

(12) **Ausschließungspatent**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **229 116 A5**

4(51) **C 07 C 65/32** **C 07 C 149/40**
C 07 C 59/68 **C 07 D 257/04**
C 07 C 59/90
C 07 C 101/44
C 07 C 101/50

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 C / 265 344 6	(22)	17.07.84	(44)	30.10.85
(31)	514,428	(32)	18.07.83	(33)	US

(71) siehe (73)
 (72) Dillard, Robert D., US
 (73) Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana/V. St. A., US

(54) Verfahren zur Herstellung von Phenylverbindungen

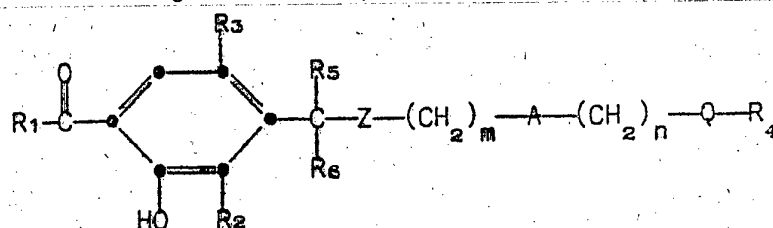
(57) Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen mit der aus dem Formelblatt hervorgehenden allgemeinen Formel oder von pharmazeutisch annehmbaren Salzen hiervon, worin R_1 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, durch Phenyl substituiertes C_1-C_3 -Alkyl, Phenyl oder durch Halogen, C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl ist, R_2 für C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, Benzyl oder 2-Phenylethyl steht, R_3 Wasserstoff, Brom oder Chlor ist,

Z für $-O-$, $NR-$ oder $-S-$ steht oder zusammengekommen

R_5
 $-C-Z-$ für $-CH=CH-$ steht, m für 0 bis 4 steht,
 R_6

A eine Bindung, $-O-$, $-S-$, $NR'-$, $-C-$ oder $-CHOH$ ist, n für

0 bis 4 steht, Q eine Bindung, $-O-$, $-S-$ oder $-NR''-$ ist und R_4 für $-CN$, Hydroxy, $-SC(=NH)NH_2$, $-NR_{14}-R_{15}$, $-COR_9$ oder aromatische einkernige oder mehrkernige Reste steht, R , R' und R'' unabhängig Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkyl ist, R_5 und R_6 unabhängig Wasserstoff, C_1-C_3 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet, und R_9 für Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, $-NHOH$ oder $-NR_{14}R_{15}$ steht, durch an sich bekannte Umsetzung entsprechender Ausgangsmaterialien. Die hierdurch erhaltenen Verbindungen sind wertvolle Leukotrien-Antagonisten wie beispielsweise die



Anwendungsgebiet der Erfindung:

- 15 Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer Phenylverbindungen, die wertvolle Leukotrien-Antagonisten sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

- 20 Die Erforschung des Gebiets der allergischen Reaktionen der Lunge hat den Beweis erbracht, daß durch Einwirkung von Lipoxxygenasen gebildete Arachidonsäurederivate mit verschiedenen Krankheitszuständen in Beziehung stehen. Einige dieser Arachidon-Metaboliten sind als Mitglieder
- 25 einer Familie von Eicosatetraensäuren klassifiziert worden, die als Leukotriene bezeichnet werden. Drei dieser Substanzen hält man derzeit als die vorwiegenden Komponenten dafür, was bisher als Anaphylaxe langsam reagierender Substanzen (SRS-A) bezeichnet wird.

30

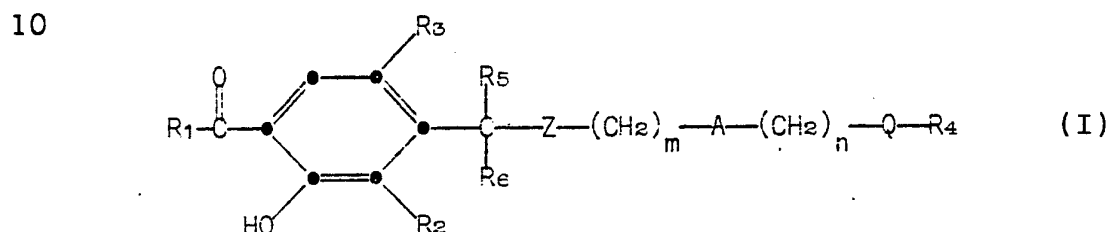
Aufgabe der Erfindung:

- Der Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung neuer Phenylverbindungen zu schaffen, die selektive Leukotrien-Antagonisten sind und die sich
- 35 zur therapeutischen Behandlung allergischer Krankheiten, wie Asthma, verwenden lassen, deren kausale Mediatoren Leukotriene sein sollen. Weiter sollen erfindungsgemäß

1 Verbindungen bereitgestellt werden, die sich als wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Wirkstoffe verwenden lassen.

5 Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die obige Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch Verbindungen der Formel I



15

und pharmazeutisch annehmbare Salze hiervon, worin

16 R_1 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, durch Phenyl substituiertes C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl oder durch Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl ist,

20

R_2 für C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, Benzyl oder 2-Phenylethyl steht,

R_3 Wasserstoff, Brom oder Chlor ist,

25 Z für -O-, -NR- oder $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}^P$ steht oder zusammengekommen

30 $\overset{R_5}{\underset{R_6}{|C|}} - Z -$ für -CH=CH- steht,

m für 0 bis 4 steht,

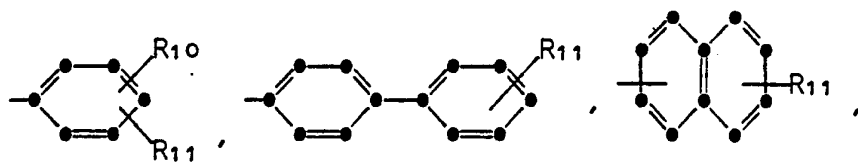
A eine Bindung, -O-, $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}^P$, -NR'-, $\overset{O}{\underset{||}{C}}$ oder -CHOH- ist,

n für 0 bis 4 steht,

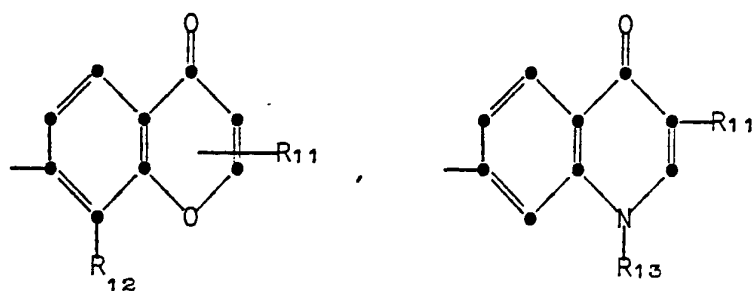
35 Q eine Bindung, -O-, $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}^P$ oder -NR- ist und

R_4 für -CN, Hydroxy, -SC(=NH)NH₂, -NR₁₄-R₁₅, -COR₉,

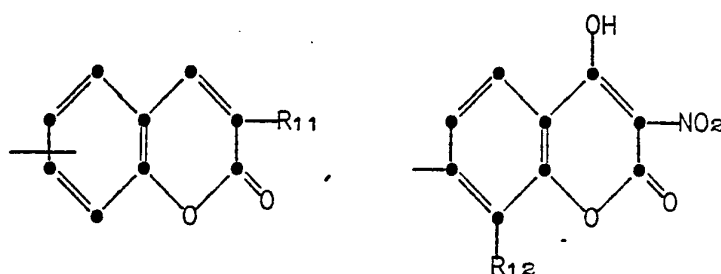
5



10

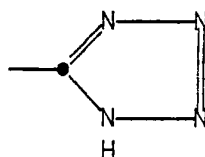


15



20

oder



25

steht,

worin jeder der Reste R, R' und R'' unabhängig Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet,

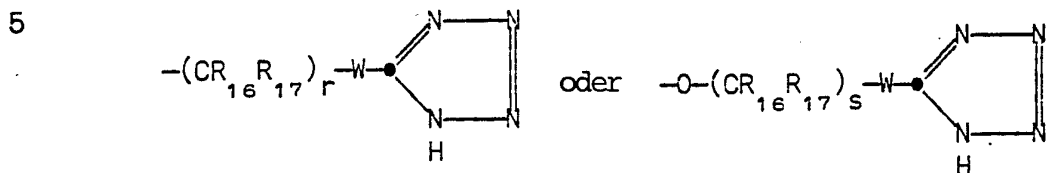
30

jeder der Reste R₅ und R₆ unabhängig Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Phenyl oder Benzyl ist,

R₉ Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, -NHOH oder -NR₁₄R₁₅ ist,

R₁₀ Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₃-alkyl)amino oder (C₁-C₃-Alkyl)CONH- ist,

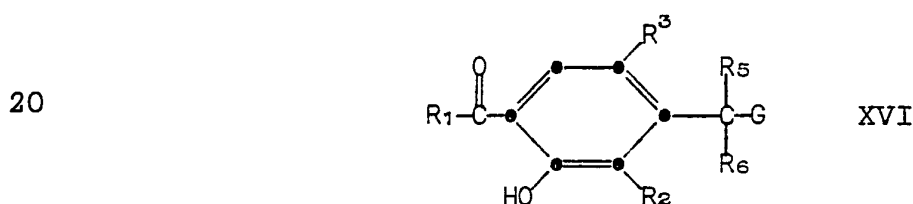
- 1 R_{11} für $-(CR_{16}R_{17})_r-COR_9$, $-O-(CR_{16}R_{17})_s-COR_9$,
 $-(CR_{16}R_{17})_r-T-CN$, $-O-(CR_{16}R_{17})_s-T-CN$,



- steht,
- 10 R_{12} Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkyl ist,
 R_{13} Wasserstoff oder Methyl ist,
jeder der Reste R_{14} und R_{15} unabhängig Wasserstoff oder
 C_1-C_3 -Alkyl ist oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen
Morpholin- oder N-Methylpiperazinring bildet,
- 15 jeder der Reste R_{16} und R_{17} unabhängig Wasserstoff oder
 C_1-C_3 -Alkyl ist,
 r für 0 bis 4 steht,
 s für 1 bis 4 steht,
 T eine Bindung oder $-S-$ ist, $(O)_p$
20 W eine Bindung, $-O-$, $-NR'''-$ oder $-S-$ ist,
 R''' Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkyl bedeutet und
 p für 0, 1 oder 2 steht,
mit der Maßgabe, daß
- (a) falls R_4 für $-CN$, $-COR_9$, Hydroxy, $-NR_{11}R_{12}$ oder
25 $-SC(=NH)NH_2$ steht, die Gruppe Q dann nur eine Bindung
sein kann und n nicht 0 sein darf,
- (b) falls A für $-O-$, $-S-$, $-NR'-$ oder $-CHOH-$ steht und
30 Z für $-O-$, $-S-$ oder $-NR-$ steht, der Index m dann
nicht 0 sein darf,
- (c) falls A für $-O-$, $-S-$, $-NR'$ oder $-CHOH-$ steht und
35 Q für $-O-$, $-S-$ oder $-NR''-$ steht, der Index n dann
nicht 0 sein darf,

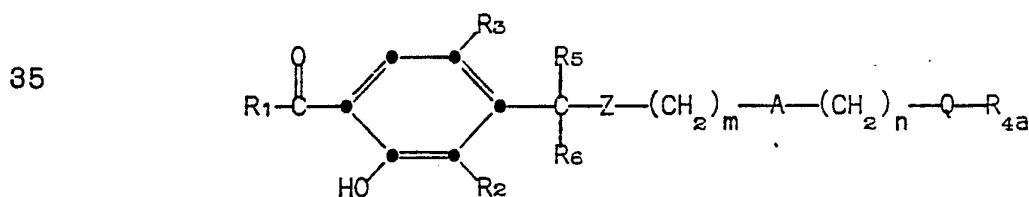
- 1 (d) falls Z für -O-, $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}P$ oder -NR- steht, Q für -O-,
 $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}P$ oder -NR"- und A eine Bindung ist, die Indizes m
 und n dann nicht beide 0 sein dürfen, und
- 5 (e) falls A für $\overset{O}{||}{C}$ - steht, $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}P$
 (1) m nicht 0 sein darf, wenn Z für $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}P$ steht,
 (2) n nicht 0 sein darf, wenn Q für $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}P$ steht, und
 10 (3) m und n nicht beide 0 sein dürfen, falls Z für
 -O- oder -NR- steht und Q für -O- oder -NR"- steht.

Erfindungsgemäß werden auch bestimmte Zwischenprodukte ge-
 schaffen, die sich zur Herstellung der Verbindungen der
 15 Formel I eignen. Diese Verbindungen haben die allgemeine
 Formel



25 worin
 R_1, R_2, R_3, R_5 und R_6 wie oben definiert sind und G für
 Halogen, Hydroxy, Thiol, $-NR_{18}R_{19}$ oder $-P(C_6H_5)_3X'$ steht,
 wobei jeder der Reste R_{18} und R_{19} unabhängig Wasserstoff
 oder C_1 - C_3 -Alkyl ist und X' für Halogen steht.

30 Von den Verbindungen der Formel I sind die Verbindungen
 der folgenden Formel nur als Zwischenprodukte zur Her-
 stellung wirksamer Verbindungen brauchbar,



1 worin

R_1 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, durch Phenyl substituiertes C_1-C_3 -Alkyl, Phenyl oder durch Halogen, C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl ist,

R_2 für C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, Benzyl oder 2-Phenylethyl steht,

R_3 Wasserstoff, Brom oder Chlor ist,

10 Z für -O-, -NR- oder $\overset{(O)}{\underset{p}{\parallel}}S-$ steht oder zusammengekommen

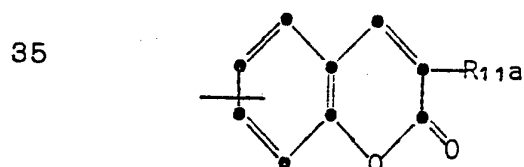
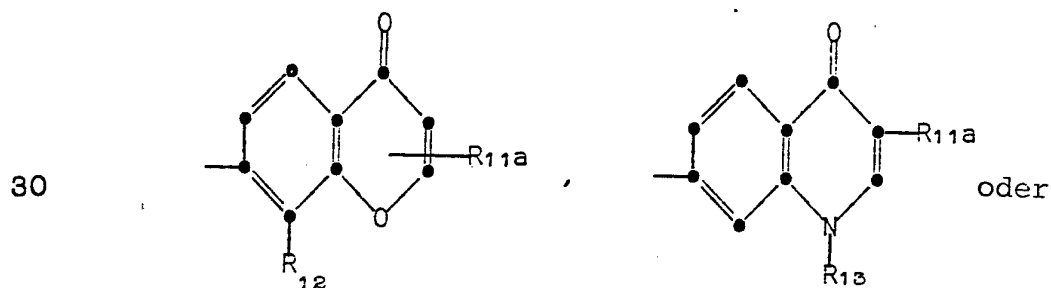
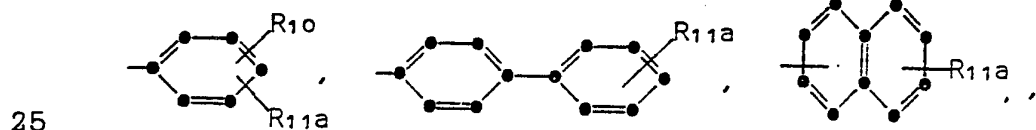
$\overset{R_5}{\underset{R_6}{\underset{|}{\underset{|}{C}}}}-Z-$ für -CH=CH- steht,

m für 0 bis 4 steht,

15 A eine Bindung, -O-, $\overset{(O)}{\underset{p}{\parallel}}S-$, -NR'-, $\overset{O}{\parallel}C-$ oder -CHOH- ist, n für 0 bis 4 steht,

Q eine Bindung, -O-, $\overset{(O)}{\underset{p}{\parallel}}S-$ oder -NR"- ist und

20 R_{4a} für -CN,

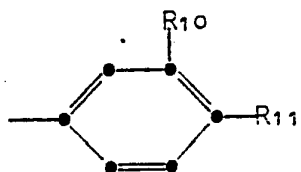


- 1 steht,
 worin jeder der Reste R, R' und R" unabhängig Wasserstoff
 oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet,
 jeder der Reste R₅ und R₆ unabhängig Wasserstoff, C₁-C₃-
 5 Alkyl, Phenyl oder Benzyl ist,
 R₁₀ Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, C₁-C₄-
 Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₃-alkyl)amino oder (C₁-C₃-
 alkyl)CONH ist,
 R_{11a} für -(CR₁₆R₁₇)_r-T-CN oder -O-(CR₁₆R₁₇)_s-T-CN steht,
 10 R₁₂ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl ist,
 R₁₃ Wasserstoff oder Methyl ist,
 jeder der Reste R₁₆ und R₁₇ unabhängig Wasserstoff oder
 C₁-C₃-Alkyl ist
 r für 0 bis 4 steht,
 15 s für 1 bis 4 steht,
 T eine Bindung oder -S- ist, und
 p für 0, 1 oder 2 steht,
 mit der Maßgabe, daß
 (a) falls R_{4a} für -CN steht, die Brücke Q nur eine Bin-
 20 dung oder -S- sein kann und n nicht 0 sein darf,
 (b) falls A für -O-, $\overset{(O)}{\underset{p}{\parallel}}S-$, NR'- oder -CHOH steht und
 z für -O-, $\overset{(O)}{\underset{p}{\parallel}}S-$, oder -NR'- steht, der Index m dann nicht
 25 0 sein darf,
 (c) falls A für -O-, $\overset{(O)}{\underset{p}{\parallel}}S-$, -NR'- oder -CHOH steht und
 Q für -O-, $\overset{(O)}{\underset{p}{\parallel}}S-$ oder -NR"- steht, der Index n dann
 30 nicht 0 sein darf,
 (d) falls Z für -O-, $\overset{(O)}{\underset{p}{\parallel}}S-$ oder -NR- steht, Q für -O-,
 $\overset{(O)}{\underset{p}{\parallel}}S-$ oder -NR"- steht und A eine Bindung ist, die Indizes m
 35 und n dann nicht beide 0 sein dürfen, und
 (e) falls A für $\overset{O}{\parallel}C-$ steht,

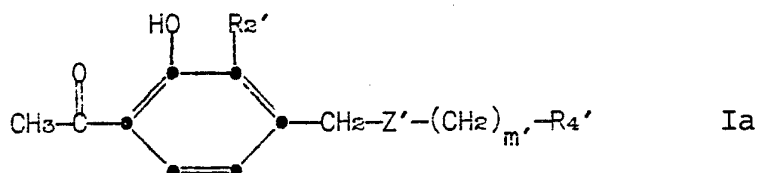
- 1 (1) m nicht 0 sein darf, wenn Z für $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}P$ steht,
 (2) n nicht 0 sein darf, wenn Q für $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}P$ steht, und
 5 (3) m und n nicht beide 0 sein dürfen, falls Z für
 -O- oder -NR- steht und Q für -O- oder -NR"-
 steht.

Die verbleibenden Verbindungen der Formel I eignen sich
 zur Behandlung sofortiger hypersensitiver Reaktionen. Eine
 10 bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind folgende Verbindungen aus der Formel I:

- (a) $R_1 = C_1-C_6$ -Alkyl, insbesondere Methyl,
 (b) $R_2 = C_1-C_6$ -Alkyl, insbesondere Propyl,
 15 (c) $R_3 =$ Wasserstoff,
 (d) $R_5 =$ Wasserstoff,
 (e) $R_6 =$ Wasserstoff,
 (f) $Z = -O-, \overset{(O)}{\underset{||}{S}}P$ oder -NH- und
 20 (g) $R_4 = -COOH, 5\text{-Tetrazolyl}$ oder



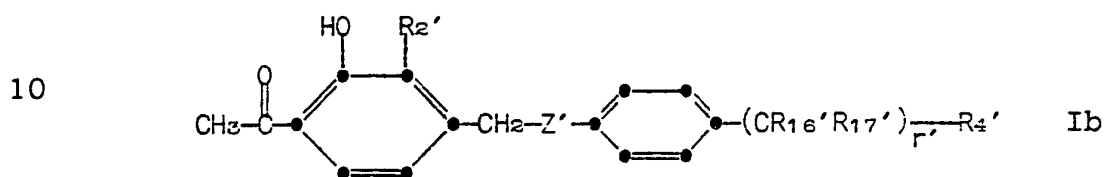
Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind die
 Verbindungen der folgenden Formel Ia:



35 und die pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon, worin
 R_2 für C_1-C_6 -Alkyl, insbesondere Propyl steht,

- 1 Z' für $-\text{O}-$, $-\overset{\text{(O)}}{\underset{\text{P}}{\text{S}}}-$ oder $-\text{NH}-$ steht,
 m' für 2 bis 4 steht und
 R_4' für $-\text{COOH}$, 5-Tetrazolyl oder 5-Thiotetrazolyl steht.

- 5 Eine zweite besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind die Verbindungen der folgenden Formel Ib



- und die pharmazeutisch annehmbaren Salze hiervon, worin
15 R_2' , Z' und R_4' die oben beschriebenen Bedeutungen haben,
 r' für 0, 1 oder 2 steht und
jeder der Reste R_{16}' und R_{17}' unabhängig Wasserstoff oder
Methyl bedeutet.

- 20 Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die verschiedenen in der gesamten Beschreibung verwendeten Ausdrücke.

- Der Ausdruck C_1 - C_{10} -Alkyl bezieht sich auf die geraden und
verzweigten aliphatischen Reste mit 1 bis 10 Kohlenstoff-
25 atomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Iso-
butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Amyl, Isoamyl, sec-Amyl,
sec-Isoamyl (1,2-Dimethylpropyl), tert-Amyl (1,1-Dimethyl-
propyl), Hexyl, Isohexyl (4-Methylpentyl), sec-Hexyl (1-
Methylpentyl), 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 1,1-Dime-
30 thylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,2-Di-
methylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 1,2,2-Trimethylpropyl,
1,1,2-Trimethylpropyl, Heptyl, Isoheptyl (5-Methylhexyl),
sec-Heptyl (1-Methylhexyl), 2,2-Dimethylpentyl, 3,3-Dime-
thylpentyl, 4,4-Dimethylpentyl, 1,2-Dimethylpentyl, 1,3-
35 Dimethylpentyl, 1,4-Dimethylpentyl, 1,2,3-Trimethylbutyl,
1,1,2-Trimethylbutyl, 1,1,3-Trimethylbutyl, Octyl, Isooc-
tyl (6-Methylheptyl), sec-Octyl (1-Methylheptyl), tert-

- 1 Octyl (1,1,3,3-Tetramethylbutyl), Nonyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyloctyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Ethylheptyl, 1-, 2- oder 3-Propylhexyl, Decyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Methylnonyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-
- 5 Ethyloctyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Propylheptyl und dergleichen. Der Ausdruck C_1-C_{10} -Alkyl beinhaltet in seiner Definition die Ausdrücke C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl und C_1-C_6 -Alkyl.
- 10 Der Ausdruck C_3-C_8 -Cycloalkyl bezieht sich auf die gesättigten alicyclischen Ringe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie Cyclopropyl, Methylcyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclooctyl und dergleichen.
- 15 Der Ausdruck C_2-C_6 -Alkenyl bezieht sich auf gerade und verzweigte Reste mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Ethenyl, Allyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, 3-Methyl-2-butenyl, n-Hexenyl und dergleichen.
- 20 Der Ausdruck Halogen bezieht sich auf Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Der Ausdruck C_1-C_4 -Alkoxy bezieht sich auf gerade und verzweigte Alkoxyreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wie

25 Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, tert-Butoxy und dergleichen.

- Die pharmazeutisch annehmbaren erfindungsgemäßen Basenadditionssalze schließen Salze ein, die abgeleitet sind
- 30 von anorganischen Basen, wie Ammonium- und Alkali- und Erdalkalimetallhydroxiden, -carbonaten, -bicarbonaten und dergleichen, und auch Salze, die abgeleitet sind von nichttoxischen basischen organischen Aminen, wie aliphatischen und aromatischen Aminen, aliphatischen Diaminen,
- 35 Hydroxyalkylaminen und dergleichen. Zu solchen für die Herstellung der erfindungsgemäßen Salze geeigneten Basen gehören daher Ammoniumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natrium-

1 bicarbonat, Calciumhydroxid, Methylamin, Diethylamin,
Ethylendiamin, Cyclohexylamin, Ethanolamin und derglei-
chen. Die Kalium- und Natriumsalzformen sind besonders be-
vorzugt.

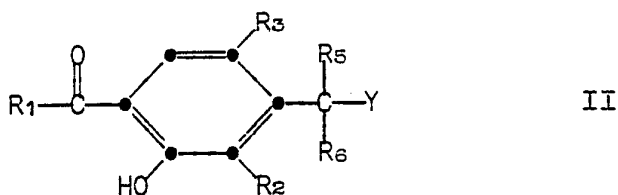
5

Wenn die Verbindungen der Formel I Aminderivate sind (bei-
spielsweise dann, falls R_4 für $-NR_{14}R_{15}$ oder $-SC(=NH)NH_2$
steht), dann können die Verbindungen auch als die entspre-
chenden Säureadditionssalze vorkommen. Die pharmazeutisch
annehmbaren erfindungsgemäßen Säureadditionssalze schlie-
ßen daher auch Salze ein, die abgeleitet sind von anorga-
nischen Säuren, wie Chlörwasserstoffsäure, Salpetersäure,
Phosphorsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure, Iod-
wasserstoffsäure, phosphoriger Säure und dergleichen, und
auch Salze, die abgeleitet sind von nichttoxischen orga-
nischen Säuren, wie aliphatischen Mono- und Dicarbonsäu-
ren, phenylsubstituierten Alkancarbonsäuren, Hydroxyalkan-
carbonsäuren und Alkandicarbonsäuren, aromatischen Säuren,
aliphatischen Sulfonsäuren, aromatischen Sulfonsäuren und
dergleichen. Zu solchen pharmazeutisch annehmbaren Salzen
gehören daher die Sulfate, Pyrosulfate, Bisulfate, Sulfite,
Bisulfite, Nitrate, Phosphate, Monohydrogenphosphate, Di-
hydrogenphosphate, Metaphosphate, Pyrophosphate, Chloride,
Bromide, Iodide, Fluoride, Acetate, Propionate, Decanoate,
Caprylate, Acrylate, Formiate, Isobutyrate, Caprate, Hep-
tanoate, Propiolate, Oxalate, Malonate, Succinate, Subera-
te, Sebacate, Fumarate, Maleate, Mandelate, Butin-1,4-dioa-
te, Hexin-1,6-dioate, Benzoate, Chlorbenzoate, Methylben-
zoate, Dinitrobenzoate, Hydroxybenzoate, Methoxybenzoate,
Phthalate, Terephthalate, Benzolsulfonate, Toluolsulfona-
te, Chlorbenzolsulfonate, Xylolsulfonate, Phenylacetate,
Phenylpropionate, Phenylbutyrate, Citrate, Lactate, β -Hy-
droxybutyrate, Glykolate, Malate, Tartrate, Methansulfona-
te, Propansulfonate, Naphthalin-1-sulfonate, Naphthalin-
2-sulfonate und ähnliche Salze. Die Salze anorganischer
Säuren sind bevorzugt, insbesondere die Hydrochlorid- oder
Hydrobromidsalze.

1 Ist R_5 verschieden von R_6 , ist R_{16} verschieden von R_{17}
 oder steht A für -CHOH, dann gibt es selbstverständlich
 verschiedene Stereoisomere. Die Erfindung ist nicht auf
 ein bestimmtes Stereoisomeres beschränkt, sondern schließt
 5 alle möglichen einzelnen Isomeren und Racemate der Verbin-

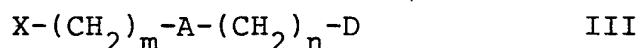
dungen der Formel I ein. Steht $\begin{array}{c} R_5 \\ | \\ -C-Z- \\ | \\ R_6 \end{array}$ für -CH=CH-, dann
 sind in ähnlicher Weise sowohl die einzelnen cis- und
 10 trans-Isomeren als auch ihr Gemisch Teil dieser Erfindung.

Einige der erfindungsgemäßen Verbindungen können herge-
 stellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel
 II



20

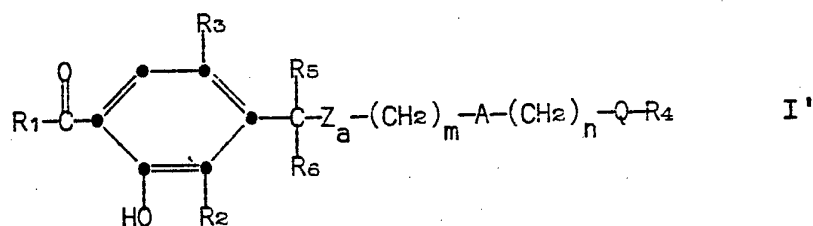
mit einer Verbindung der Formel III



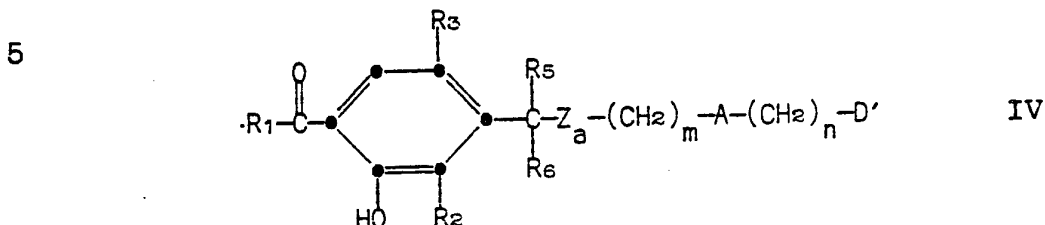
25

worin einer der Reste X und Y für -Z_aH steht, wobei Z_a für
 -O-, -NR- oder -S- steht, und der andere dieser Reste eine
 geeignete Abgangsgruppe ist, wie Halogen, vorzugsweise
 Chlor, und wobei D für -Q-R₄, einen Vorläufer für -Q-R₄,
 30 Halogen, Cyano, Thiocyano oder einen geschützten Säure-
 ester, wie einen Benzhydrylester, steht. Dieses Verfahren
 eignet sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbin-
 dungen mit der Formel I'

35



- 1 entweder direkt (falls D für $-Q-R_4$ steht) oder indirekt
ausgehend von Zwischenprodukten der Formel IV



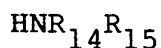
- 10 worin D' ein Vorläufer für $-Q-R_4$, Halogen, Cyano, Thiocya-
no oder ein geschützter Säureester ist.

Die Umsetzung zwischen den Verbindungen II und III wird
gewöhnlich in äquimolaren Mengen durchgeführt, obwohl auch
15 mit Verhältnissen gearbeitet werden kann, die keine äqui-
molaren Mengen darstellen. Vorzugsweise liegt das Verhält-
nis aus den Verbindungen II und III im Bereich von 1 : 4
bis 4 : 1. Die Umsetzung wird am besten in einem nicht-
reaktionsfähigen Lösungsmittel, wie Ketonen, insbesondere
20 Aceton oder Methylethylketon, oder Dimethylformamid, und
in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Natriumhydroxid
oder einem Alkalimetallhydroxid oder -carbonat, vorzugs-
weise Kaliumcarbonat, durchgeführt. Gewöhnlich wird eine
äquimolare Menge an Base und an Verbindung mit der Gruppe
25 $-Z_aH$ angewandt. Die Reaktionsgeschwindigkeit läßt sich
durch Zusatz eines Katalysators, wie Kaliumiodid oder Na-
triumiodid, erhöhen, und zwar vor allem dann, wenn X Chlor
ist. Die Umsetzung kann bei Temperaturen von etwa Umge-
bungstemperatur bis hinauf zum Siedepunkt des Reaktionsge-
30 misches durchgeführt werden, wobei letzteres bevorzugt ist.

Steht D(D') für Cyano, dann läßt sich das erhaltene Zwi-
schenprodukt IV unter Anwendung folgender Methoden in die
erfindungsgemäßen Verbindungen überführen. Verbindungen
35 der Formel I', worin R_4 für $-COOH$ steht, lassen sich durch
Hydrolyse des als Zwischenprodukt dienenden Cyanoderivats
erhalten. Hierzu erhitzt man das Cyanoderivat im allgemei-

1 nen in wäßrigen Alkoholen in Anwesenheit einer Base, wie
 Natriumhydroxid. Wahlweise können die Carbonsäurederivate
 (I', $R_4 = -COOH$) durch Hydrolyse der entsprechenden Ester-
 derivate hergestellt werden. Dies läßt sich durch eine
 5 wäßrige Hydrolyse der oben beschriebenen Art oder, insbe-
 sondere im Falle eines Diphenylmethylesters (Benzhydryl-
 ester), unter Anwendung an sich bekannter Verfahren er-
 reichen, wie durch Behandlung mit Ameisensäure und Tri-
 ethylsilan und anschließende wäßrige Aufarbeitung, saure
 10 Hydrolyse, Behandlung mit Trifluoressigsäure in Anisol oder
 katalytische Hydrierung. Die als Ausgangsmaterialien benö-
 tigten Benzhydrylester (III, worin D für einen Benzhy-
 drylester steht) können in üblicher Weise aus den entspre-
 chenden Carbonsäuren (III, $D = -COOH$) hergestellt werden,
 15 wie durch Behandlung mit Diphenyldiazomethan in Methylen-
 chlorid oder durch Erhitzung mit Benzhydrol und einer Mi-
 neralsäure in einem Lösungsmittel, wie Toluol, unter azeo-
 tropher Entfernung von Wasser. Die Verbindungen der Formel
 I', worin R_4 für $-COO(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ steht, können durch
 20 herkömmliche Veresterung aus den entsprechenden Säurederi-
 vaten hergestellt werden oder lassen sich direkt durch
 die folgenden Verfahren herstellen. Salze können durch
 herkömmliche Behandlung der entsprechenden Säuren ($R_4 =$
 $-COOH$) mit einer geeigneten Base hergestellt werden. Amid-
 25 derivate ($R_4 = -CONR_{14}R_{15}$ oder $-CONHOH$) lassen sich durch
 direkte Aminolyse des entsprechenden Esters oder aus der
 entsprechenden Carbonsäure in an sich bekannter Weise her-
 stellen, beispielsweise durch Umwandlung zum Säurechlorid
 und anschließende Umsetzung des Säurechlorids mit einem ge-
 30 eigneten Amin oder durch Behandlung mit einem Mittel, wie
 1,1'-Carbonyldiimidazol, in Anwesenheit eines geeigneten
 Amins. Hierzu setzt man den Ester oder die Säure jeweils
 mit dem geeigneten Amin V

35



V

worin R_{14} und R_{15} die oben beschriebenen Bedeutungen haben,

- 1 oder mit Hydroxylamin um, wobei letzteres zum Hydroxamsäurederivat führt.

- 5 Die obigen Umwandlungen eignen sich auch zur Herstellung und Intraumwandlung der $-\text{COR}_9$ -Derivate, Vorläufer und Zwischenprodukte von R_{11} .

- 10 Die Verbindungen der Formel I', worin R_4 für 5-Tetrazolyl steht (Q = eine Bindung), werden hergestellt durch Behandlung des Cyanozwischenprodukts mit einem Alkalimetallazid, wie Natriumazid, Ammoniumchlorid und (gegebenenfalls) Lithiumchlorid in einem nichtreaktionsfähigen hochsiedenden Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid, vorzugsweise bei
- 15 Temperaturen von 60°C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. Wahlweise kann man Tetramethylguanidiniumazid anstelle von Alkalimetallazid, Ammoniumchlorid und Lithiumchlorid verwenden. Die Thiotetrazolverbindungen der Formel I' (Q = $-\text{S}-$) werden in ähnlicher Weise aus den Thiocyanozwischenprodukten hergestellt oder lassen sich
- 20 aus einem Halogenzwischenprodukt (IV, D' = Halogen) durch Behandlung mit 5-Mercaptotetrazol herstellen. Bestimmte Tetrazolfunktionen von R_{11} können in ähnlicher Weise aus den entsprechenden Nitril- oder Thiocyanovorläufern entweder am Anfang, in der Mitte oder vorzugsweise am Ende
- 25 der anderen chemischen Umwandlungen hergestellt werden. Es ist demnach bevorzugt, die Tetrazolfunktion aus der entsprechenden Cyanogruppe als eine der letzten Stufen oder überhaupt als letzte Stufe der chemischen Reaktionsfolge einzuführen.

- 30 Bei Verwendung eines Zwischenprodukts III, worin X die Abgangsgruppe ist und D für Halogen steht, ist, falls m und n gleich sind, selbstverständlich ein symmetrisch substituiertes Dihalogenalkan III, worin X und D gleiche oder
- 35 verschiedene Abgangsgruppen sein können, erforderlich, da die Umsetzung mit einer Verbindung II unabhängig davon, welches Ende des Moleküls reagiert, das gleiche Produkt er-

1 gibt. Ist das Alkan III jedoch nicht symmetrisch substi-
tuiert, dann soll X selbstverständlich eine bessere Ab-
gangsgruppe als D sein, damit das gewünschte Produkt IV
5 gebildet wird. Ist D die bessere Abgangsgruppe in der Ver-
bindung III, dann kann III zuerst in ein anderes Zwischen-
produkt III überführt werden (beispielsweise durch Umset-
zung von III (D = Halogen) mit einem Alkalimetallcyanid
unter Bildung von III (D = -CN)), welches dann in der oben
10 beschriebenen Weise mit einer Verbindung II umgesetzt wer-
den kann.

Die Verbindungen der Formel IV, worin D' für Halogen steht,
lassen sich in folgender Weise in die erfindungsgemäßen
Verbindungen überführen. Erhitzt man Verbindungen der For-
15 mel IV (D' = Halogen) mit einem Alkalimetallcyanid, wie
Natriumcyanid, in Gegenwart eines hochsiedenden nicht-
reaktionsfähigen Lösungsmittels, wie N,N-Dimethylformamid,
auf erhöhte Temperaturen (50°C bis zur Rückflußtemperatur
des Lösungsmittels), dann entsteht als Zwischenprodukt
20 die Cyanoverbindung der Formel IV (D' = Cyano), die sich
dann in der oben beschriebenen Weise in die Säure-, Ester-
oder Tetrazolderivate überführen läßt. Ähnlich lassen sich
die erfindungsgemäßen Thiotetrazolverbindungen herstellen,
indem man eine Verbindung der Formel IV (D' = Halogen) mit
25 einem Alkalimetallthiocyanat in ähnlicher Weise zur Thio-
cyanoverbindung der Formel IV (D' = -SCN) als Zwischenpro-
dukt umsetzt und diese Verbindung dann in üblicher Weise
zum Thiotetrazol umwandelt. Wahlweise können die Thiotetra-
zolverbindungen auch aus IV (D' = Halogen) und 5-Mercapto-
30 tetrazol in ähnlicher Weise wie oben beschrieben herge-
stellt werden.

Die Verbindungen der Formel I', worin R₄ für -OH steht,
können direkt durch Umsetzung einer Verbindung II mit ei-
nem Halogenalkanol (III, X = Halogen, D = -OH) hergestellt
35 werden oder sie lassen sich aus dem Zwischenprodukt IV
durch wäßrige Hydrolyse herstellen. Diese Verbindungen

- 1 können in andere erfindungsgemäße Verbindungen oder Zwischenprodukte (beispielsweise Verbindungen, worin R_4 für -CN und dergleichen steht) umgewandelt werden, indem man das Mesylatderivat herstellt und die Mesylatgruppe mit
5 einem geeigneten nucleophilen Mittel (wie Cyanidionen) austauscht.

- Die Verbindungen der Formel I', worin R_4 für $-NR_{14}R_{15}$ steht, können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der Formel IV, worin D' für Halogen steht, mit Verbindungen der Formel V umsetzt. Die Umsetzung der Verbindungen IV mit den Verbindungen V wird im allgemeinen in Anwesenheit eines nichtreaktionsfähigen hochsiedenden Lösungsmittels, wie N,N-Dimethylformamid, gewöhnlich in Gegenwart einer Base, vorzugsweise eines Alkalimetallcarbonats oder -hydroxids, im allgemeinen bei erhöhten Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt.

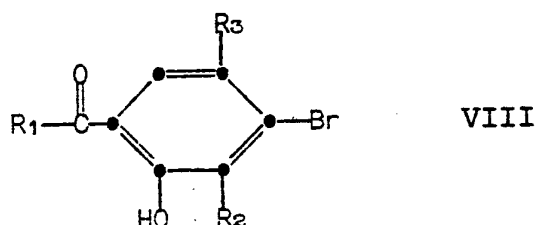
- 20 Die Isothioharnstoff- und Thio-, Amino- und Oxytetrazolverbindungen können aus einem Zwischenprodukt IV, worin D' für Halogen steht, durch Umsetzung mit Thioharnstoff und 5-Mercapto-, 5-Amino- oder 5-Hydroxytetrazol hergestellt werden. Die Umsetzungen werden durchgeführt, indem
25 man die beiden Reaktanten in einem nichtreaktionsfähigen Lösungsmittel, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur, während etwa 2 bis 3 Tagen rührt. Bei der Umsetzung mit Thioharnstoff wird Ethanol als Lösungsmittel bevorzugt, wobei das Produkt gewöhnlich als Isothiuroniumhydrohalogenid isoliert wird, das direkt bei
30 den Tetrazolreaktionen gebildet wird, wobei als Lösungsmittel vorzugsweise Dimethylformamid verwendet wird und vorzugsweise ferner auch mit einem Säurefänger gearbeitet wird, wie einem Alkalicarbonat.

35

Die Verbindungen der Formel I werden in ähnlicher Weise hergestellt wie dies oben für die Verbindungen der Formel

1 I' angegeben worden ist. Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt direkt oder indirekt durch Behandlung einer Bromverbindung der Formel VIII

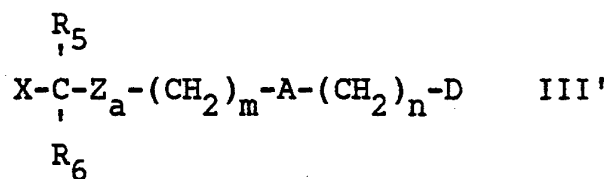
5



10

mit einer starken Base, wie Lithiumdiisopropylamid, in einem inerten Lösungsmittel, wie Diethylether, bei niedrigen Temperaturen, vorzugsweise -20°C bis 0°C , unter Bildung des Lithiumsalzes von VIII, dessen anschließende Umsetzung mit III'

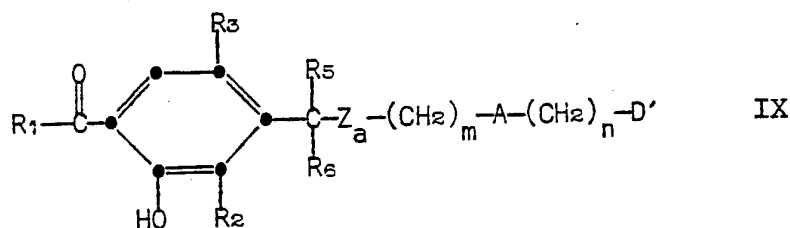
15



20

direkt die Verbindungen I (falls D für $-\text{Q}-\text{R}_4$ steht) oder die Zwischenprodukte IX

25



30

ergibt. Die Verbindungen IX lassen sich dann durch die gleichen Umwandlungsverfahren in Verbindungen der Formel I überführen, wie sie oben zur Umwandlung der Verbindungen IV zu den Verbindungen I' beschrieben worden sind.

35

Die erfindungsgemäßen Alkenderivate I''



10



20

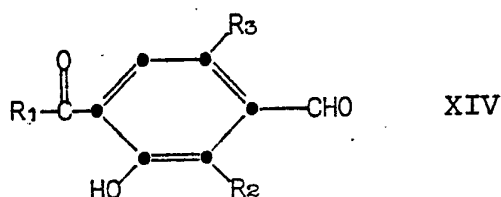
25



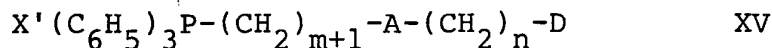
zu den Verbindungen I" und die Intraumwandlung von verschiedenen Verbindungen der Formel I" werden genauso durchgeführt, wie dies oben für die Verbindungen I und I' beschrieben worden ist. Diese Reaktionsfolge ist selbstverständlich auf die Aldehyde XII beschränkt, die hergestellt werden können und die gegenüber den Reaktionsbedingungen stabil sind. Bei den Substituenten D, welche in Anwesen-

heit von Aldehyden und/oder unter Wittig-Bedingungen instabil sind, läßt sich der gewünschte Substituent aus einem als Zwischenprodukt dienenden Aldehyd nach Umwandlung in eine Verbindung XIII einführen.

Wahlweise können die Alkenverbindungen I'' und die Zwischenprodukte XIII über die Wittig-Reaktion auch auf umgekehrtem Weg hergestellt werden, nämlich durch Umsetzung eines Benzaldehyds XIV



mit einem Wittig-Reagens der Formel XV

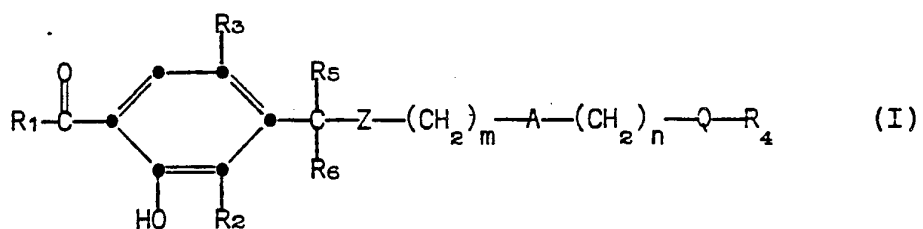


unter den gleichen Bedingungen und Beschränkungen wie oben beschrieben.

Die Thioderivate und Zwischenprodukte der Erfindung ($p = 0$) können in die entsprechenden Sulfoxidverbindungen ($p = 1$) durch Behandlung mit einem schwachen Oxidationsmittel, wie Wasserstoffperoxid in Methanol oder einem Alkaliperiodat in wäßrigem Alkohol, überführt werden. Die entsprechenden Sulfone ($p = 2$) lassen sich aus den Thio- oder Sulfoxidverbindungen durch Behandlung mit einem starken Oxidationsmittel, wie Wasserstoffperoxid in Essigsäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Methanol, herstellen.

Die Erfindung betrifft nun ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I

1



5

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon, wor-
in

10 R_1 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, durch Phenyl substituiertes C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl oder durch Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl ist,

R_2 für C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, Benzyl oder 2-Phenylethyl steht,

15 R_3 Wasserstoff, Brom oder Chlor ist,

Z für -O-, -NR- oder $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}P$ steht oder zusammengekommen

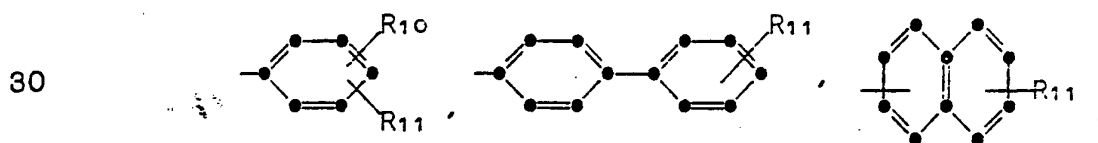
20 $\begin{array}{c} R_5 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_6 \end{array} - Z -$ für -CH=CH- steht,

m für 0 bis 4 steht,

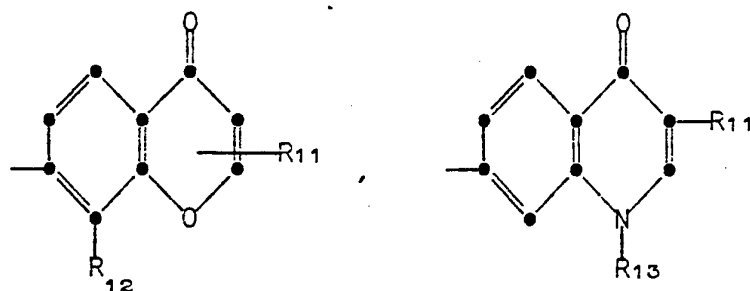
A eine Bindung, -O-, $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}P$, -NR'-, $\overset{O}{\underset{||}{C}}$ oder -CHOH ist,
n für 0 bis 4 steht,

25 Q eine Bindung, -O-, $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}P$ oder -NR''- ist und

R_4 für -CN, Hydroxy, -SC(=NH)NH₂, -NR₁₄-R₁₅, -COR₉,

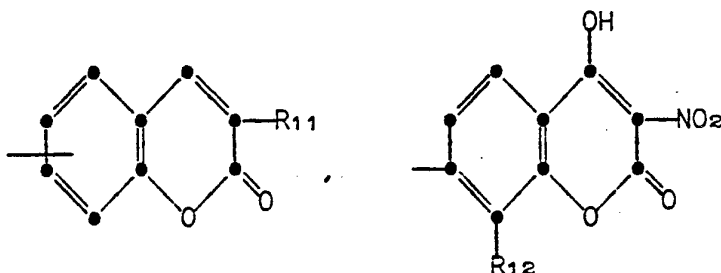


35



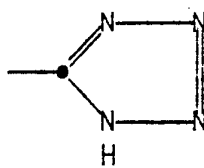
1

5



10

oder



steht, worin jeder der Reste R, R' und R'' unabhängig Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet,

15

jeder der Reste R₅ und R₆ unabhängig Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Phenyl oder Benzyl ist,

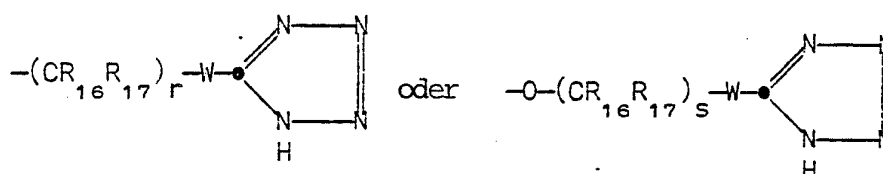
R₉ Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, -NHOH oder -NR₁₄R₁₅ ist,

R₁₀ Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₃-alkyl)amino oder (C₁-C₃-Alkyl)CONH- ist,

20

R₁₁ für -(CR₁₆R₁₇)_r-COR₉, -O-(CR₁₆R₁₇)_s-COR₉,
-(CR₁₆R₁₇)_r-T-CN, -O-(CR₁₆R₁₇)_s-T-CN,

25



steht,

30

R₁₂ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl ist,

R₁₃ Wasserstoff oder Methyl ist,

jeder der Reste R₁₄ und R₁₅ unabhängig Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl ist oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen Morpholin- oder N-Methylpiperazinring bildet,

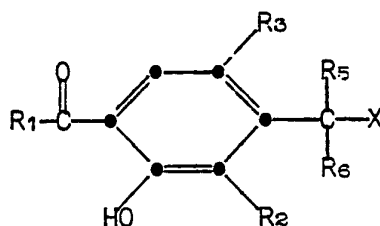
35

jeder der Reste R₁₆ und R₁₇ unabhängig Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl ist,

r für 0 bis 4 steht,

- 1 s für 1 bis 4 steht,
T eine Bindung oder -S- ist, $\begin{smallmatrix} (O) \\ \parallel \\ \text{S} \end{smallmatrix} \text{P}$
W eine Bindung, -O-, -NR'''- oder $\begin{smallmatrix} (O) \\ \parallel \\ \text{S} \end{smallmatrix} \text{P}$ ist,
R''' Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet und
5 p für 0, 1 oder 2 steht,
mit der Maßgabe, daß
(a) falls R₄ für -CN, -COR₉, Hydroxy, -NR₁₁R₁₂ oder
-SC(=NH)NH₂ steht, die Gruppe Q dann nur eine Bindung
sein kann und n nicht 0 sein darf,
10 (b) falls A für $\begin{smallmatrix} (O) \\ \parallel \\ \text{S} \end{smallmatrix} \text{P}$, -NR' oder -CHOH- steht und
Z für $\begin{smallmatrix} (O) \\ \parallel \\ \text{S} \end{smallmatrix} \text{P}$ oder -NR- steht, der Index m dann
nicht 0 sein darf,
15 (c) falls A für $\begin{smallmatrix} (O) \\ \parallel \\ \text{S} \end{smallmatrix} \text{P}$, -NR' oder -CHOH steht und
Q für $\begin{smallmatrix} (O) \\ \parallel \\ \text{S} \end{smallmatrix} \text{P}$ oder -NR'''- steht, der Index n dann
nicht 0 sein darf,
20 (d) falls Z für $\begin{smallmatrix} (O) \\ \parallel \\ \text{S} \end{smallmatrix} \text{P}$ oder -NR- steht, Q für -O-,
 $\begin{smallmatrix} (O) \\ \parallel \\ \text{S} \end{smallmatrix} \text{P}$ oder -NR'''- steht und A eine Bindung ist, die Indizes
m und n dann nicht beide 0 sein dürfen, und
25 (e) falls A für $\begin{smallmatrix} O \\ \parallel \\ \text{C} \end{smallmatrix}$ steht, $\begin{smallmatrix} (O) \\ \parallel \\ \text{S} \end{smallmatrix} \text{P}$
(1) m nicht 0 sein darf, wenn Z für $\begin{smallmatrix} (O) \\ \parallel \\ \text{S} \end{smallmatrix} \text{P}$ steht,
 $\begin{smallmatrix} (O) \\ \parallel \\ \text{S} \end{smallmatrix} \text{P}$
(2) n nicht 0 sein darf, wenn Q für $\begin{smallmatrix} (O) \\ \parallel \\ \text{S} \end{smallmatrix} \text{P}$ steht, und
30 (3) m und n nicht beide 0 sein dürfen, falls Z für
-O- oder -NR- steht und Q für -O- oder -NR'''-
steht,
das dadurch gekennzeichnet ist, daß man
(a) eine Verbindung der Formel

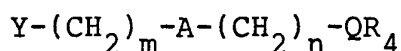
1



5

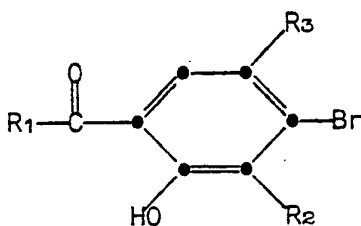
worin R_1 , R_2 , R_3 , R_5 und R_6 wie in der Formel (I) definiert sind, mit einer Verbindung der Formel

10



worin m , A , n , Q und R_4 wie in der Formel (I) definiert sind, wobei einer der Reste X und Y eine Abgangsgruppe ist und der andere dieser Reste für $-Z_aH$ steht, wobei Z_a für O , NR oder S steht, umgesetzt und so eine Verbindung der Formel (I) bildet, worin Z für O , NR oder S steht, oder (b) eine Verbindung der Formel

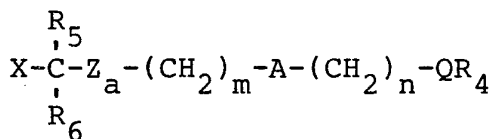
20



25

worin R_1 , R_2 und R_3 wie in der Formel (I) definiert sind, mit einer starken Base und einer Verbindung der Formel

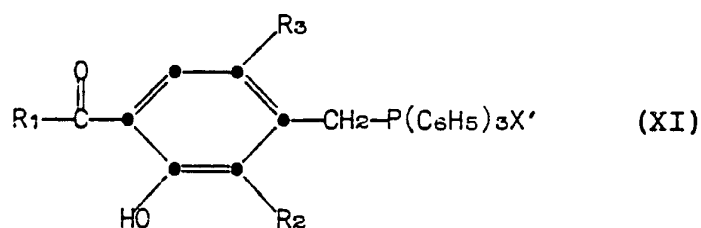
30



worin X eine Abgangsgruppe ist und R_5 , R_6 , m , A , n , Q und R_4 wie in der Formel (I) definiert sind, umgesetzt oder (c) eine Verbindung der Formel (XI)

35

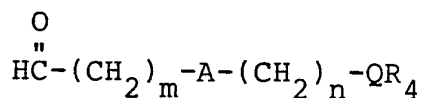
1



5

worin X' Halogen ist und R_1 , R_2 und R_3 wie in der Formel (I) definiert sind, mit einer Verbindung der Formel

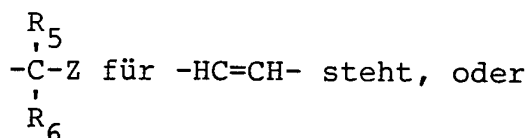
10



worin m , A , n , Q und R_4 wie in der Formel (I) definiert sind, umgesetzt und so eine Verbindung der Formel (I)

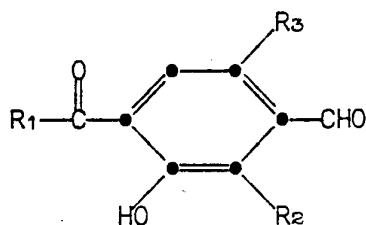
15

bildet, worin



(d) eine Verbindung der Formel

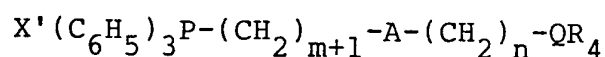
20



25

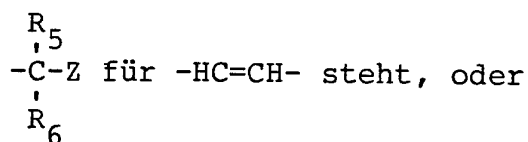
worin R_1 , R_2 und R_3 wie in der Formel (I) definiert sind, mit einer Verbindung der Formel

30

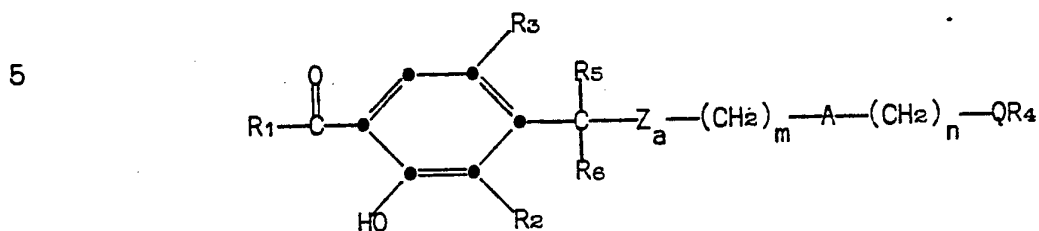


worin X' Halogen ist und m , A , n , Q und R_4 wie in der Formel (I) definiert sind, umgesetzt und so eine Verbindung der Formel (I) bildet, worin

35

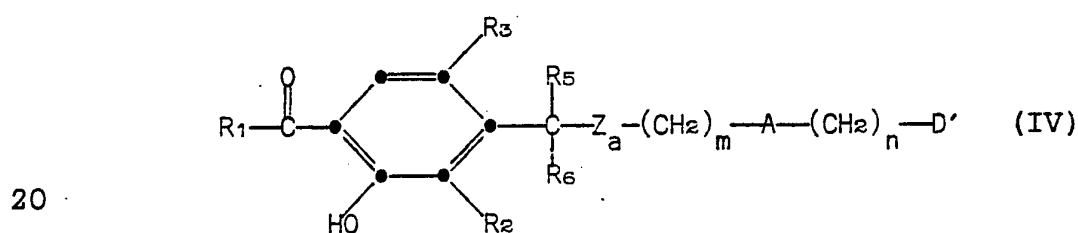


1
(e) eine Verbindung der Formel



10
worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , m , A , n und Q wie in der Formel (I) definiert sind und Z_a für S oder SO steht, oxidiert und so eine Verbindung der Formel (I),
worin Z für SO oder SO_2 steht, bildet, oder

15
(f) eine Verbindung der Formel (IV)



25
worin R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , m , A und n wie in der Formel (I) definiert sind und Z_a für O, NR oder S steht und D' Halogen ist, umgesetzt mit

- 30
- (i) 5-Mercaptotetrazol und so eine Verbindung der Formel (I) bildet, worin QR_4 für 5-Thiotetrazol steht,
 - (ii) einem Alkalicyanid in Gegenwart eines hochsiedenden nichtreaktionsfähigen Lösungsmittels und so eine Verbindung der Formel (I) bildet, worin R_4 für $-CN$ steht,
 - (iii) einem Alkalithiocyanat und so eine Verbindung der Formel (I) bildet, worin QR_4 für $-SCN$ steht,
 - 35 (iv) 5-Mercaptotetrazol und so eine Verbindung der Formel (I) bildet, worin QR_4 für $-SCN$ steht,
 - (v) einer Verbindung der Formel $HNR_{14}R_{15}$, worin R_{14} und

- 1 R_{15} wie in der Formel (I) definiert sind, in
Anwesenheit eines hochsiedenden Lösungsmittels
und so eine Verbindung der Formel (I) bildet,
worin R_4 für $-NR_{14}R_{15}$ steht,
- 5 (vi) Thioharnstoff und so eine Verbindung der Formel
(I) bildet, worin R_4 für $-SC(=NH)NH_2$ steht,
(vii) 5-Mercaptotetrazol und so eine Verbindung der
Formel (I) bildet, worin QR_4 für Thiotetrazol
steht,
- 10 (viii) 5-Aminotetrazol und so eine Verbindung der For-
mel (I) bildet, worin QR_4 für 5-Aminotetrazol
steht,
(ix) 5-Hydroxytetrazol und so eine Verbindung der
Formel (I) bildet, worin QR_4 für 5-Oxytetrazol
steht,
- 15 oder
- (g) eine Verbindung der Formel (IV), worin D' für $-CN$
steht, hydrolysiert und so eine Verbindung der Formel
(I) bildet, worin QR_4 für Carboxy steht, oder
- 20 (h) eine Verbindung der Formel (IV), worin D' für $-CN$ steht,
mit einem Alkaliazid oder Tetramethylguanidiniumazid
umsetzt und so eine Verbindung der Formel (I) bildet,
worin QR_4 für 5-Tetrazol steht, oder
- (i) einen Ester einer Verbindung der Formel (I), worin R_4
25 für Carboxy steht, hydrolysiert und so die entspre-
chende Carboxyverbindung bildet, oder
- (j) eine Verbindung der Formel (I), worin R_4 für Carboxy
steht, verestert und so eine Verbindung der Formel (I)
bildet, worin R_4 für $-CO-(C_1-C_4\text{-Alkoxy})$ steht, oder
- 30 (k) eine Verbindung der Formel (I), worin R_4 für Carboxy
steht, mit einer Base umsetzt und so ein entsprechen-
des Salz bildet oder
- (l) eine Verbindung der Formel (IV), worin D für $-CO-(C_1-$
 $C_4\text{-Alkoxy})$ oder $-COCl$ steht, mit $HNR_{14}R_{15}$ oder Hy-
droxylamin umsetzt und so eine Verbindung der Formel
35 (I) bildet, worin Z für O , NR oder S steht und QR_4
für $CONR_{14}R_{15}$ oder $CONHOH$ steht, oder

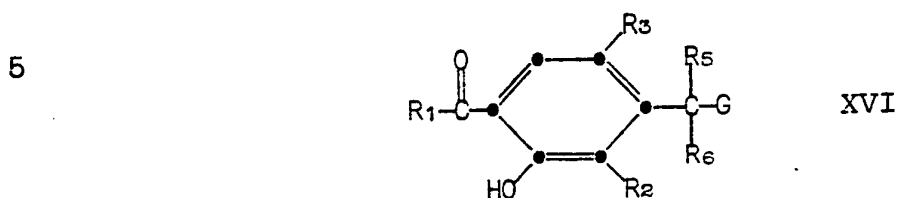
- 1 (m) eine Verbindung der Formel (IV), worin D für Trifluor-
methylsulfonyl steht, mit einer Quelle für Cyanidionen
umsetzt und so eine Verbindung der Formel (I) bildet,
5 worin Z für O, NR oder S steht und QR_4 für -CN steht.

Zusätzlich lassen sich verschiedene Verbindungen der For-
mel (I) aus anderen Verbindungen, Vorläufern oder Zwi-
schenprodukten der Formel I durch übliche Methoden her-
stellen, wie durch Hydrolyse, Veresterung, Alkylierung,
10 Oxidation, Reduktion, Aminolyse, Halogenierung und der-
gleichen, wie dies dem Fachmann geläufig ist. Bei der obi-
gen Diskussion werden unter dem Begriff
Vorläufer für $-Q-R_4$ solche Verbindungen verstanden, und
zwar entweder im Zusammenhang mit den Endverbindungen I
15 oder mit irgendwelchen Zwischenprodukten oder Ausgangsma-
terialien, die sich zur gewünschten Funktion $-Q-R_4$ umwan-
deln lassen. Hierzu gehören die Cyanozwischenprodukte so-
wie Zwischenprodukte, die nach irgendeinem der oben er-
wähnten und dem Fachmann bekannten Verfahren in die Titel-
20 produkte überführt werden können. Ferner umfaßt diese An-
gabe auch Alkohol- und Phenolfunktionen, die alkyliert
werden können, beispielsweise Vorläufer von R_{11} , welches
für -OH steht, welches mit $X-(CR_{17}R_{18})_S-COR_9$ unter Bil-
dung von R_{11} , das für $-O-(CR_{17}R_{18})_S-COR_9$ steht, alkyliert
25 werden kann, sowie andere derartige Umwandlungen und Zwi-
schenprodukte, wie dies dem Fachmann geläufig ist.

Die Zwischenprodukte III, V, VIII, XII, II (bei denen Y
nicht für Halogen oder $-Z_aH$ steht), XIV und XV sind ent-
30 weder im Handel erhältlich, literaturbekannt oder nach be-
kannten Verfahren herstellbar.

Die Zwischenprodukte II (worin Y für Halogen oder $-Z_aH$
steht) und XI sind neue Verbindungen und sind als Teil
35 dieser Erfindung beansprucht, da sie wertvolle Zwischen-
produkte zur Herstellung von Verbindungen der Formel I
sind, wie dies oben beschrieben worden ist. Diese Zwischen-

1 produkte haben die Formel XVI.



10 Die Verbindungen XVI werden im allgemeinen wie folgt hergestellt. Man behandelt beispielsweise das im Handel erhältliche 3-Methoxybenzylchlorid mit einem Dialkylamin, wodurch man ein N,N-Dialkyl-3-methoxybenzylamin erhält. Zur Einführung der Funktion R_2 behandelt man das unsubstituierte Zwischenprodukt dann mit einer starken Base, wie

15 n-Butyllithium, in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, und gibt anschließend das geeignete R_2 -Halogenid zu, wodurch man zum in Stellung 2 substituierten gewünschten Derivat gelangt. Diese Alkylierungsstufe kann

20 in bestimmten Fällen ein zweites Mal durchgeführt werden, wodurch sich weitere Verbindungen ergeben, und hiernach erhält man beispielsweise durch Behandlung des 2-Methylderivats mit zuerst n-Butyllithium und dann mit einem 2-Halogenpropan das 2-Isobutylderivat. Die Methoxygruppe

25 wird dann durch übliche Methoden, wie mit Bromwasserstoffsäure und Essigsäure, abgespalten, und anschließend wird das erhaltene Phenol mit dem geeigneten R_1 -Säurehalogenid oder Säureanhydrid in üblicher Weise acyliert. Durch Erhitzung der 3-Acyloxyverbindung in Gegenwart von Aluminiumchlorid oder einem sonstigen Lewis-Säurekatalysator

30 (Fries-Umlagerung) gelangt man zu den gewünschten N,N-Dialkylbenzylaminverbindungen der Formel XVI (R_{18} und R_{19} sind jeweils unabhängig C_1 - C_3 -Alkyl). Diese Zwischenprodukte können dann durch Behandlung mit einem Alkylhalogenformiat, wie Ethylchlorformiat, in die gewünschten Benzyl-

35 halogenidzwischenprodukte (XVI, G = Halogen) überführt werden. Die Benzylhalogenidzwischenprodukte eignen sich

1 sowohl als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindun-
gen der Formel I durch Umsetzung von Verbindungen II ($Y =$
Halogen) als auch zur Herstellung anderer erfindungsgemä-
5 ßer Zwischenprodukte.

Die anderen erfindungsgemäßen Aminzwischenprodukte (II,
worin Z_a für $-NR-$ steht, oder XVI, worin G für $-NR_{18}R_{19}$
steht, wobei einer der Reste R_{18} und R_{19} Wasserstoff ist
10 und der andere der Reste R_{18} und R_{19} für Wasserstoff oder
 C_1-C_3 -Alkyl steht) werden hergestellt durch Umsetzung des
entsprechenden Benzylhalogenids mit Ammoniak oder dem ge-
eigneten Alkylamin unter Anwendung üblicher Verfahren. In
ähnlicher Weise läßt sich das Benzylhalogenid durch übli-
che basische Hydrolyse zum Benzylalkohol umwandeln (II,
15 $Z_a = -O-$, oder XVI, $G = \text{Hydroxy}$). Die Benzylmercaptanzwi-
schenprodukte werden aus den entsprechenden Benzylhalo-
genidverbindungen hergestellt, indem man aus diesen durch
Behandlung mit Thioharnstoff zuerst ein Isothiuroniumha-
logenidderivat als Zwischenprodukt bildet, das man dann
20 durch übliche basische Hydrolyse in die gewünschten Mer-
captanzzwischenprodukte überführt (II, $Z_a = -S-$, oder XVI,
 $G = \text{Thiol}$). Die Wittig-Zwischenprodukte (XI oder XVI, $G =$
 $-P(C_6H_5)_3X'$) werden durch bekannte Verfahren hergestellt,
die gewöhnlich einfach in einem Erhitzen des entsprechen-
25 den Benzylhalogenids mit Triphenylphosphin in einem iner-
ten Lösungsmittel, wie Toluol, bestehen.

Die Herstellung der Zwischenprodukte XVI, worin R_5 und R_6
eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben, kann selbst-
30 verständlich ebenfalls in der gleichen Weise erfolgen, wie
dies oben beschrieben worden ist. Ein anderes hierzu ge-
eignetes Herstellungsverfahren besteht darin, daß man in
das entsprechende α -unsubstituierte Benzylzwischenprodukt
nach Einführung der R_2 -Funktion die Reste R_5 oder R_6 (die
35 nicht Wasserstoff sind) einführt. So lassen sich bei-
spielsweise die oben beschriebenen N,N-Dialkyl-3-methoxy-
2-(R_2)-benzylaminverbindungen in üblicher Weise in ein

1 entsprechendes Benzylhalogenid überführen, das man dann
nach irgendeinem bekannten Umwandlungsverfahren, insbeson-
dere durch Behandlung mit Natrium und 2-Nitropropan, zum
Benzaldehyd umwandeln kann. Siehe beispielsweise J. Am.
5 Chem. Soc. 71 (1949), 1769. Der Benzaldehyd wird dann mit
dem geeigneten Grignard-Reagens behandelt, wodurch man den
entsprechenden α -substituierten Benzylalkohol erhält.
Möchte man ein α,α -disubstituiertes Derivat haben, dann
kann man den α -substituierten Benzylalkohol zum entspre-
10 chenden Keton oxidieren und dieses erneut mit einem
Grignard-Reagens behandeln. Der α -monosubstituierte oder
 α,α -disubstituierte Benzylalkohol kann dann zum entspre-
chenden Benzylhalogenid umgewandelt werden (beispielsweise
durch Behandlung mit Thionylchlorid und Pyridin unter Bil-
15 dung des Benzylchlorids), dessen Zusatz zu einem Dialkyl-
amin dann das gewünschte N,N-Dialkylbenzylamin ergibt,
welches man anschließend in der beschriebenen Weise einer
Demethylierungsreaktion, Acylierungsreaktion, Umlagerungs-
reaktion und dergleichen unterziehen kann.

20 Die R_3 -Chlor- und R_3 -Bromderivate lassen sich selbstver-
ständlich durch Halogenierung der entsprechenden erfin-
dungsgemäßen Wasserstoffverbindungen I (R_3 = Wasserstoff)
oder der Zwischenprodukte XVI herstellen.

25

Ausführungsbeispiele:

Durch die folgenden Herstellungen und Beispiele wird die
Herstellung der Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukte und
30 erfindungsgemäßen Verbindungen weiter erläutert. Die Bei-
spiele dienen lediglich zur Erläuterung und sollen den
Umfang der Erfindung nicht beschränken. Sind Strukturen
durch Infrarotanalyse oder protonenkernmagnetische Reso-
nanzanalyse bestätigt worden, dann ist dies bei der je-
35 weiligen Verbindung durch IR und/oder NMR gekennzeichnet.

1 Herstellung 1

N,N-Dimethyl-3-methoxybenzylamin

- 5 Man gibt 400 g Dimethylamin zu 1,5 Liter Acetonitril, das vorher mit einem Außenbad aus Eis und Ethanol gekühlt worden ist. Die Lösung wird tropfenweise mit 322,7 g 3-Methoxybenzylchlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch weitere 4 Stunden unter Kühlung gerührt.
- 10 Das Reaktionsgemisch wird weitere 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, 5 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt und dann unter verringertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, die wäßrige Lösung wird mit wäßrigem Natriumhydroxid stark basisch gestellt, und die
- 15 Lösung wird dann mit Diethylether extrahiert. Die Etherschicht wird zuerst mit Wasser gewaschen und dann mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die saure Schicht wird mit wäßriger Natriumhydroxidlösung basisch gestellt und mit Diethylether extrahiert. Die Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der
- 20 Rückstand wird bei etwa 4 mbar unter Vakuum destilliert. Die zwischen 88 und 92°C kommende Fraktion ergibt 257 g des im Titel genannten gewünschten Zwischenprodukts. NMR.

25 Herstellung 2

N,N-Dimethyl-3-methoxy-2-propylbenzylamin

- Unter einer Argonatmosphäre gibt man 420 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan mit einem Tropftrichter langsam zu einer Lösung von 105,6 g N,N-Dimethyl-3-methoxybenzylamin in 1000 ml Tetrahydrofuran, wobei man die Temperatur mit einem Außenbad aus Eis und Ethanol auf unter 0°C hält. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktions-
- 30 gemisch 4 Stunden bei 0°C gerührt. Hierauf versetzt man die Lösung tropfenweise mit 68,3 ml 1-Iodpropan und hält die Temperatur auf unter 10°C. Das Reaktionsgemisch wird
- 35

1 eine Stunde gerührt. Das Kühlbad wird entfernt, und das
Reaktionsgemisch wird weitere 2 Stunden gerührt. Das Reak-
tionsgemisch wird dann etwa 16 Stunden auf Rückflußtempe-
ratur erhitzt. Die Reaktionslösung wird unter Vakuum ein-
5 geengt, und der Rückstand wird in Diethylether aufgenom-
men. Die Etherlösung wird zuerst mit einer wäßrigen Na-
triumhydroxidlösung und dann mit Wasser gewaschen. Die
Etherschicht wird über Natriumsulfat getrocknet, und das
Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt. Der Rückstand
10 wird bei 4 mbar einer Vakuumdestillation unterzogen. Die
zwischen 105 und 115°C gesammelte Fraktion ergibt 104,3 g
des im Titel genannten gewünschten Zwischenprodukts.
NMR, IR.

15 Die folgenden Zwischenprodukte werden in gleicher Weise
unter Verwendung des geeigneten Alkyljodids hergestellt.

N,N-Dimethyl-3-methoxy-2-ethylbenzylamin, Sdp. 105 bis
110°C/4 mbar, NMR, IR.

20 N,N-Dimethyl-3-methoxy-2-methylbenzylamin, Sdp. 47°C/0,11
mbar, NMR, IR.

25 Unter Befolgung des gleichen Verfahrens wird N,N-Dimethyl-
3-methoxy-2-methylbenzylamin (28,64 g) mit Butyllithium
und 2-Iodpropan behandelt, wodurch man 7,2 g N,N-Dimethyl-
3-methoxy-2-(2-methylpropyl)benzylamin erhält, Sdp. 118
bis 126°C/4 mbar, IR, NMR.

30 Herstellung 3

N,N-Dimethyl-3-methoxy-2-propyl- α -methylbenzylamin

35 Man gibt 57 ml Ethylchlorformiat tropfenweise unter äuße-
rer Kühlung mit einem Eisbad zu einer Lösung von 41,4 g
N,N-Dimethyl-3-methoxy-2-propylbenzylamin in 500 ml Ben-
zol. Das Reaktionsgemisch wird 20 Stunden bei Raumtempera-

1 tur gerührt und dann mit 100 ml Wasser versetzt. Das Reak-
tionsgemisch wird eine weitere Stunde gerührt, und die
Schichten werden dann voneinander getrennt. Die Benzol-
schicht wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat ge-
5 trocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird
unter Vakuum destilliert. Die Fraktion bei 112 bis 120°C/
4 mbar ergibt 36,5 g des gewünschten Zwischenprodukts 3-
Methoxy-2-propylbenzylchlorid.

10 10 g dieses als Zwischenprodukt dienenden Benzylchlorids
gibt man zu einer Lösung von 1,15 g Natriummetall in 50 ml
Ethanol, dem auch 5,8 g 2-Nitropropan zugesetzt worden
sind. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 2,5 Stunden auf
Rückflußtemperatur und läßt es dann abkühlen. Das Reak-
15 tionsgemisch wird filtriert, und das Lösungsmittel wird
vom Filtrat durch Verdampfung unter Vakuum entfernt. Der
Rückstand wird in Diethylether gelöst, und die Lösung
wird der Reihe nach mit Wasser, zweimal mit 10 %-iger
wäßriger Natriumhydroxidlösung und mit einer gesättigten
20 Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Lösung
wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne einge-
dampft. Der Rückstand wird unter Vakuum destilliert. Die
Fraktion bei 128 bis 133°C/4 mbar ergibt 7,4 g 3-Methoxy-
2-propylbenzaldehyd.

25 Eine Lösung von 84,8 g 3-Methoxy-2-propylbenzaldehyd in
1 Liter Diethylether wird mit 349,6 ml einer 2,86 molaren
Lösung von Methylmagnesiumbromid in Diethylether versetzt,
wobei das Reaktionsgemisch mit einem Außenbad aus Eis und
30 Ethanol gekühlt wird. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden
unter Kühlung und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Das Reaktionsgemisch wird weitere 24 Stunden stehengelassen
und dann langsam mit 120 ml einer gesättigten Ammo-
niumchloridlösung versetzt. Der Ether wird vom erhaltenen
35 Feststoff entfernt, und der Feststoff wird zweimal mit
Ether behandelt. Die vereinigten Etherschichten werden
über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel

- 1 wird durch Verdampfung entfernt. Der Rückstand wird destilliert. Die Fraktion bei 83 bis 90°C/0,13 mbar ergibt 82,2 g 3-Methoxy-2-propyl- α -methylbenzylalkohol.
- 5 Eine Lösung von 82 g 3-Methoxy-2-propyl- α -methoxybenzylalkohol, 33,7 ml Pyridin und 1 ml Wasser in 1 Liter Methylenchlorid wird mit 43,5 ml Thionylchlorid versetzt, wobei man das Reaktionsgemisch mit einem Außenbad aus Eis und Wasser kühlt. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 Stunden
- 10 unter Kühlung gerührt und dann mit 100 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird weitere 30 Minuten gerührt und mit mehr Wasser versetzt. Die Schichten werden voneinander getrennt, und die organische Schicht wird mit einer Natriumbicarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen. Die organische
- 15 Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, und die Lösung wird unter Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird tropfenweise zu einer Lösung von 150 g wasserfreiem Dimethylamin in 1 Liter Acetonitril gegeben, die man mit einem Außenbad aus Eis und Ethanol kühlt. Die
- 20 Lösung wird 2 Stunden unter Kühlung und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck eingeeengt, und der Rückstand wird in Ether gelöst. Die Lösung wird zuerst mit einer Natriumhydroxidlösung und dann mit Wasser gewaschen. Die organi-
- 25 sche Lösung wird dann mit 3 Liter einer verdünnten Chlorwasserstoffsäurelösung extrahiert. Der Säureextrakt wird mit Natriumhydroxid basisch gestellt, und die wässrige Lösung wird mit Ether extrahiert. Der Etherextrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft.
- 30 Durch Vakuumdestillation des Rückstands bei 80 bis 85°C/0,27 Torr erhält man 66,6 g N,N-Dimethyl-3-methoxy-2-propyl- α -methylbenzylamin. IR, NMR.

Analyse für $C_{14}H_{23}NO$:

35	Berechnet:	C 75,96	H 10,47	N 6,33
	Gefunden:	C 75,72	H 10,23	N 6,29

1 Herstellung 4

N,N-Dimethyl-3-hydroxy-2-methylbenzylamin-hydrobromid

5 Eine Lösung von 37,6 g N,N-Dimethyl-3-methoxy-2-methylbenzylamin in 150 ml 48 %-iger Bromwasserstoffsäure und 350 ml Essigsäure wird 72 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ethanol (500 ml) ver-
10 setzt, und die Lösung wird unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Ethanol/Isopropylether kristallisiert, wodurch man zu 31,9 g des im Titel genannten Zwischenprodukts gelangt, das bei 215 bis 217°C schmilzt. NMR, IR.

15 Unter Befolgung des gleichen Verfahrens werden aus den geeigneten Methoxyvorläufern folgende Verbindungen hergestellt:

N,N-Dimethyl-3-hydroxy-2-ethylbenzylamin-hydrobromid,
20 Smp. 200 bis 202°C, NMR, IR.

N,N-Dimethyl-3-hydroxy-2-propylbenzylamin-hydrobromid,
Smp. 154 bis 155°C, NMR, IR.

25 N,N-Dimethyl-3-hydroxy-2-(2-methylpropyl)benzylamin-hydrobromid, Smp. 150 bis 152°C, NMR, IR.

N,N-Dimethyl-3-hydroxy-2-propyl- α -methylbenzylamin,
Sdp. 100 bis 105°C/0,07 mbar, NMR, IR.

30

Herstellung 5

N,N-Dimethyl-3-acetoxy-2-propylbenzylamin-hydrochlorid

35 Eine Lösung von 83 g N,N-Dimethyl-3-hydroxy-2-propylbenzylamin-hydrobromid in 40 ml Pyridin, 3 g 4-(Dimethylamino)pyridin und 1 Liter Methylenchlorid wird unter Kühlung

1 mit einem Außenbad aus Eis mit 32,3 ml Acetylchlorid ver-
setzt. Nach 2-stündigem Rühren unter Kühlung gibt man
150 ml Wasser zu und rührt die Lösung weitere 30 Minuten.
Das Reaktionsgemisch wird dann mit einem großen Überschuß
5 einer Kaliumcarbonatlösung behandelt, und die Schichten
werden voneinander getrennt. Die Methylenchloridschicht
wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet
und unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird bei 64
bis 77°C/0,13 bis 0,05 mbar destilliert, wodurch man 65 g
10 der freien Base des Titelprodukts erhält. Man löst das
Destillat in 800 ml Aceton, kühlt und behandelt mit trocke-
nem Chlorwasserstoffgas. Nach Sättigung der Lösung unter-
bricht man die Gaszufuhr und gibt 1 Liter Diethylether
zu. Die Lösung wird über Nacht stehengelassen und dann
15 filtriert, wodurch man zu 70,1 g des im Titel genannten
Hydrochlorids gelangt, das bei 168 bis 173°C schmilzt.
NMR, IR.

Unter Befolgung des gleichen Verfahrens stellt man ausge-
hend vom jeweiligen Phenolzwischenprodukt und dem geeigne-
ten Acylchlorid die folgenden Verbindungen her:

N,N-Dimethyl-3-acetoxy-2-methylbenzylamin-hydrochlorid,
Smp. 203 bis 205°C, NMR, IR.

25 N,N-Dimethyl-3-acetoxy-2-ethylbenzylamin-hydrochlorid,
Smp. 170 bis 172°C, NMR, IR.

N,N-Dimethyl-3-pentanoyloxy-2-propylbenzylamin-hydrochlo-
30 rid, Smp. 146 bis 148°C, NMR, IR.

N,N-Dimethyl-3-benzoyloxy-2-propylbenzylamin-hydrobromid,
Smp. 150 bis 152°C, NMR, IR.

35 N,N-Dimethyl-3-acetoxy-2-(2-methylpropyl)benzylamin-hydro-
chlorid, Smp. 205 bis 208°C, NMR, IR.

1 N,N-Dimethyl-3-acetoxy-2-propyl- α -methylbenzylamin-hydrochlorid, Smp. 188 bis 190°C, NMR, IR.

5 Herstellung 6

N,N-Dimethyl-4-acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylamin

Man erhitzt trockenes N,N-Dimethyl-3-acetoxy-2-propylbenzylamin-hydrochlorid (27,2 g) in einem Kolben mit einem
10 Außenbad aus Öl auf 162 bis 166°C. Nach etwa 15 Minuten gibt man 26,7 g Aluminiumchlorid zu und erhitzt weitere 2 Stunden auf 165 bis 166°C. Sodann läßt man das Reaktionsgemisch abkühlen. Der Rückstand wird mit 500 ml Methylenchlorid, 300 ml Wasser und 150 g Kaliumcarbonat versetzt.
15 Nach Auflösung des Rückstands gibt man weiteres Wasser und Methylenchlorid zu. Man trennt die organische Schicht ab, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel durch Verdampfung. Der Rückstand wird bei 99 bis 102°C/0,27 mbar destilliert, wodurch man zu 9,7 g des im
20 Titel genannten gewünschten Zwischenprodukts gelangt.
NMR, IR.

Analyse für $C_{14}H_{21}NO_2$:

25 Berechnet: C 71,46 H 9,00 N 5,95
Gefunden: C 71,16 H 8,77 N 6,08

Unter Befolgung des gleichen Verfahrens stellt man aus den entsprechenden 3-Acyloxyzwischenprodukten die folgenden Verbindungen her:

30

N,N-Dimethyl-4-acetyl-3-hydroxy-2-methylbenzylamin, Sdp. 94 bis 98°C/0,27 mbar, NMR, IR.

Analyse für $C_{12}H_{17}NO_2$:

35

Berechnet: C 69,54 H 8,27 N 6,76
Gefunden: C 69,55 H 7,99 N 7,08

- 1 N,N-Dimethyl-4-acetyl-3-hydroxy-2-ethylbenzylamin, Sdp. 90 bis 92°C/0,27 mbar, NMR, IR.

Analyse für $C_{13}H_{19}NO_2$:

- 5 Berechnet: C 70,56 H 8,65 N 6,33
Gefunden: C 70,85 H 8,75 N 6,58

N,N-Dimethyl-4-acetyl-3-hydroxy-2-(2-methylpropyl)benzylamin, Sdp. 105 bis 110°C/0,13 mbar, NMR, IR.

10

Analyse für $C_{15}H_{23}NO_2$:

Berechnet: C 72,25 H 9,30 N 5,62
Gefunden: C 72,06 H 9,13 N 5,60

- 15 N,N-Dimethyl-4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl- α -methylbenzylamin, Sdp. 100 bis 103°C/0,27 mbar.

Analyse für $C_{15}H_{23}NO_2$:

- Berechnet: C 72,25 H 9,30 N 5,62
20 Gefunden: C 72,08 H 9,10 N 5,40

N,N-Dimethyl-4-pentanoyl-3-hydroxy-2-propylbenzylamin, Sdp. 110 bis 125°C/0,13 mbar, NMR, IR.

- 25 N,N-Dimethyl-4-benzoyl-3-hydroxy-2-propylbenzylamin, NMR, IR.

Herstellung 7

- 30 4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylchlorid

- Eine Lösung von 98,3 g N,N-Dimethyl-4-acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylamin in 200 ml Benzol und 500 ml Toluol wird unter Kühlung mit einem Außenbad aus Eis und Wasser tropfenweise mit 120 ml Ethylchloroformiat versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden gerührt. Das Kühlbad wird entfernt, und das Reaktionsgemisch
- 35

1 wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktions-
gemisch wird dann mit 200 ml Wasser versetzt, und die Lö-
sung wird 2 Stunden gerührt. Die Lösung wird mit weiterem
5 Wasser versetzt, und die Schichten werden voneinander ge-
trennt. Man wäscht die Benzolschicht mit Wasser, trocknet
über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel unter Va-
kuum. Der Rückstand wird destilliert, und die bei 105 bis
125°C sowie 0,27 mbar gesammelte Fraktion wird durch Hoch-
druckflüssigkeitschromatographie über Siliciumdioxidgel
10 weiter gereinigt. Die geeigneten Fraktionen werden zusam-
mengefaßt und eingedampft, wodurch man zu 65,0 g des im
Titel genannten Zwischenprodukts gelangt. NMR, IR.

Analyse für $C_{12}H_{15}ClO_2$:

15 Berechnet: C 63,58 H 6,67
Gefunden: C 63,46 H 6,64

Unter Befolgung des gleichen Verfahrens werden aus den
entsprechenden Dimethylbenzylaminderivaten die folgenden
20 Benzylchloride als Zwischenprodukte hergestellt:

4-Acetyl-3-hydroxy-2-methylbenzylchlorid, Sdp. 190 bis
200°C/4 mbar, NMR, IR.

25 4-Acetyl-3-hydroxy-2-ethylbenzylchlorid, Sdp. 120 bis
130°C/0,66 mbar, NMR, IR.

Analyse für $C_{11}H_{13}ClO_2$:

Berechnet: C 62,12 H 6,16
30 Gefunden: C 62,07 H 5,88

4-Pentanoyl-3-hydroxy-2-propylbenzylchlorid, NMR, IR.

4-Benzoyl-3-hydroxy-2-propylbenzylchlorid, NMR, IR.

35 4-Acetyl-3-hydroxy-2-(2-methylpropyl)benzylchlorid, NMR,
IR.

1 Analyse für $C_{13}H_{17}ClO_2$:

Berechnet: C 64,86 H 7,12

Gefunden: C 65,11 H 6,99

5 Herstellung 8

4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylalkohol

10 Eine Lösung von 4,52 g 4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylchlorid und 8,2 g Natriumacetat in 75 ml Essigsäure wird 5 Tage auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Essigsäure wird durch Verdampfung entfernt, und der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Lösung wird der Reihe nach mit Wasser, einer wäßrigen Natriumbicarbonatlösung und erneut mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingedampft, wodurch man zu 5,0 g des Acetatesters des im Titel genannten Alkohols gelangt.

20 Der Ester wird 6 Tage in 50 ml Methanol und 0,41 ml Triethylamin auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird weitere 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, worauf man es in Wasser gießt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird unter Vakuum bei 113 bis 122°C/0,09 mbar destilliert, wodurch man 3,2 g des im Titel genannten Alkohols erhält, der bei 60 bis 62°C schmilzt. NMR, IR.

30 Analyse für $C_{12}H_{16}O_3$:

Berechnet: C 69,21 H 7,74

Gefunden: C 68,92 H 7,57

Herstellung 9

35

4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylmercaptan

Eine Lösung von 22,7 g 4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyl-

1 chlorid und 9,5 g Thioharnstoff in 350 ml Ethanol wird
24 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktions-
gemisch wird unter Vakuum zur Trockne eingedampft, und
der Rückstand wird aus Ethanol/Diethylether kristalli-
5 siert, wodurch man 23,4 g des gewünschten Isothiuronium-
chlorids als Zwischenprodukt erhält, das bei 193 bis
195°C schmilzt. IR, NMR.

Unter einer Argonatmosphäre erhitzt man ein Gemisch aus
10 23,3 g des wie oben hergestellten Isothiuroniumchlorids,
66,8 ml 5n Natriumhydroxid und 200 ml Wasser 3 Stunden
auf Rückflußtemperatur. Das Gemisch wird mit einem Außen-
bad aus Eis gekühlt, mit Chlorwasserstoffsäure sauer ge-
stellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der organische
15 Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne
eingedampft, wodurch man 16,8 g des gewünschten Mercaptans
als Zwischenprodukt erhält. NMR, IR.

Analyse für $C_{12}H_{16}O_2S$:

20	Berechnet:	C 64,25	H 7,19
	Gefunden:	C 64,44	H 7,44

B e i s p i e l 1

25 7-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)-4-oxo-8-propyl-
4H-1-benzopyran-2-carbonsäureethylester

Eine Suspension von 5,8 g aus einer 50 %-igen Suspension
von Natriumhydrid in Öl, die vorher mit Toluol gewaschen
30 worden ist, in 250 ml Dimethylformamid wird anteilsweise
mit 24,8 g 7-Hydroxy-4-oxo-8-propyl-4H-1-benzopyran-2-
carbonsäureethylester versetzt. Nach 1-stündigem Rühren
gibt man 6,8 g 4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylchlorid
zu und rührt das Reaktionsgemisch 48 Stunden weiter. Das
35 Reaktionsgemisch wird dann mit 1 Liter Wasser verdünnt
und mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure sauer ge-
stellt. Die Lösung wird mit 2 Liter Ethylacetat extra-

- 1 hiert. Der Ethylacetatextrakt wird zweimal mit Wasser ge-
waschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lö-
sungsmittel wird durch Verdampfung entfernt, und der er-
haltene Rückstand wird mit 300 ml Ethylacetat erhitzt.
- 5 Die Aufschlammung wird im heißen Zustand filtriert, und
das Filtrat läßt man abkühlen. Der sich bei der Abkühlung
bildende Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt.
Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft, und der Rück-
stand wird durch Chromatographie über Siliciumdioxidgel
- 10 unter Elution mit einem 4:1-Gemisch aus Toluol und Ethyl-
acetat gereinigt. Die gewünschten Fraktionen werden ge-
sammelt, vereinigt und zur Trockne eingedampft, wodurch
man zu 0,6 g des gewünschten Titelprodukts gelangt.
- 15 Analyse für $C_{27}H_{30}O_7$:
Berechnet: C 69,51 H 6,48
Gefunden: C 69,38 H 6,40

B e i s p i e l e 2 bis 9

- 20 Unter Befolgung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 1
werden die folgenden Verbindungen aus den geeigneten Ben-
zylchlorid- und Phenolderivaten hergestellt. Alle Verbin-
dungen werden durch ihre IR-, NMR- und Massenspektren
- 25 charakterisiert.

2. Ethyl-4-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)ben-
zoat.
- 30 3. Ethyl-4-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)phe-
nylacetat.
4. Ethyl-4-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)-2-
hydroxybenzoat.
- 35 5. Ethyl-3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)ben-
zoat.

1 6. Ethyl-3-/4-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)-
phenyl/propionat.

5 7. Ethyl-4-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)phen-
oxyacetat.

8. Ethyl-4-(4-benzoyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)ben-
zoat.

10 Analyse für $C_{26}H_{26}O_5$:

Berechnet: C 74,62 H 6,26

Gefunden: C 74,86 H 6,46

15 9. Ethyl-4-(4-pentanoyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)-
phenylacetat.

B e i s p i e l 10

20 7-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)-4-oxo-8-propyl-
4H-1-benzopyran-2-carbonsäure

Eine Lösung von 0,6 g des Ethylesters von Beispiel 1 und
4,5 g Natriumbicarbonat wird in 100 ml Ethanol und 25 ml
Wasser 4 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Lö-
25 sung wird dann unter verringertem Druck eingeengt. Der
Rückstand wird in Wasser aufgenommen. Die Lösung wird
mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Ethylacetat
extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wird mit Wasser gewa-
schen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne ein-
30 gedampft. Der Rückstand wird aus Ethanol/Wasser kristal-
lisiert, wodurch man zu 0,2 g des gewünschten Titelpro-
dukts gelangt, das bei 195 bis 205°C schmilzt.

Analyse für $C_{25}H_{28}O_7$:

35 Berechnet: C 68,17 H 6,41

Gefunden: C 68,23 H 6,21

1 B e i s p i e l e 11 bis 18

Unter Befolgung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 10 werden folgende Säurederivate aus den entsprechenden

5 Estern der Beispiele 2 bis 9 hergestellt:

11. 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)benzoesäure,
Smp. 192 bis 194°C.

10 Analyse für $C_{19}H_{20}O_5$:

Berechnet: C 69,50 H 6,14

Gefunden: C 69,61 H 6,27

15 12. 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)phenylessig-
säure, Smp. 140 bis 142°C.

Analyse für $C_{20}H_{22}O_5$:

Berechnet: C 70,16 H 6,48

Gefunden: C 70,42 H 6,57

20

13. 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)-2-hydroxy-
benzoesäure, Smp. 176 bis 178°C

Analyse für $C_{19}H_{20}O_6$:

25 Berechnet: C 66,27 H 5,85

Gefunden: C 66,06 H 5,65

14. 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)benzoesäure,
Smp. 182 bis 184°C

30

Analyse für $C_{19}H_{20}O_5$:

Berechnet: C 69,50 H 6,14

Gefunden: C 69,76 H 5,94

35 15. 3-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)phenyl/-
propionsäure, Smp. 126 bis 128°C.

Analyse für $C_{21}H_{24}O_5$:

1 Berechnet: C 70,77 H 6,79
Gefunden: C 71,00 H 6,88

5 16. 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)phenoxyessig-
säure, Sdp. 92 bis 94°C

Analyse für $C_{20}H_{22}O_6$:

Berechnet: C 67,03 H 6,19
Gefunden: C 67,01 H 5,94

10

17. 4-(4-Benzoyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)benzoesäu-
re, Sdp. 168 bis 170°C

Analyse für $C_{24}H_{22}O_5$:

15 Berechnet: C 73,83 H 5,68
Gefunden: C 73,89 H 5,95

18. 4-(4-Pentanoyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)phenyl-
essigsäure, IR, NMR.

20

B e i s p i e l 19

4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzoyloxy)benzonitril

25 Das im Titel genannte Nitrilzwischenprodukt wird herge-
stellt aus 18,12 g 4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylchlo-
rid und 35,7 g 4-Cyanophenol nach dem allgemeinen Ver-
fahren von Beispiel 1. Durch Kristallisation aus Ethanol/
Wasser erhält man 19,0 g des gewünschten Zwischenprodukts,
30 das bei 102 bis 103°C schmilzt.

Analyse für $C_{19}H_{19}NO_3$:

Berechnet: C 73,77 H 6,19 N 4,53
Gefunden: C 73,59 H 6,06 N 4,28

35

1 B e i s p i e l e 20 bis 31

Unter Befolgung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 19
stellt man aus dem geeigneten Benzylderivat und dem ent-
5 sprechenden Nitrilzwischenprodukt die folgenden Nitrilzwi-
schenprodukte her:

20. 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)phenylaceto-
nitril, Smp. 102 bis 104°C.

10

Analyse für $C_{20}H_{21}NO_3$

Berechnet: C 74,28 H 6,55 N 4,33

Gefunden: C 74,52 H 6,72 N 4,30

15 21. 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)-2-hydroxy-
benzonitril, NMR, IR.

Analyse für $C_{19}H_{19}NO_4$

Berechnet: C 70,14 H 5,89 N 4,31

20 Gefunden: C 70,18 H 5,90 N 4,24

22. 3-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)phenyl/-
propionitril, Smp. 63 bis 64°C

25 Analyse für $C_{21}H_{23}NO_3$

Berechnet: C 74,75 H 6,87 N 4,15

Gefunden: C 75,09 H 6,88 N 4,05

23. 2-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)phenyl/-
30 propionitril, Smp. 73 bis 74°C.

Analyse für $C_{21}H_{23}NO_3$

Berechnet: C 74,75 H 6,87 N 4,15

Gefunden: C 74,97 H 7,03 N 3,93

35

24. 2-Methyl-2-/4-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)-
phenyl/propionitril, NMR.

- 1 25. 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylthiomethyl)benzonitril, NMR, IR.

Analyse für $C_{20}H_{21}NO_2S$:

5	Berechnet:	C 70,77	H 6,24	N 4,13
	Gefunden:	C 70,49	H 6,20	N 3,97

26. 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-methylbenzyloxy)benzonitril, NMR.

10

27. 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylthio)benzonitril, Smp. 109 bis 110°C, IR, NMR.

Analyse für $C_{19}H_{19}NO_2S$:

15	Berechnet:	C 70,13	H 5,89	N 4,30
	Gefunden:	C 70,31	H 6,16	N 4,59

28. 6-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)-2-naphthonitril.

20

Analyse für $C_{23}H_{21}NO_3$

	Berechnet:	C 76,86	H 5,89	N 3,90
	Gefunden:	C 76,64	H 6,01	N 3,97

- 25 29. 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-(2-methylpropyl)benzyloxy)-phenylacetoneitril.

Analyse für $C_{21}H_{23}NO_3$

	Berechnet:	C 74,75	H 6,87	N 4,15
30	Gefunden:	C 74,45	H 6,93	N 3,94

30. 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylamino)phenylacetoneitril, Smp. 74 bis 76°C

35 Analyse für $C_{20}H_{22}N_2O_2$

	Berechnet:	C 74,51	H 6,88	N 8,69
	Gefunden:	C 74,49	H 6,77	N 8,91

- 1 31. 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-ethylbenzyloxy)phenylaceto-
nitril, Smp. 100 bis 102°C

Analyse für $C_{19}H_{19}NO_3$

- 5 Berechnet: C 73,77 H 6,19 N 4,53
Gefunden: C 74,05 H 6,28 N 4,44

B e i s p i e l 32

- 10 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)phenyl/tetra-
zol

- Eine Lösung von 19,0 g 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylben-
zyloxy)benzonitril, 13,0 g Natriumazid und 10,9 g Ammo-
15 niumchlorid in 250 ml Dimethylformamid wird 8 Stunden
auf 115°C erhitzt. Während dieser Zeitdauer werden alle
2,5 Stunden weitere 13,0 g Natriumazid und 10,9 g Ammonium-
chlorid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht
bei Raumtemperatur gerührt und dann weitere 6 Stunden un-
20 ter Zusatz weiterer Reagenzien erhitzt. Das Reaktionsge-
misch wird dann unter verringertem Druck eingedampft, und
der Rückstand wird in 800 ml Wasser gelöst. Die Lösung
wird mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert, und der erhal-
tene Niederschlag wird abfiltriert. Der Niederschlag wird
25 in 1n Natriumhydroxid gelöst, und die Lösung wird einmal
mit Ethylacetat gewaschen. Die basische Lösung wird mit
Chlorwasserstoffsäure angesäuert, und der Niederschlag
wird durch Filtration gewonnen. Der Niederschlag wird zu-
erst aus Isopropylalkohol/Ethylacetat/Wasser kristalli-
30 siert und dann aus Isopropylalkohol umkristallisiert, wo-
durch man 10,3 g des gewünschten Titelprodukts erhält, das
bei 203 bis 205°C schmilzt. IR, NMR.

Analyse für $C_{19}H_{20}N_4O_3$:

- 35 Berechnet: C 64,76 H 5,72 N 15,90
Gefunden: C 64,59 H 5,92 N 15,62

1 B e i s p i e l e 33 bis 44

Unter Befolgung der Verfahren von Beispiel 32 werden aus dem entsprechenden Nitrilzwischenprodukt die folgenden
5 Verbindungen hergestellt. In bestimmten Fällen wird an-
stelle von Natriumazid und Ammoniumchlorid Tetramethylgua-
nidiniumazid verwendet.

10 33. 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)benzyl/-
tetrazol, Smp. 155 bis 157°C.

Analyse für $C_{20}H_{22}N_4O_3$:

Berechnet: C 65,56 H 6,05 N 15,29

Gefunden: C 65,54 H 6,00 N 15,00

15

34. 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)-2-hy-
droxyphenyl/-tetrazol, Smp. 198 bis 200°C

Analyse für $C_{19}H_{20}N_4O_4$

20 Berechnet: C 61,95 H 5,47 N 15,21

Gefunden: C 61,71 H 5,67 N 15,19

25

35. 5-/2-(4-/4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy/phenyl)-
ethyl/-tetrazol, Smp. 138 bis 141°C.

Analyse für $C_{21}H_{24}N_4O_3$

Berechnet: C 66,30 H 6,36 N 14,73

Gefunden: C 66,13 H 6,23 N 14,71

30 36. 5-/1-(4-/4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy/phenyl)-
ethyl/-tetrazol, Smp. 70 bis 71°C.

Analyse für $C_{21}H_{24}N_4O_3$

Berechnet: C 66,30 H 6,36 N 14,73

35 Gefunden: C 66,54 H 6,30 N 14,88

- 1 37. 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)- α,α -dimethylbenzyl/-tetrazol, Smp. 127 bis 129°C.

Analyse für $C_{22}H_{26}N_4O_3$

5	Berechnet:	C 66,99	H 6,64	N 14,20
	Gefunden:	C 66,64	H 6,61	N 14,05

38. 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylthiomethyl)-phenyl/-tetrazol, Smp. 148 bis 154°C.

10

Analyse für $C_{20}H_{22}N_4O_2S$:

	Berechnet:	C 62,80	H 5,80	N 14,65
	Gefunden:	C 62,77	H 5,66	N 14,76

- 15 39. 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-methylbenzyloxy)phenyl/-tetrazol, Smp. 188 bis 190°C.

Analyse für $C_{17}H_{16}N_4O_3$:

	Berechnet:	C 62,95	H 4,97	N 17,27
20	Gefunden:	C 62,69	H 4,77	N 17,09

40. 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylthio)phenyl/-tetrazol, Smp. 177 bis 179°C.

25 Analyse für $C_{19}H_{20}N_4O_2S$:

	Berechnet:	C 61,94	H 5,47	N 15,21
	Gefunden:	C 61,91	H 5,52	N 15,16

- 30 41. 5-/2-(6-/4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)naphthyl/-tetrazol, Smp. 198 bis 200°C

Analyse für $C_{23}H_{22}N_4O_3$

	Berechnet:	C 68,64	H 5,51	N 13,92
	Gefunden:	C 68,66	H 5,61	N 13,89

35

- 1 42. 5-(4-/4-Acetyl-3-hydroxy-2-(2-methylpropyl)benzyl-
oxy/benzyl)-tetrazol, Smp. 159 bis 161°C

Analyse für $C_{21}H_{24}N_4O_3$

- 5 Berechnet: C 66,30 H 6,36 N 14,73
Gefunden: C 66,40 H 6,52 N 14,93

43. 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylamino)benzyl/-
tetrazol, Smp. 156 bis 160°C

10

Analyse für $C_{20}H_{23}N_5O_2$:

- Berechnet: C 65,74 H 6,34 N 19,16
Gefunden: C 65,52 H 6,27 N 18,89

- 15 44. 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-ethylbenzyloxy)benzyl/-
tetrazol, Smp. 162 bis 164°C

Analyse für $C_{19}H_{20}N_4O_3$:

- Berechnet: C 64,76 H 5,72 N 15,70
20 Gefunden: C 64,52 H 5,83 N 15,67

B e i s p i e l 45

- 25 5-/4-(2-/4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenyl/ethenyl)phenyl/-
tetrazol

- 30 Eine Lösung von 13,1 g Triphenylphosphin in 150 ml To-
luol wird mit 11,3 g 4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyl-
chlorid versetzt. Die Lösung wird über Nacht auf Rück-
flußtemperatur erhitzt und dann abgekühlt. Der erhaltene
Niederschlag wird abfiltriert, wodurch man zu 11,9 g des
als Zwischenprodukt gewünschten Triphenylphosphoniumchlo-
rids gelangt, das bei 236 bis 238°C schmilzt.

- 35 Analyse für $C_{30}H_{30}ClO_2P$:

- Berechnet: C 73,69 H 6,18
Gefunden: C 73,61 H 6,25

1 2 g des obigen Triphenylphosphoniumsalzes werden in 40 ml
Tetrahydrofuran gelöst, und die Lösung wird mit einem Au-
ßenbad aus Eis auf 5°C gekühlt. Die Lösung wird mit 2 g
Natriumsalz von 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan versetzt.
5 Die Lösung wird 21 Stunden gerührt, worauf man sie mit
0,53 g 4-Cyanobenzaldehyd in 10 ml Tetrahydrofuran ver-
setzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht weitergerührt
und dann in Wasser gegossen. Die wäßrige Lösung wird mit
Ethylacetat extrahiert, und die organische Schicht wird
10 zur Trockne eingedampft. Man löst den Rückstand wieder in
Ethylacetat, wäscht dreimal mit Wasser, trocknet über Na-
triumsulfat und dampft zur Trockne ein. Der Rückstand
wird chromatographisch gereinigt, wodurch man zu 0,4 g
4-/2-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenyl)ethenyl/benzoni-
15 tril gelangt.

Dieses Nitrilzwischenprodukt überführt man dann unter Be-
folgung des Verfahrens von Beispiel 32 zu 11,9 mg des ge-
wünschten Titelprodukts, das bei 220 bis 222°C schmilzt.
20 NMR.

B e i s p i e l 46

25 Ethyl-4-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylamino)benzoat

Eine Lösung von 6,8 g 4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyl-
chlorid und 14,9 g Ethyl-4-aminobenzoat in 200 ml Aceto-
nitril wird 48 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt.
Man gibt weitere 9,9 g Ethyl-4-aminobenzoat zu und erhitzt
30 das Reaktionsgemisch weitere 120 Stunden. Das Reaktionsge-
misch wird abgekühlt und unter Vakuum eingeengt. Der Rück-
stand wird in Methylenchlorid gelöst. Die organische Lö-
sung wird zuerst mit einer gesättigten Natriumcarbonat-
lösung und dann mit Wasser gewaschen. Die organische Lö-
35 sung wird dann über Natriumsulfat getrocknet und zur
Trockne eingedampft. Durch Chromatographie des Rück-
stands erhält man 7,4 g des gewünschten Titelprodukts.
NMR.

1 B e i s p i e l 47

4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylamino)benzoesäure

- 5 Eine Lösung von 7,1 g des nach Beispiel 46 hergestellten Esters in 100 ml Chlorwasserstoffsäure wird 1 Stunde auf Rückflußtemperatur erhitzt. Der sich beim Abkühlen bildende Niederschlag wird durch Filtration gewonnen und getrocknet, wodurch man zu 1,3 g des gewünschten Titelprodukts gelangt, das bei 202 bis 204°C schmilzt.

Analyse für $C_{19}H_{21}NO_4$:

Berechnet: C 69,70 H 6,49 N 4,28

Gefunden: C 69,79 H 6,57 N 4,23

15

B e i s p i e l 48

4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)-1-butanol

- 20 Eine Suspension von 9,6 g einer 50 %-igen Dispersion von Natriumhydrid in Öl in 100 ml 1,4-Butandiol wird mit 11,3 g 4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann 6 Stunden auf 60°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird dann in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatlösung wird zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wird durch Chromatographie über Siliciumdioxidgel gereinigt, wodurch man 14,1 g des gewünschten Titelprodukts erhält. NMR.

30

B e i s p i e l 49

5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)butyl/-tetrazol

- 35 Eine Lösung von 11,3 g 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)-1-butanol in 100 ml Methylenchlorid wird mit 8,3 g Triethylamin versetzt. Die Lösung wird auf -30°C gekühlt und tropfenweise mit 4,1 g Methansulfonylchlorid ver-

1 setzt. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung in der Kälte
30 Minuten gerührt, worauf man sie auf Raumtemperatur
kommen läßt. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit Wasser
5 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum
eingedampft, wodurch man 13,6 g des Methylsulfonylesters
des Ausgangsalkohols erhält, den man ohne weitere Reini-
gung verwendet.

10 Eine Lösung von 13,6 g des Methylsulfonylesters und 7,5 g
Natriumcyanid in 150 ml Dimethylsulfoxid wird über Nacht
bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in
Wasser gegossen und fünfmal mit Ethylacetat extrahiert.
Die vereinigten Extrakte werden dreimal mit Wasser gewa-
schen, über Natriumsulfat und Magnesiumsulfat getrocknet
15 und filtriert. Das Filtrat wird unter Vakuum eingedampft,
und der Rückstand wird durch Säulenchromatographie ge-
reinigt, wodurch man zu 6,0 g 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-
propylbenzyloxy)pentannitril gelangt, NMR.

20 Diese 6 g des Nitrilzwischenprodukts werden in 150 ml Di-
methylformamid gelöst. Unter einer Argonatmosphäre gibt
man 4,1 g Natriumazid und 3,3 g Ammoniumchlorid zu und er-
hitzt das Reaktionsgemisch 5 Stunden auf 125°C. Man gibt
weitere 4,1 g Natriumazid und 3,3 g Ammoniumchlorid zu
25 und erhitzt weitere 20 Stunden. Man gibt weitere 2,05 g
Natriumazid und 1,65 g Ammoniumchlorid zu und erhitzt das
Reaktionsgemisch weitere 22 Stunden. Nach Abkühlen der
Reaktionslösung werden 350 ml Wasser zugesetzt. Die Lösung
wird mit einer wäßrigen Natriumhydroxidlösung basisch ge-
30 stellt, worauf man die Lösung mit einem Gemisch aus 70 ml
Ethylacetat und 115 ml Toluol extrahiert. Die Schichten
werden voneinander getrennt, und die organische Schicht
wird viermal mit Wasser gewaschen. Man vereinigt die basi-
sche Wasserlösung und die Wasserextrakte und stellt das
35 Ganze mit Chlorwasserstoffsäure sauer. Das gewünschte Pro-
dukt ölt aus und wird mit Ethylacetat extrahiert. Man
trocknet die Ethylacetatschicht über Natriumsulfat, fil-
triert und dampft zur Trockne ein. Der Rückstand wird

1 durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie gereinigt, wodurch man 2,56 g des im Titel genannten gewünschten Tetrazols erhält, das bei 79 bis 81°C schmilzt.

5 Analyse für $C_{17}H_{24}N_4O_3$:

Berechnet: C 61,43 H 7,28

Gefunden: C 61,29 H 7,39

10 B e i s p i e l 50

2-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)ethanol

Unter Befolgung des Verfahrens von Beispiel 48 setzt man 6,8 g 4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylchlorid und 150 ml Ethylenglykol um, wodurch man 4,6 g des im Titel genannten Alkohols erhält. NMR.

Analyse für $C_{14}H_{20}O_4$:

20 Berechnet: C 66,65 H 7,99

Gefunden: C 66,45 H 7,88

B e i s p i e l 51

25 4-/2-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)ethoxy/benzonitril

Unter Befolgung des Beispiels 49 behandelt man 4,6 g des Alkohols von Beispiel 50 zuerst mit Methansulfonylchlorid unter Bildung des Methansulfonylestere, den man dann mit 12,0 g 4-Cyanophenol unter Bildung von 4,9 g des im Titel genannten Nitrilzwischenprodukts umsetzt. NMR.

B e i s p i e l 52

35 5-(4-/2-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)ethoxy/phenyl)-tetrazol

Zur Herstellung des Titelprodukts setzt man das Nitril von

- 1 Beispiel 51 unter Befolgung des Verfahrens von Beispiel 32 um. Dieses Produkt schmilzt bei 170 bis 172°C.

Analyse für $C_{21}H_{24}N_4O_4$:

- 5 Berechnet: C 63,62 H 6,10 N 14,13
Gefunden: C 63,37 H 6,21 N 14,39

B e i s p i e l 53

- 10 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylsulfinylmethyl)-phenyl/-tetrazol

- Eine Lösung von 3,8 g 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzylthiomethyl)phenyl/-tetrazol in 1,5 ml 30 %-igem
15 Wasserstoffperoxid, 100 ml Essigsäure und 50 ml Methylenchlorid wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird unter Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird in heißem Isopropylalkohol gelöst. Man gibt Wasser
20 zu und gewinnt den erhaltenen Niederschlag durch Filtration. Durch Umkristallisation aus Isopropylalkohol erhält man 0,8 g des im Titel genannten Sulfoxids, das bei 112 bis 116°C schmilzt. NMR, IR.

Analyse für $C_{20}H_{22}N_4O_3S$:

- 25 Berechnet: C 60,28 H 5,57 N 14,06
Gefunden: C 60,36 H 5,50 N 13,91

B e i s p i e l e 54 bis 60

- 30 Unter Befolgung des Verfahrens von Beispiel 32 stellt man ausgehend von den entsprechenden Nitrilen die folgenden Verbindungen her:

54. 5-/5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)pentyl/-
35 tetrazol, Smp. 79 bis 81°C, Ausbeute 22 %.

55. 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-ethylbenzyloxy)phenyl/-tetrazol, Smp. 123 bis 125°C, Ausbeute 72 %.

1 56. 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)phenyl/-
tetrazol, Smp. 164 bis 168°C, Ausbeute 84%.

5 57. 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)-2-pro-
pylphenyl/-tetrazol, Smp. 191 bis 194°C, Ausbeute 43 %.

58. 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-butylbenzyloxy)benzyl/-
tetrazol.

10 59. 5-/3-(4-/4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy/phenyl)-
propyl/-tetrazol, Smp. 145 bis 146°C, Ausbeute 39 %.

60. 5-/4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)phenoxy/-
methylnitrazol, Smp. 136 bis 142°C.

15

B e i s p i e l 61

4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)- α -methylphenyl-
essigsäure

20

Unter Befolgung des Verfahrens von Beispiel 49 wird das
Titelprodukt hergestellt, das bei 101 bis 102°C schmilzt
und in einer Ausbeute von 38 % anfällt.

25

Die Verbindungen der Formel I sollen zur Behandlung von
Zuständen unter Einschluß klinischer Zustände geeignet
sein, die durch übermäßige Freisetzung von Leukotrienen
C₄, D₄ oder E₄ gekennzeichnet sind. Zu solchen Zuständen
gehören sofortige hypersensitive Reaktionen, wie Asthma.

30

Während der vergangenen Jahre konnte der Nachweis der An-
wesenheit von Leukotrienen im Sputum von Patienten mit
chronischer Bronchitis (Lancet II, 526 (1977)) und zysti-
scher Fibrose (Lancet II, 164 (1981)) gezeigt werden,

35

was darauf hindeutet, daß Leukotriene bei der Pathologie
dieser Krankheiten eine Rolle spielen. Ferner konnte vor
kurzem in rheumatoider Synovialflüssigkeit auch Material
gefunden werden [Int. J. Immunopharmacology 4, 85 (1982)],

- 1 das mit Antikörpern für LTD_4 antigen reagiert. Dies be-
kräftigt die Existenz von Leukotrienpermeabilitätsfakto-
ren, die zusammen mit LTD_4 den Entzündungsprozeß in er-
krankten Gelenken erhöhen. Die beschriebenen erfindungs-
5 gemäßen Verbindungen sollen daher auch einige der Sympto-
me von chronischer Bronchitis und zystischer Fibrose und
möglicherweise auch von rheumatoider Arthritis infolge
ihrer Fähigkeit zur Antagonisierung von Leukotrienen lin-
dern.
10
- Die Angabe übermäßige Freisetzung von Leukotrienen bezieht
sich auf eine Menge an Leukotrienen, die zur Hervorrufung
des mit einer solchen Menge verbundenen jeweiligen Zu-
stands ausreicht. Die Menge an Leukotrien, die als über-
15 schüssig angesehen wird, ist abhängig von einer Reihe von
Faktoren, wie den jeweils involvierten speziellen Leuko-
trienen, der Menge an Leukotrien, die zur Hervorrufung
des jeweiligen Zustands erforderlich ist, und der Art des
jeweiligen Säugetiers. Der Erfolg einer Behandlung eines
20 Säugetiers, das an einem Zustand leidet oder empfänglich
ist für einen Zustand, der durch eine übermäßige Freiset-
zung von Leukotrienen gekennzeichnet ist, mit einer Ver-
bindung der Formel I, wird natürlich durch den Rückgang
oder die Verhinderung der Symptome eines solchen Zustands
25 gemessen.
- Der Leukotrien-Antagonismus wird durch das folgende Unter-
suchungsverfahren gezeigt.
- 30 Man tötet männliche Meerschweinchen (Hartley) mit einem
Gewicht von 200 bis 450 g durch Abschneiden der Köpfe.
Man entfernt eine Sektion des terminalen Ileums, reinigt
das Lumen und teilt das Gewebe in 2,5 cm Segmente auf.
Die Segmente des Ileums werden in 10 ml Gewebebädern ange-
35 ordnet, die eine Krebs-Bicarbonatlösung mit folgender Zu-
sammensetzung in mMol/l enthalten: $\text{KCl} = 4,6$, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} =$
 $1,2$, $\text{KH}_2\text{PO}_4 = 1,2$, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} = 1,2$, $\text{NaCl} = 118,2$, NaHCO_3
 $= 24,8$ und Dextrose = 10,0. Die Badflüssigkeit wird auf

1 37°C gehalten und mit einem Gemisch aus 95 % Sauerstoff
und 5 % CO₂ belüftet. Zur Erniedrigung der spontanen Akti-
vität des Ileums enthält der Puffer zusätzlich 1×10^{-6}
5 Mol Atropin. Mit einem Kraftverschiebungsüberträger FT03C
von Grass werden isometrische Messungen vorgenommen und
auf einem Polygraph von Grass als Veränderung der Kraft
in g aufgezeichnet. An die Gewebe wird eine passive Kraft
von 0,5 g angelegt. Nach einer geeigneten Äquilibrierungs-
zeit erhält man einzelne submaximale Kontrollsignale auf
10 reines LTD₄. Nach 5 Minuten langer Einwirkungsdauer eines
experimentellen Wirkstoffs auf das Ileum versetzt man das
Gewebebad mit der Kontrollkonzentration an LTD₄. Das Si-
gnal des Ileums gegenüber LTD₄ in Anwesenheit des Wirk-
stoffs wird mit dem Signal in Abwesenheit des Wirkstoffs
15 verglichen.

Einige der Wirkstoffe dieser Serie werden bezüglich des
LTD₄-Antagonismus eingehender analysiert. Bei diesen Ver-
suchen werden kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurven
20 für LTD₄ am Ileum und an der Trachea von Meerschweinchen
ermittelt. Daran schließt sich eine 30-minütige Bebrütung
mit verschiedenen Konzentrationen des zu untersuchenden
Wirkstoffs an. Sodann werden erneut Konzentrations-Wir-
kungs-Kurven gegenüber LTD₄ in Gegenwart des Antagonisten
25 ermittelt. Je Gewebe wird mit nur einer Konzentration an
Antagonist gearbeitet. Die K_B-Werte werden nach der in
Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 553 (1967) beschriebenen Metho-
de unter Anwendung folgender Gleichung berechnet:

30
$$K_B = \frac{\bar{\text{Antagonist}}}{\text{Dosisverhältnis} - 1}$$

Das Dosisverhältnis bezieht sich auf die Konzentration
des Antagonisten, die zur Hervorrufung von 50 % der maxi-
malen Wirkung (ED₅₀) in Anwesenheit des Antagonisten, di-
vidiert durch den ED₅₀-Wert in Abwesenheit des Antagoni-
sten, erforderlich ist. Die Berechnungen werden unter Ein-
satz eines Rechners und eines Digitalaufzeichners durchge-

1 führt. Hieraus wird dann der pA_2 -Wert als der negative
Logarithmus von K_B berechnet, wenn sich die Neigung der
Schild-Auftragung nicht signifikant von der Einheit unter-
scheidet.

5

Die Ergebnisse der Untersuchung der Verbindungen der For-
mel I nach diesen zwei Verfahren sind in Tabelle I zusam-
mengefaßt.

10

15

20

25

30

35

1

5

10

15

20

25

30

35

TABELLE I

Prozentuale Hemmung der durch LTD₄ hervorgerufenen Kontraktionen des Ileums

Verbin- dung v. Beispiel Nr.	Konzentration der Verbindung							pA ₂
	3x10 ⁻⁶ Mol	1x10 ⁻⁶ Mol	3x10 ⁻⁷ Mol	1x10 ⁻⁷ Mol	3x10 ⁻⁸ Mol	1x10 ⁻⁸ Mol		
10		97	86	62			7,42	
11	94	75					6,63	
12		91	77	66	37		7,22	
13		97	85	69	59	30	7,57	
14	67	31					5,75	
15		73	76	59			7,58	
16		88	88	54			7,06	
17	35	5					5,35	
18	65	21					5,68	
32		94	94	83			8,11	
33		100	94	92	81	31	8,12	
34			98	97	80	50	8,06	
35			90	84	63		8,08	
36		94	90	89	70	44	7,90	
37			90	81	56		7,76	

1

5

10

15

20

25

30

35

TABELLE I (Fortsetzung)

Verbindung v. Beispiel Nr.	Konzentration der Verbindung						pA ₂
	3x10 ⁻⁶ Mol	1x10 ⁻⁶ Mol	3x10 ⁻⁷ Mol	1x10 ⁻⁷ Mol	3x10 ⁻⁸ Mol	1x10 ⁻⁸ Mol	
38			51	29			6,5
39		90	70				7,04
40				79	58		7,7
41				90		46	7,91
42			88	86	60	34	7,7
43				77	49		7,5
44				88	78	41	7,9
45		74	57				6,73
47		70	36				6,31
49		64	36				6,26
52			83	67	39		7,31
53	39		4	14			5,2

1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Formulierungen können auf oralem oder rektalem Weg topisch oder parenteral, beispielsweise durch Injektion oder kontinuierliche oder diskontinuierliche intraarterielle Infusion, in Form von
5 beispielsweise Tabletten, Longetten, Sublingualtabletten, Sachets, Cachets, Elixieren, Suspensionen, Aerosolen, Salben mit einem Wirkstoffgehalt von beispielsweise 1 bis 10 Gew.-% in einer geeigneten Grundlage, Weich- und Hartgelatinekapseln, Suppositorien, Injektionslösungen oder Suspensionen in physiologisch annehmbaren Medien und steril verpackten Pulvern, die an einem Trägermaterial zur Herstellung von Injektionslösungen adsorbiert sind, verabreicht werden. Hierzu werden Zusammensetzungen zweckmäßigerweise zu Dosiseinheitsformen formuliert, die je Dosiseinheit vorzugsweise etwa 5 bis 500 mg (im Falle einer parenteralen Verabreichung oder einer Inhalationsverabreichung etwa 5 bis 50 mg und im Falle einer oralen oder rektalen Verabfolgung etwa 25 bis 500 mg) einer Verbindung der Formel I enthalten. Es können Wirkstoffdosen von etwa 0,5 bis 300 mg pro kg und Tag, vorzugsweise von 0,5 bis 20 mg pro kg und Tag, verabreicht werden, obwohl die tatsächlich zu verabreichende Menge an Verbindung oder Verbindungen der Formel I selbstverständlich vom Arzt unter Berücksichtigung aller relevanten Umstände bestimmt wird, wie dem zu behandelnden Zustand, der
25 jeweils zu verabreichenden Verbindung und dem jeweils gewählten Verabreichungsweg. Der obige bevorzugte Dosierungsbereich soll daher keinesfalls als Beschränkung der Erfindung verstanden werden. Die erfindungsgemäßen Formulierungen bestehen normalerweise aus wenigstens einer Verbindung der Formel I im Gemisch mit einem Träger, in Verdünnung mit einem Träger oder im Einschluß oder in Einkapselung in einem einnehmbaren Träger als Kapsel, Sachet, Cachet, Papier oder sonstiges Behältnis, oder in einem Wegwerfbehälter, wie einer Ampulle.
30 Beim Träger oder Verdünnungsmittel kann es sich um ein festes, halbfestes oder flüssiges Material handeln, das als Vehikel, Exzipiens oder Medium für die wirksame therapeutische Substanz dient.

- 1 Einige Beispiele von Verdünnungsmitteln oder Trägern, die
bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzun-
gen verwendet werden können, sind Lactose, Dextrose, Saccha-
rose, Sorbit, Mannit, Propylenglykol, flüssiges Paraffin,
5 weißes Weichparaffin, Kaolin, pyrogen erzeugtes Siliciumdi-
oxid, mikrokristalline Cellulose, Calciumsilicat, Silicium-
dioxid, Polyvinylpyrrolidon, Cetostearylalkohol, Stärke,
modifizierte Stärke, Akaziegummi, Calciumphosphat, Kakao-
butter, ethoxylierte Ester, Theobromaöl, Arachisöl, Algina-
10 te, Tragacanth, Gelatine, Sirup, Methylcellulose, Polyoxy-
ethylensorbitanmonolaurat, Ethyllactat, Methyl- und Propyl-
hydroxybenzoat, Sorbitantrioleat, Sorbitansesquioleat und
Oleylalkohol, sowie Treibmittel, wie Trichlormonofluorme-
than, Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluorethan. Im
15 Falle von Tabletten kann zur Verhinderung des Verklebens
oder Verbindens der pulverförmigen Bestandteile in den
Werkzeugen oder am Prägestempel der Tablettiermaschine ein
Gleitmittel mitverwendet werden. Für einen solchen Zweck
eignen sich beispielsweise Aluminium-, Magnesium- oder Cal-
20 ciumstearate, Talkum oder Mineralöl.

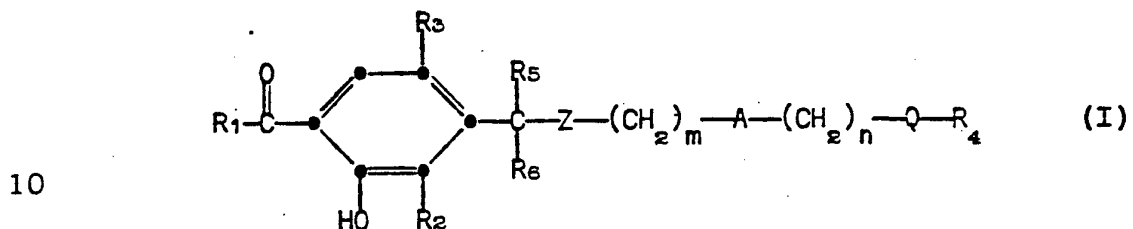
Bevorzugte pharmazeutische Formen der Erfindung sind Kap-
seln, Tabletten, Suppositorien, injizierbare Lösungen,
Cremes und Salben. Besonders bevorzugt sind Formulierungen
25 zur Inhalation, wie Aerosole, und zur oralen Einnahme.

30

35

1 Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon, worin

15 R_1 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, durch Phenyl substituiertes C_1 - C_3 -Alkyl, Phenyl oder durch Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy substituiertes Phenyl ist,

20 R_2 für C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, Benzyl oder 2-Phenylethyl steht,

25 R_3 Wasserstoff, Brom oder Chlor ist,

Z für -O-, -NR- oder $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}^P$ steht oder zusammengekommen

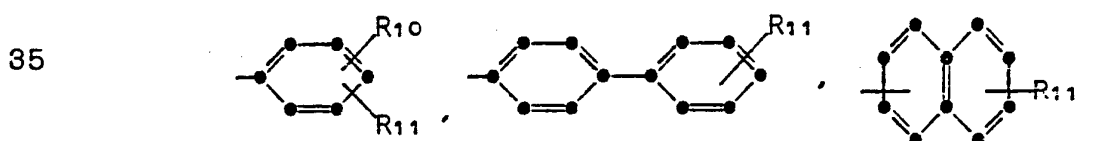
25 $\overset{R_5}{\underset{R_6}{|C|}} - Z -$ für -CH=CH- steht,

m für 0 bis 4 steht,

30 A eine Bindung, -O-, $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}^P$, -NR'-, $\overset{O}{\underset{||}{C}}$ oder -CHOH ist, n für 0 bis 4 steht,

Q eine Bindung, -O-, $\overset{(O)}{\underset{||}{S}}^P$ oder -NR''- ist und

R_4 für -CN, Hydroxy, -SC(=NH)NH₂, -NR₁₄-R₁₅, -COR₉,

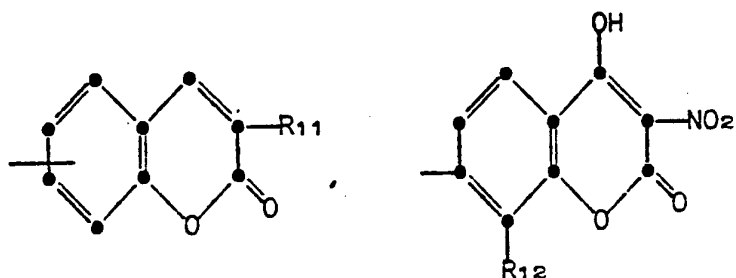
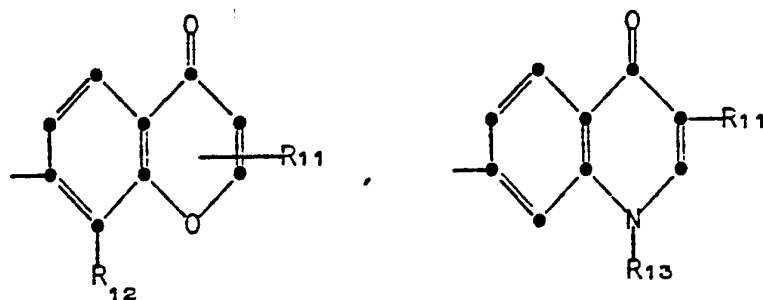


1

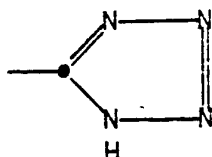
5

10

15



oder:



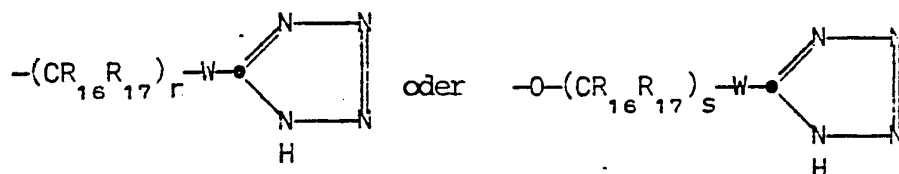
steht, worin jeder der Reste R, R' und R'' unabhängig Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet, jeder der Reste R₅ und R₆ unabhängig Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Phenyl oder Benzyl ist,

R₉ Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, -NHOH oder -NR₁₄R₁₅ ist,

R₁₀ Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₃-alkyl)amino oder (C₁-C₃-Alkyl)CONH- ist,

R₁₁ für -(CR₁₆R₁₇)_r-COR₉, -O-(CR₁₆R₁₇)_s-COR₉, -(CR₁₆R₁₇)_r-T-CN, -O-(CR₁₆R₁₇)_s-T-CN,

30



35

steht,

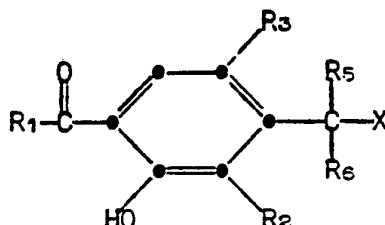
R₁₂ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl ist,

- 1 R_{13} Wasserstoff oder Methyl ist,
jeder der Reste R_{14} und R_{15} unabhängig Wasserstoff oder
 C_1-C_3 -Alkyl ist oder zusammen mit dem Stickstoffatom
einen Morpholin- oder N-Methylpiperazinring bildet,
- 5 jeder der Reste R_{16} und R_{17} unabhängig Wasserstoff oder
 C_1-C_3 -Alkyl ist,
r für 0 bis 4 steht,
s für 1 bis 4 steht,
T eine Bindung oder -S- ist, $\begin{matrix} (O) \\ \parallel \\ S \end{matrix} P$
- 10 W eine Bindung, -O-, -NR'''- oder $\begin{matrix} (O) \\ \parallel \\ S \end{matrix} P$ ist,
 R''' Wasserstoff oder C_1-C_3 -Alkyl bedeutet und
p für 0, 1 oder 2 steht,
mit der Maßgabe, daß
(a) falls R_4 für -CN, -COR₉, Hydroxy, -NR₁₁R₁₂ oder
15 -SC(=NH)NH₂ steht, die Gruppe Q dann nur eine Bindung
sein kann und n nicht 0 sein darf,
(b) falls A für -O-, $\begin{matrix} (O) \\ \parallel \\ S \end{matrix} P$, -NR' oder -CHOH- steht und
(c) falls A für -O-, $\begin{matrix} (O) \\ \parallel \\ S \end{matrix} P$, -NR' oder -CHOH steht und
20 Z für -O-, $\begin{matrix} (O) \\ \parallel \\ S \end{matrix} P$ oder -NR- steht, der Index m dann
nicht 0 sein darf,
(d) falls A für -O-, $\begin{matrix} (O) \\ \parallel \\ S \end{matrix} P$, -NR' oder -CHOH steht und
25 Q für -O-, $\begin{matrix} (O) \\ \parallel \\ S \end{matrix} P$ oder -NR'''- steht, der Index n dann
nicht 0 sein darf,
(e) falls Z für -O-, $\begin{matrix} (O) \\ \parallel \\ S \end{matrix} P$ oder -NR- steht, Q für -O-,
30 $\begin{matrix} (O) \\ \parallel \\ S \end{matrix} P$ oder -NR'''- steht und A eine Bindung ist, die Indizes
m und n dann nicht beide 0 sein dürfen, und
(f) falls A für $\begin{matrix} O \\ \parallel \\ C \end{matrix}$ steht, $\begin{matrix} (O) \\ \parallel \\ S \end{matrix} P$
(1) m nicht 0 sein darf, wenn Z für $\begin{matrix} (O) \\ \parallel \\ S \end{matrix} P$ steht,
35 (2) n nicht 0 sein darf, wenn Q für $\begin{matrix} (O) \\ \parallel \\ S \end{matrix} P$ steht, und
(3) m und n nicht beide 0 sein dürfen, falls Z für
-O- oder -NR- steht und Q für -O- oder -NR'''-

1 steht,

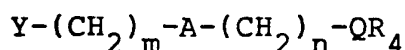
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man
(a) eine Verbindung der Formel

5



10

worin R_1 , R_2 , R_3 , R_5 und R_6 wie in der Formel (I) definiert
sind, mit einer Verbindung der Formel



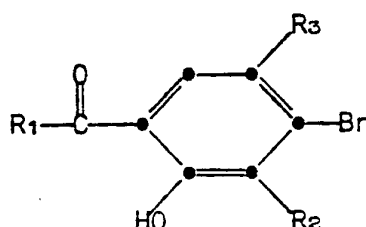
15

worin m , A , n , Q und R_4 wie in der Formel (I) definiert
sind, wobei einer der Reste X und Y eine Abgangsgruppe
ist und der andere dieser Reste für $-Z_aH$ steht, wobei Z_a
für O , NR oder S steht, umsetzt und so eine Verbindung

20

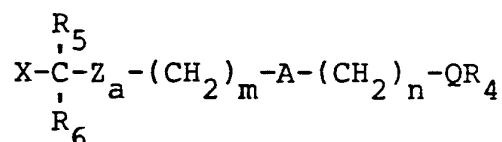
der Formel (I) bildet, worin Z für O , NR oder S steht, oder
(b) eine Verbindung der Formel

25



30

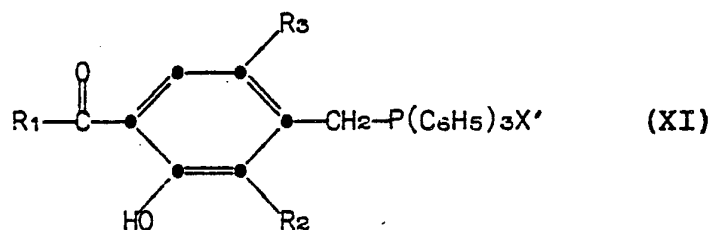
worin R_1 , R_2 und R_3 wie in der Formel (I) definiert sind,
mit einer starken Base und einer Verbindung der Formel



35

worin X eine Abgangsgruppe ist und R_5 , R_6 , m , A , n , Q und
 R_4 wie in der Formel (I) definiert sind, umsetzt oder
(c) eine Verbindung der Formel (XI)

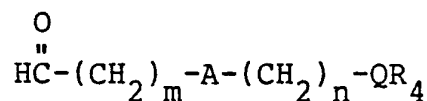
1



5

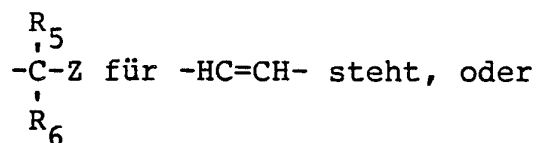
worin X' Halogen ist und R_1 , R_2 und R_3 wie in der Formel (I) definiert sind, mit einer Verbindung der Formel

10



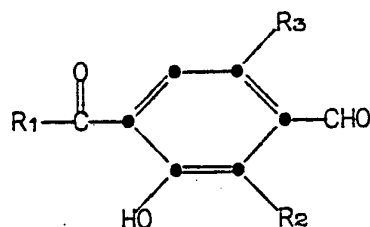
worin m , A , n , Q und R_4 wie in der Formel (I) definiert sind, umgesetzt und so eine Verbindung der Formel (I) bildet, worin

15



(d) eine Verbindung der Formel

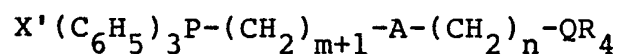
20



25

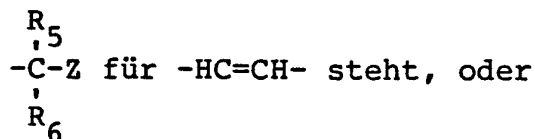
worin R_1 , R_2 und R_3 wie in der Formel (I) definiert sind, mit einer Verbindung der Formel

30

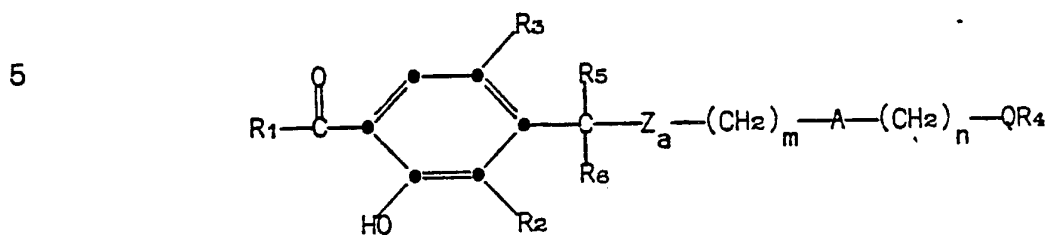


worin X' Halogen ist und m , A , n , Q und R_4 wie in der Formel (I) definiert sind, umgesetzt und so eine Verbindung der Formel (I) bildet, worin

35

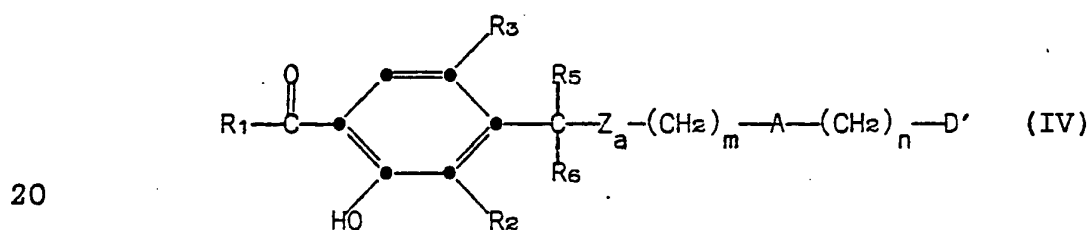


1 (e) eine Verbindung der Formel



10 worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , m , A , n und Q wie in der Formel (I) definiert sind und Z_a für S oder SO steht, oxidiert und so eine Verbindung der Formel (I), worin Z für SO oder SO₂ steht, bildet, oder

15 (f) eine Verbindung der Formel (IV)



25 worin R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , m , A und n wie in der Formel (I) definiert sind und Z_a für O, NR oder S steht und D' Halogen ist, umgesetzt mit

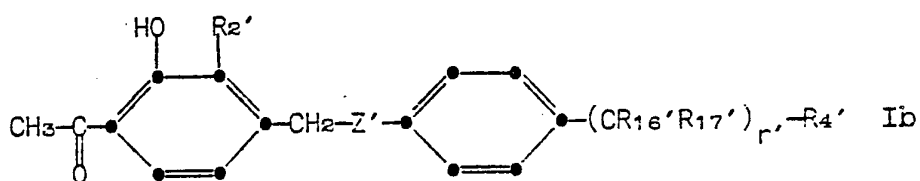
- 30
- (i) 5-Mercaptotetrazol und so eine Verbindung der Formel (I) bildet, worin QR_4 für 5-Thiotetrazol steht,
 - (ii) einem Alkalicyanid in Gegenwart eines hochsiedenden nichtreaktionsfähigen Lösungsmittels und so eine Verbindung der Formel (I) bildet, worin R_4 für -CN steht,
 - (iii) einem Alkalithiocyanat und so eine Verbindung der Formel (I) bildet, worin QR_4 für -SCN steht,
 - 35 (iv) 5-Mercaptotetrazol und so eine Verbindung der Formel (I) bildet, worin QR_4 für -SCN steht,
 - (v) einer Verbindung der Formel $HNR_{14}R_{15}$, worin R_{14} und

- 1 R_{15} wie in der Formel (I) definiert sind, in
Anwesenheit eines hochsiedenden Lösungsmittels
und so eine Verbindung der Formel (I) bildet,
worin R_4 für $-NR_{14}R_{15}$ steht,
- 5 (vi) Thioharnstoff und so eine Verbindung der Formel
(I) bildet, worin R_4 für $-SC(=NH)NH_2$ steht,
- (vii) 5-Mercaptotetrazol und so eine Verbindung der
Formel (I) bildet, worin QR_4 für Thiotetrazol
steht,
- 10 (viii) 5-Aminotetrazol und so eine Verbindung der For-
mel (I) bildet, worin QR_4 für 5-Aminotetrazol
steht,
- (ix) 5-Hydroxytetrazol und so eine Verbindung der
Formel (I) bildet, worin QR_4 für 5-Oxytetrazol
steht,
- 15 oder
- (g) eine Verbindung der Formel (IV), worin D' für $-CN$
steht, hydrolysiert und so eine Verbindung der Formel
(I) bildet, worin QR_4 für Carboxy steht, oder
- 20 (h) eine Verbindung der Formel (IV), worin D' für $-CN$ steht,
mit einem Alkali azid oder Tetramethylguanidiniumazid
umsetzt und so eine Verbindung der Formel (I) bildet,
worin QR_4 für 5-Tetrazol steht, oder
- (i) einen Ester einer Verbindung der Formel (I), worin R_4
25 für Carboxy steht, hydrolysiert und so die entspre-
chende Carboxyverbindung bildet, oder
- (j) eine Verbindung der Formel (I), worin R_4 für Carboxy
steht, verestert und so eine Verbindung der Formel (I)
bildet, worin R_4 für $-CO-(C_1-C_4\text{-Alkoxy})$ steht, oder
- 30 (k) eine Verbindung der Formel (I), worin R_4 für Carboxy
steht, mit einer Base umgesetzt und so ein entsprechen-
des Salz bildet oder
- (l) eine Verbindung der Formel (IV), worin D für $-CO-(C_1-$
 $C_4\text{-Alkoxy})$ oder $-COCl$ steht, mit $HNR_{14}R_{15}$ oder Hy-
droxylamin umgesetzt und so eine Verbindung der Formel
35 (I) bildet, worin Z für O , NR oder S steht und QR_4
für $CONR_{14}R_{15}$ oder $CONHOH$ steht, oder

- 1 (m) eine Verbindung der Formel (IV), worin D für Trifluor-
methylsulfonyl steht, mit einer Quelle für Cyanidionen
umsetzt und so eine Verbindung der Formel (I) bildet,
5 worin Z für O, NR oder S steht und QR_4 für -CN steht.

2. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß man hiernach eine Verbindung
der Formel

10



15

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon herstellt,
worin

R_2 für C_1 - C_6 -Alkyl steht,

20 z' für $-O-$, $-\overset{(O)}{\underset{||}{S}}-$ oder $-NH-$ steht,

jeder der Reste R_{16}' und R_{17}' unabhängig Wasserstoff oder
Methyl ist,

r' für 0, 1 oder 2 steht und

R_4' für $-COOH$, 5-Tetrazolyl oder 5-Thiotetrazolyl steht.

25

3. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß man eine der folgenden Ver-
bindungen herstellt:

30 5-4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)phenyl/-
trazol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon,

5-4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)benzyl/-
tetrazol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon,

5-2-(4-4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy/phenyl)-
ethyl/-tetrazol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz

35 hiervon,

5-1-(4-4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy/phenyl)-
ethyl/-tetrazol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz
hiervon,

- 1 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)butansäure
re oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon,
5-3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)propyl/-tetra-
zol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon oder
5 5-2-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylbenzyloxy)ethylthio/-
tetrazol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

4. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t , daß man eine Verbindung der For-
10 mel (I) herstellt, worin R₄ für -CN steht.

20

Hierzu 1 Seite Formeln

25

30

35

FORMELBLATT

