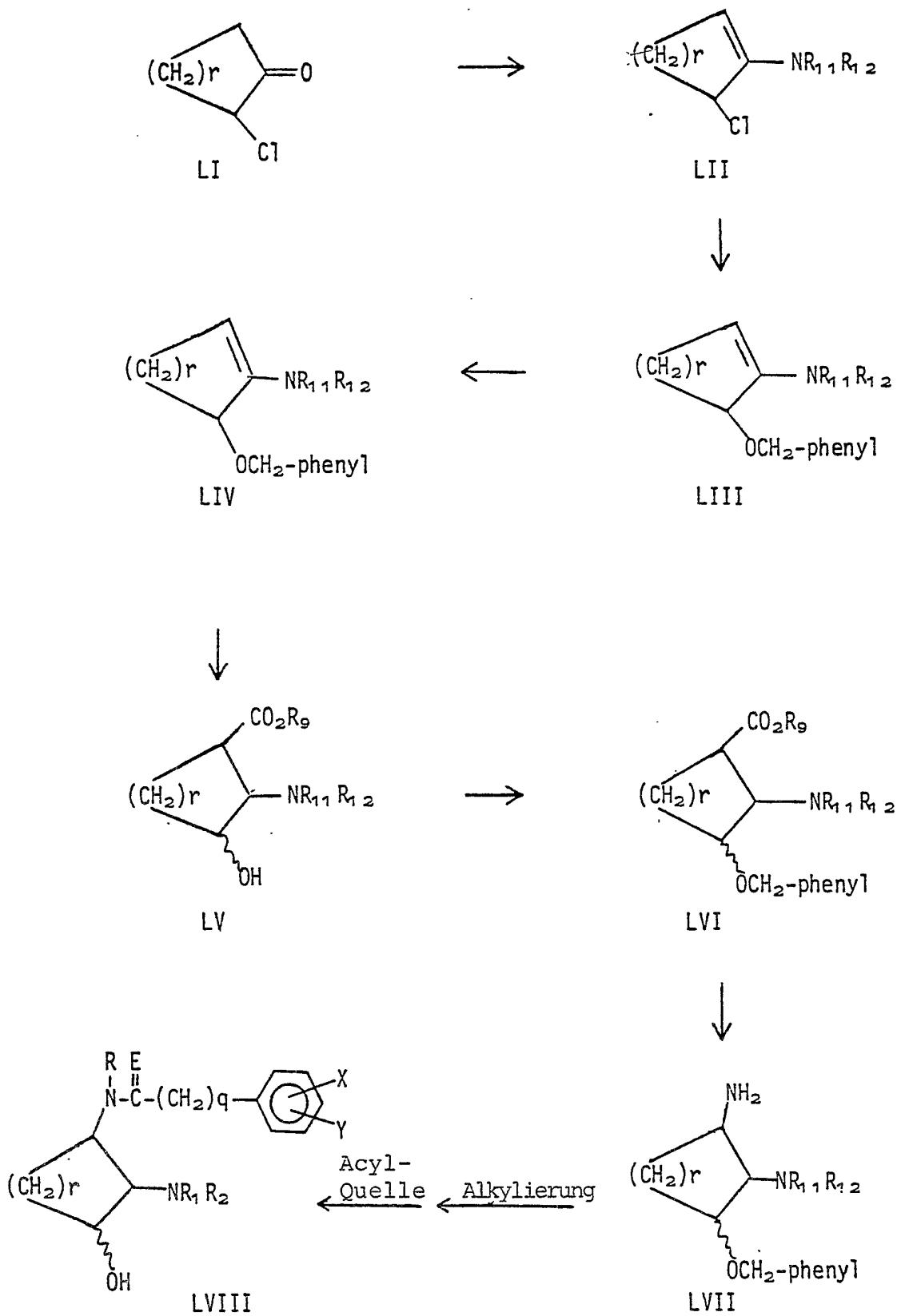
Formelschema D

(Zur Herstellung von cis-Amino-amiden, worin p 0 ist)



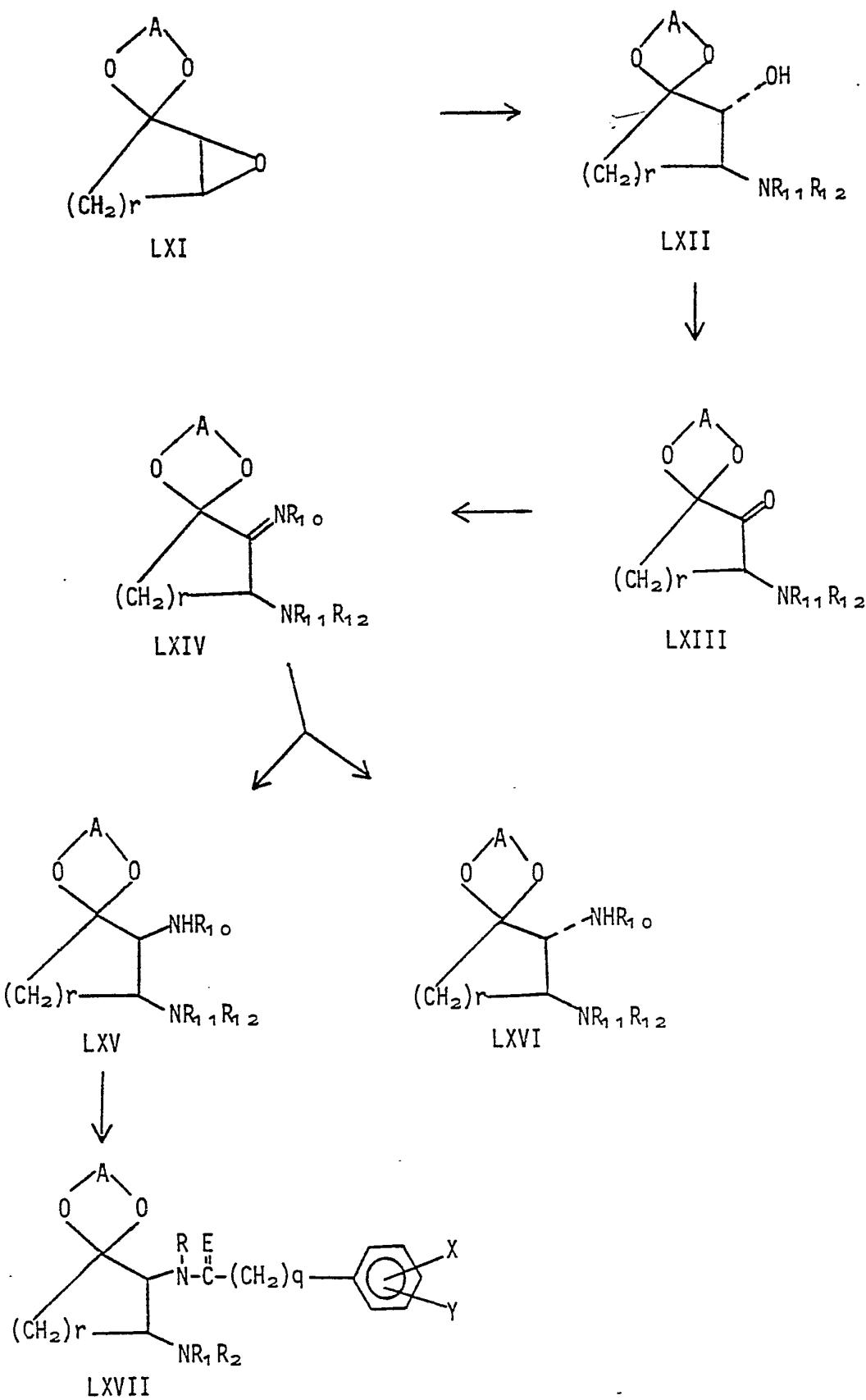
Formelschema E

(Zur Herstellung von cis-Amino-amiden, worin n 0 ist)



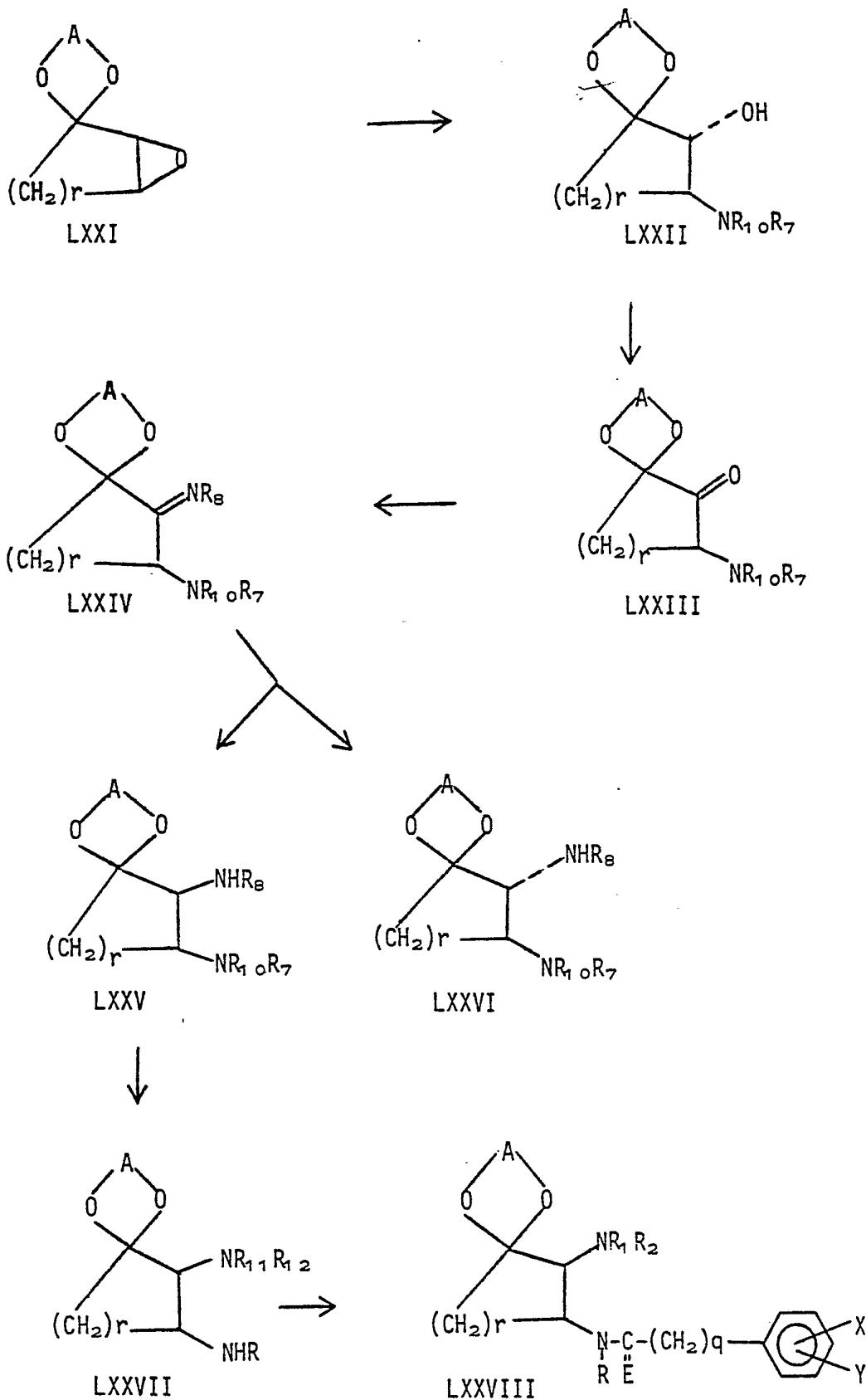
Formelschema F

(Zur Herstellung von Ketalen, worin p 0 ist)



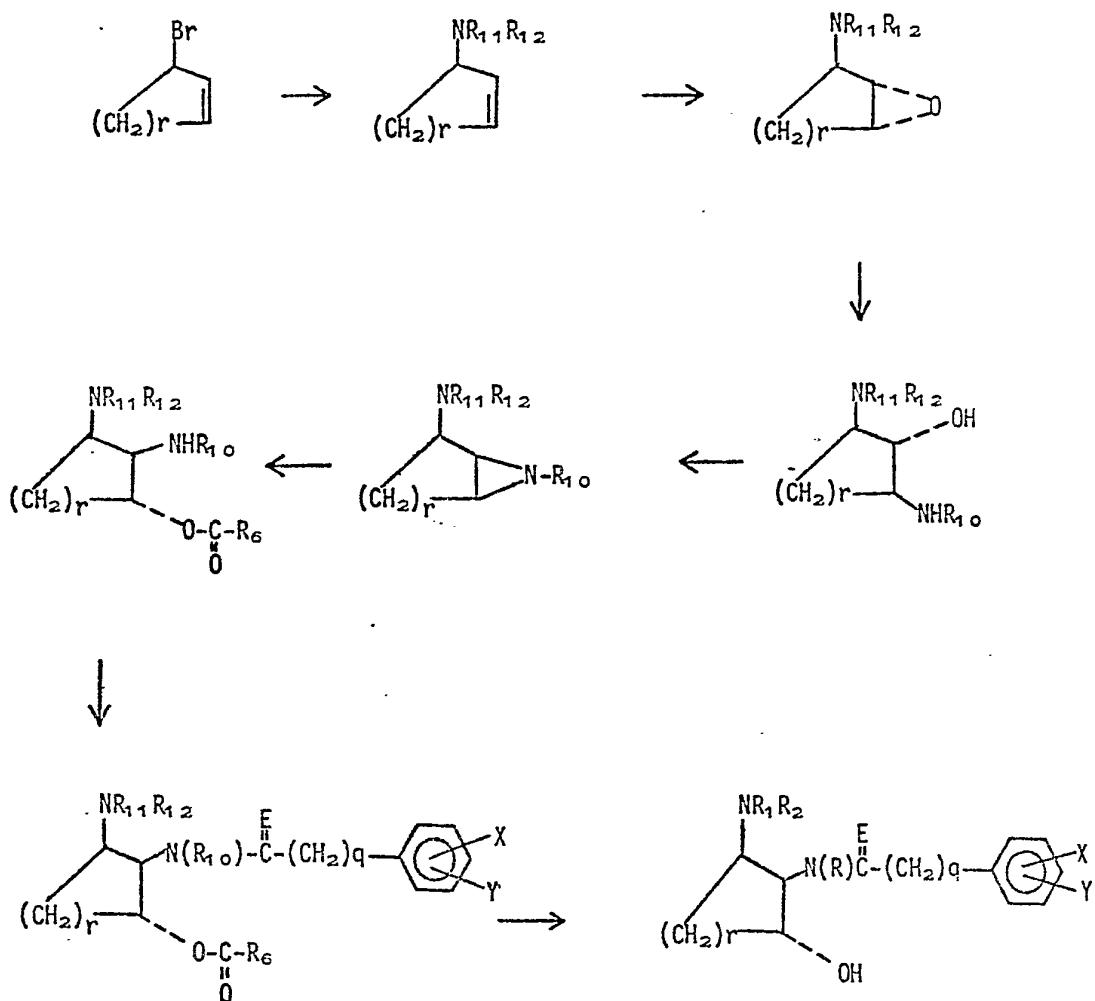
Formelschema G

(Zur Herstellung von Ketalenen, worin n 0 ist)



### Formelschema H

(Zur Herstellung von cis-Amino-amiden, worin p 0 ist)



Formelschema I

(Zur Herstellung von cis-Amino-amiden, worin n 0 ist)

