

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

0 000 174
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 78100206.8

(22) Anmeldetag: 21.06.78

(51) Int. Cl.²: C 07 C 103/82, C 07 D 295/12,
C 07 D 207/08, C 07 C 103/85,
C 07 D 239/90, C 07 C 143/80,
C 07 D 213/40

(30) Priorität: 04.07.77 DE 2730174

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.01.79 Patentblatt 79/1

(84) Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB LU NL SE

(71) Anmelder: Ludwig Merckle, K.G. chem. pharm. Fabrik,
Dr.-Georg-Spohn-Strasse 7,
D-7902 Blaubeuren (DE)

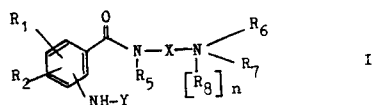
(72) Erfinder: Metz, Gunter, Dr.,
Auf dem Rucken 29,
D-7902 Blaubeuren (DE)

(72) Erfinder: Specker, Manfred, Dr.,
Weilerhalde 32,
D-7902 Blaubeuren (DE)

(74) Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al,
Patentanwälte Lederer, Meyer Lucile-Grahn-Strasse 22,
D-8000 München 80 (DE)

(54) Aminobenzoesäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel enthaltend solche Aminobenzoesäurederivate.

(57) Aminobenzoesäurederivate der allgemeinen Formel



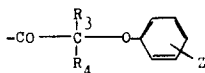
in der

R₁ Wasserstoff, Chlor, Hydroxy, Acetoxy oder C₁-C₃-Alkoxy,

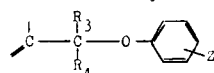
R₂ Wasserstoff, Chlor oder Sulfamoyl,

R₃ Wasserstoff oder kombiniert mit R₄ ein C₂-C₃-Alkyl-

Y die Gruppe



oder in ortho-Stellung zusammen mit dem Wasserstoffatom am Stickstoff und mit R₃ die Gruppe



darstellt, wobei

R₃ Wasserstoff oder Methyl

R₄ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder mit Z substituiertes Phenoxy und

Z Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl bedeuten,

X C₁-C₃-Alkyl, das gegebenenfalls unter Substitution mit R₈ ein 5- oder 6-gliedriges aliphatisches oder aromatisches Ringsystem bildet,

R₆ C₁-C₄-Alkyl, oder in Kombination mit X ein C₃-C₄-Cycloalkyl oder -arylen,

R₇ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Formyl, die Gruppe Y oder zusammen mit R₈ ein C₄-C₅-Cycloalkyl oder zusammen mit X und R₈ Pyridylmethyl,

R₈ Wasserstoff oder gegebenenfalls Halogen- oder Phenyl-substituiertes C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₄-Alkyl,

n den Wert 0 oder 1,

darstellen, und im Falle n = 1 deren Salze mit pharmazeutisch verträglichen Säureresten, sind hergestellt.

Diese Verbindungen besitzen antilipämische Aktivität.

Man erhält diese Verbindungen durch Reaktion von Aminobenzoesäure oder gegebenenfalls deren reaktionsfähige oder geschützte Derivate mit einer Säure der Formel YOH und einer Diamine, eine andere Reaktionsfolge ist auch möglich.

Ein Verfahren zur Herstellung Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten ist auch beschrieben.

EP 0 000 174 A1

DR. A. VAN DER WERTH
DIPL.-ING. (1934-1974)

DR. FRANZ LEDERER
DIPL.-CHEM.

REINER F. MEYER
DIPL.-ING.

8000 MÜNCHEN 80
LUCILE-GRAHN-STRASSE 22

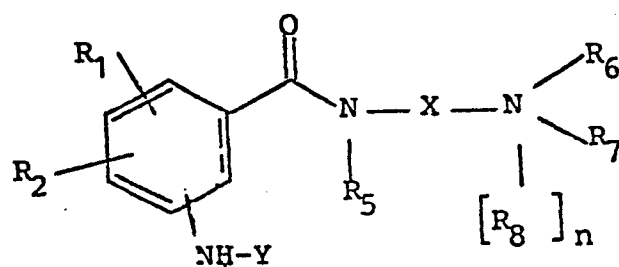
TELEFON: (089) 47 29 47
TELEX: 524 624 LEDER D
TELEGR.: LEDERERPATENT

15. Juni 1978

Ludwig Merckle, K.G., chem. pharm. Fabrik
Dr.-Georg-Spohn-Str. 7
7902 Blaubeuren

Aminobenzoesäurederivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und
Arzneimittel enthaltend solche Aminobenzoesäurederivate

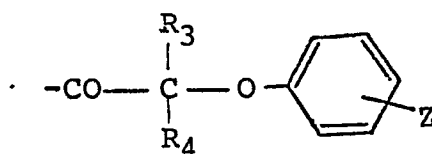
Gegenstand der Erfindung sind neue Aminobenzoesäurederivate der
allgemeinen Formel



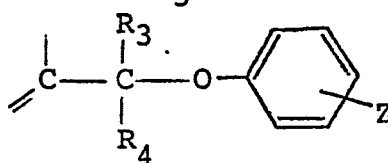
in der

R_1 Wasserstoff, Chlor, Hydroxy, Acetoxy oder C_1 - C_3 -Alkoxy,

- R₂ Wasserstoff, Chlor oder Sulfamoyl,
 R₅ Wasserstoff oder kombiniert mit R₆ ein C₂-C₃-Alkylen,
 Y die Gruppe



oder in ortho-Stellung zusammen mit dem Wasserstoffatom am Stickstoff und mit R₅ die Gruppe



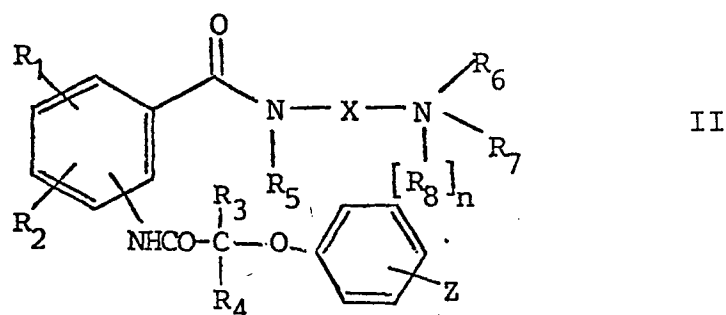
darstellt, wobei

- R₃ Wasserstoff oder Methyl
 R₄ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder mit Z substituiertes Phenoxy und
 Z Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl bedeuten,
 X C₁-C₃-Alkylen, das gegebenenfalls unter Substitution mit R₆ ein 5- oder 6-gliedriges aliphatisches oder aromatisches Ringsystem bildet,
 R₆ C₁-C₄-Alkyl, oder in Kombination mit X ein C₃-C₄-Cycloalkylen oder -arylen,
 R₇ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Formyl, die Gruppe Y oder zusammen mit R₆ ein C₄-C₅-Cycloalkylen oder zusammen mit X und R₆ Pyridylmethyl,
 R₈ Wasserstoff oder gegebenenfalls Halogen- oder Phenyl-substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkenyl,
 n den Wert 0 oder 1,

darstellen, und im Falle n = 1 deren Salze mit pharmazeutisch verträglichen Säureresten.

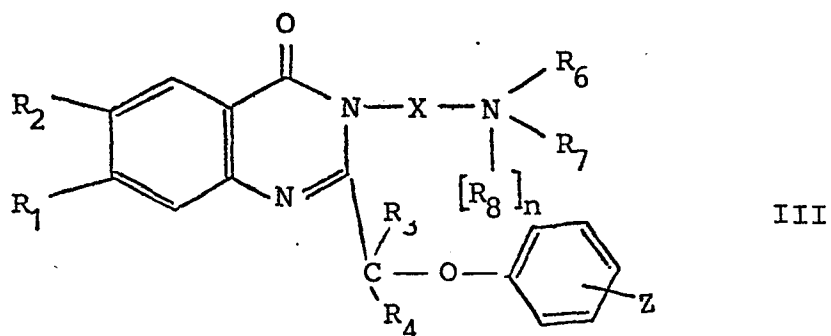
0000174

Hierunter fallen die Aminobenzoessäurederivate der allgemeinen Formel II



in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z , X , R_6 , R_7 , R_8 und n die vorstehende Bedeutung besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind ferner die durch Ringschluß mit einer in o-Stellung befindlichen -NHY-Gruppe der allgemeinen Formel (I) gebildeten Aminobenzoessäurederivate der allgemeinen Formel (III)



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z , X , R_6 , R_7 , R_8 und n die obige Bedeutung besitzen, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R_3 oder R_4 ein Wasserstoffatom darstellt.

Als Halogenatome im Rest Z kommen Fluor, Chlor, Brom und Jodatome, vorzugsweise Chlor- und Fluoratome in Frage. Die p- und o-Stellung, insbesondere die p-Stellung, wird bevorzugt. Die Trifluormethylgruppe steht bevorzugt in m-Stellung.

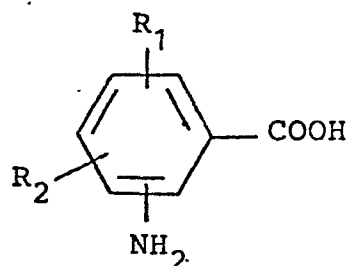
Beispiele für geeignete Alkylreste sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl- und tert. Butylgruppe. Bedeutet R_8 einen Halogenalkylrest, so sind der Methojodid-, Äthojodidrest, der Butylbromid- und der Phenylpropenylbromidrest bevorzugt.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Aminobenzoessäurederivate der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß man eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



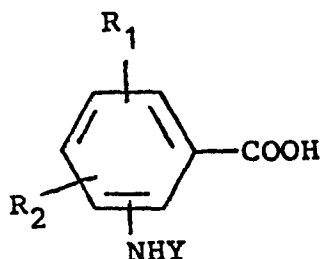
IV

worin Y die oben angegebene Bedeutung besitzt oder ein reaktionsfähiges Derivat dieser Carbonsäure mit einer Aminobenzoessäure der allgemeinen Formel



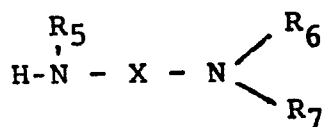
V

in der R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung besitzen oder deren reaktionsfähigem Derivat zur Reaktion bringt und die erhaltene Aminobenzoessäure der allgemeinen Formel



VI

oder deren reaktionsfähiges Derivat mit einem Diamin der allgemeinen Formel

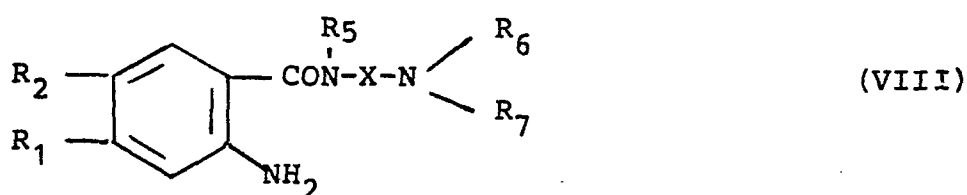


VII

worin R_5 , R_6 , R_7 und X die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und sodann gegebenenfalls zur Herstellung einer quarten Ammoniumverbindung die Gruppe R_8 mit der oben angegebenen Bedeutung in an sich bekannter Weise einführt.

Ein weiteres Verfahren besteht darin, daß die Aminobenzoessäure der allgemeinen Formel (V) oder deren reaktionsfähiges Derivat, zweckmäßig unter Einführung eines Formyl- oder Acetylrestes als Schutzgruppe für den NH_2 -Rest, zunächst mit dem Diamin der allgemeinen Formel (VII) umgesetzt wird und nach Entfernen der Schutzgruppe mit der Carbonsäure der allgemeinen Formel (IV) oder deren reaktionsfähigem Derivat zur Reaktion gebracht wird.

Sofern in der allgemeinen Formel (I) die Gruppe - NH-Y in o-Stellung steht, wird das Verfahren zweckmäßig derart abgeändert, daß Isatosäureanhydrid als reaktionsfähiges Derivat der Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel (V), gegebenenfalls substituiert mit R₁ und R₂, mit dem Diamin der allgemeinen Formel (VII) in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird und das hierbei erhaltene Aminobenzoesäurederivat der allgemeinen Formel



mit der Carbonsäure der allgemeinen Formel (IV) oder deren reaktionsfähigem Derivat zur Reaktion gebracht wird.

Geeignete Säurederivate sind z. B. Säurechloride, Säureanhydride, Ester sowie die durch Umsetzung der Carboxylgruppe mit Halogenameisensäureestern zugänglichen Alkylkohlen säureester resp. Alkylkohlen säureanhydride.

Die direkte Umsetzung der Carbonsäure (IV) mit der Aminobenzoesäure (V) oder die direkte Umsetzung der Aminobenzoesäure (VI) mit dem Diamin (VII) erfolgt bevorzugt in aromatischen Kohlenwasserstoffen oder Halogenkohlenwasserstoffen unter Erwärmung auf Rückflußtemperatur bei gleichzeitigem Einsatz von wasserabspaltenden Komponenten, wie z. B. Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Dicyclohexylcarbodiimid.

Die Umsetzung der Säurederivate mit dem Diamin (VII) erfolgt bevorzugt in Halogenkohlenwasserstoffen oder Äthern bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen bis auf Siedetemperatur.

Bei der Umsetzung der Carbonsäure mit einem Chlorameisensäureester wird zweckmäßig das gebildete Alkylkohlen-säureanhydridderivat nicht isoliert, sondern in einem Einstufenverfahren direkt mit dem Diamin (VII) zur Reaktion gebracht.

Die erhaltenen basischen Aminobenzoessäurederivate der allgemeinen Formel (I) können durch Umsetzung mit pharmazeutisch gebräuchlichen Säuren, wie z. B. Halogenwasserstoffsäuren, Citronensäure, Fumarsäure, Salizylsäure, Nicotinsäure, sowie mit den Säuren der allgemeinen Formel (IV) u. (V) in die entsprechenden Salze überführt werden oder durch Umsetzung mit Halogenalkanen quaternisiert werden.

Im Falle der o-Substitution mit der Gruppe - NH-Y sind die formal durch Wasserabspaltung entstandenen cyclisierten Aminobenzoessäurederivate der allgemeinen Formel (III) darstellbar durch Erhitzen der entsprechenden Aminobenzoessäuren in geeigneten Lösungsmitteln oder lösungsmittelfrei, oder direkt erhältlich bei der Umsetzung der Aminobenzoessäure der allgemeinen Formel (VI) oder deren reaktionsfähigem Derivat mit dem Diamin der allgemeinen Formel (VII). Bei beiden Herstellungsverfahren ist einzuschränkend anzuführen, daß infolge sterischer Hinderung bei den cyclisierten Verbindungen der allgemeinen Formel (III) wenigstens einer der beiden Reste R_3 und R_4 in der Gruppe Y ein Wasserstoffatom darstellen muß.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen insbesondere eine ausgezeichnete antilipämische Aktivität bei guter Verträglichkeit.

Die therapeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Beispiel 2, 43, 75, 83 und 86 wurde im Tierversuch an weiblichen Ratten gegen die bekannten Antilipaemica 2-(p-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionsäure (Clofibrinsäure), deren Äthylester (Clofibrat); sowie gegen eine der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (VI), nämlich 2-[2-(p-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionamido]-benzoesäure (Ref. 1) getestet. Hierbei wurden die Verbindungen bzw. das Vehikel (1 %-ige Traganthlösung) über einen Versuchszeitraum von 14 Tagen mittels Schlundsonde verabfolgt, 24 Stunden nach der letzten Gabe wurden die Blutproben zur Bestimmung der Serumcholesterin- und Serumtriglyzeridspiegel entnommen.

In einer ersten Serie wurde die Wirksamkeit an normolipaemischen Ratten (10 Tiere/Gruppe) mit einem Körpergewicht von 50 bis 60 g untersucht, die über den gesamten Versuchszeitraum eine standardisierte, pelletierte Labordiät (Normaldiät) erhielten. Die Diät bestand im wesentlichen aus Rohproteinen und Kohlehydraten bei einem Rohfettgehalt von max. 3,9 %, angereichert mit Vitaminen, Mineralstoffen und Aminosäuren.

Die Ergebnisse dieser Serie sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt. Die angegebenen Werte der prozentualen Veränderung ($\pm$ %) beziehen sich auf den jeweiligen Gruppenmittelwert (mg %) der Kontrollgruppe, der an 20 Tieren bestimmt wurde. Die Signifikanz p ist ebenfalls auf die Kontrollwerte bezogen.

Tabelle 1 Antilipämische Aktivität unter Normal-
diät.

Bsp.	mg/kg	Cholesterin ± %	Triglyzeride ± %
43	250	- 0,33	- 46,0 ***
83	250	+ 8,5	- 16,4 *
Clofibrin- säure	100	+ 1,1	- 20,8
	250	- 6,6	- 26,5 *
Ref. 1	100	+ 2,1	+ 0,8
	300	+ 0,9	+ 2,9

* $p < 0,05$

*** $p < 0,001$

In einer zweiten Studie wurde die Wirksamkeit an hypercholesterinämischen Ratten gemäß den Angaben von Berger et. al., Proc. Soc. Exp. Biol. 132, 253 (1969) untersucht. Die anfangs normolipämischen Tieren erhielten zur Erzielung einer artefiziellen Hyperlipidämie die oben beschriebene Normaldiät in pulverisierter Form, die mit 2 % Cholesterin, sowie 1 % Cholsäure versetzt wurde. Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 2 zusammengefaßt, wobei sich die angegebenen Veränderungen ebenfalls auf den Gruppenmittelwert der Kontrollgruppe beziehen.

Tabelle 2 Antilipämische Aktivität unter Hypercholesterindiät.

Bsp.	mg/kg	Cholesterin ± %	Triglyzeride ± %
43	250	- 63,6 ***	- 6,7
75	131	- 35,2 *	+ 1,5
2 (HCl)	279	- 12,3	- 6,4
86 (HCl)	275	- 3,5	-29,4
Clofibrin- säure	100	+ 6,7	- 8,2
	250	+ 9,5	-17,4
Clofibrat	250	- 3,0	-12,5
Ref. 1	100	+ 3,2	-25,7
	300	+ 5,0	+25,5

* $p < 0,05$

*** $p < 0,001$

Berücksichtigt man, daß in den getesteten erfindungsgemäßen Verbindungen bezüglich der Lipidsenkung der Clofibrinsäurerest das aktive Prinzip darstellt und daß unter den besonders erschwerten Bedingungen des Hypercholesterintests die dosierte Menge der Verbindungen nach Beispiel 2, 43 und 86 einer Verabreichung von 128 mg/kg Clofibrinsäure, die der Verbindung nach Beispiel 75 sogar nur 64 mg/kg Clofibrinsäure entspricht, so ergibt sich hieraus im Vergleich zu Clofibrinsäure und Clofibrat ein wesentlich höherer therapeutischer Index. Überraschend hingegen ist völlige Inaktivität der getesteten Referenzverbindung der allgemeinen Formel (VI) (Ref. 1). Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Tabelle 2 dürfte als gesichert gelten, daß die graduelle Aktivität der Verbindungen hauptsächlich vom basischen Rest gemäß allgemeiner Formel (VII) bestimmt wird.

Wie ein pharmakologisches Screening an ausgewählten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) und (III) zeigte, besitzen diese neben antilipämischer Aktivität noch wertvolle therapeutische Eigenschaften. So hemmen die Verbindungen nach Beispiel 14 und 57 die Blutblättchenaggregation mit einer Aktivität, die der von Adenosin und Acetylsalicylsäure überlegen ist. Die Verbindungen nach Beispiel 89, 93 und 94 zeigen insbesondere antiarrhythmische und cardiotrope Eigenschaften, sowie eine ausgeprägte β -adrenergische Hemmung, die den bekannten Referenzverbindungen, wie Practalol oder Prinodolol, wirkungsgleich oder überlegen ist.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten eine oder mehrere Aminobenzoessäurederivate der allgemeinen Formel (I) als Wirkstoff. Die Anwendung erfolgt vorzugsweise oral, z. B. in Form von Tabletten oder Kapseln, die gegebenenfalls übliche pharmazeutischen Trägerstoffe und Hilfsmittel, z. B. Laktose, Stärke, Talk und Magnesiumstearat enthalten. Zur Anwendung in Injektionslösungen sind insbesondere deren pharmazeutische verträglichen Salze geeignet.

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt, je nach dem Fall, in oralen oder rektalen Tagesdosen von 250 bis 1500 mg, vorzugsweise 500 bis 750 mg, in den üblichen pharmazeutischen Formen oder als Injektionslösung in Tagesdosen von 50 bis 250 mg, vorzugsweise 100 bis 200 mg.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird anhand folgender Beispiele beschrieben:

Beispiel 1

13,7 g (0,1 Mol) 3-Aminobenzoessäure werden unter Zusatz von 10 g (0,1 Mol) Triäthylamin in 150 ml Chloroform suspendiert mit 20,5 g (0,1 Mol) p-Chlorphenoxyacetylchlorid versetzt und 5 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Erkalten wird das gebildete Kristallisat abgesaugt. Es werden 23,3 g (76,5 %) 3-(p-Chlorphenoxyacetamido)-benzoessäure vom Fp 208° C erhalten.

15,24 g (0,05 Mol) dieser Amidobenzoessäure werden in 100 ml Toluol unter Zusatz von 6,4 g (0,055 Mol) Diäthylaminoäthylamin suspendiert und mit 7,7 g (0,05 Mol) Phosphoroxychlorid versetzt. Der Ansatz wird anschließend 6 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit Wasser geschüttelt und mit verdünnter Natronlauge alkalisiert. Nach dem Abtrennen der alkalischen Phase wird die Lösung nochmals mit Wasser gewaschen. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird aus wenig Diisopropyläther kristallisiert, wobei 16,8 g (83,2 %) 3-(p-Chlorphenoxyacetamido)-N-(2-diäthylaminoäthyl)-benzamid vom Fp 100° erhalten werden.

Elementaranalyse:

		C	H	N
$C_{21}H_{26}ClN_3O_3$	(403,9)	Ber.: 62,43	6,49	10,40
		Gef.: 62,33	6,56	10,03

Hydrochlorid Fp 92° C.

Beispiel 2

64 g (0,2 Mol) 4-[2-(p-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionamido]-benzoesäure vom Fp 191° C werden mit 24 g Thionylchlorid in 200 ml Toluol umgesetzt und 6 Stunden auf 100° C erwärmt. Das nach dem Erkalten gebildete Kristallinat wird abgesaugt, wobei 45 g (66,3 %) des entsprechenden Säurechlorids vom Fp 148° erhalten werden. 17,8 g (0,052 Mol) dieses Säurechlorids werden in 150 ml Chloroform gelöst und mit 6 g 1-(2-Aminoäthyl) -pyrrolidin unter Erwärmen umgesetzt. Die mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschene Chloroformlösung wird eingedampft und der Rückstand aus Aceton kristallisiert. Es werden 14,5 g (64,3 %) 4-[2-(p-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionamido]-N-(1-äthylpyrrolidinyl-2-methyl)-benzamid vom Fp 180 ° erhalten.

Elementaranalyse:

	C	H	N
$C_{23}H_{28}ClN_3O_3$ (429,9) Ber.:	64,25	6,56	9,77
Gef.:	64,36	6,62	9,91

Hydrochlorid Fp 191° C.

Beispiel 3

16,7 (0,05 Mol) 2-[2-(p-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionamido]-benzoesäure vom Fp 199° C werden in 60 ml Toluol suspendiert und nacheinander mit 2,05 g Phosphortrichlorid und 5,9 g 2-Diäthylaminoäthylamin versetzt. Der Ansatz wird noch 5 Stunden unter Rückfluß erwärmt und nach dem Erkalten mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen.

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels werden 10 g (42 %) 2-[2-(p-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionamido)-N-(2-diäthylaminoäthyl)-benzamid als Öl erhalten. Der ölige Rückstand wird in Diisopropyläther gelöst und mit isopropanolischer Salzsäure bis pH 3 versetzt. Das hierbei gebildete Hydrochlorid wird abgesaugt und zeigt nach dem Trocknen einen Fp von 149 ° C. Die Titration mit 0,1 N HClO₄ in Eisessig unter Zusatz von Quecksilberacetat ergibt einen Gehalt von 102,8 %.

Beispiel 4

16,3 (0,1 Mol) Isatosäureanhydrid werden in 100 ml Toluol suspendiert und mit 11,6 g (0,1 Mol) 2-Diäthylaminoäthylamin versetzt. Die erhaltene Suspension wird 4 Stunden gerührt, wobei unter milder exothermer Reaktion und Abspaltung von CO₂ allmählich Lösung eintritt. Nach dem Stehen über Nacht wird die filtrierte Lösung mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Die salzsaure wäßrige Phase wird mit NaOH alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels werden 20,8 g (88,4 %) N-(2-Diäthylaminoäthyl)-2-amino-benzamid als Öl erhalten.

10 g (0,042 Mol) dieses Amids werden in Chloroform mit 8,6 g (0,042 Mol) p-Chlorphenoxyessigsäurechlorid umgesetzt. Die mit verdünnter Natronlauge, sowie Wasser gewaschene Chloroformlösung wird eingedampft, wobei 12,8 g (75,7 %) 2-(p-Chlorphenoxyacetamido)-N-(2-diäthylaminoäthyl)-benzamid vom Fp 109 ° C erhalten werden. Citrat Fp 111 ° C / Maleinat Fp 134 ° C.

Beispiel 5

30,6 g (0,2 Mol) 5-Amino-2-hydroxy-benzoesäure werden gemäß Verfahren nach Beispiel 1 mit 41 g (0,2 Mol) p-Chlorphenoxyacetylchlorid umgesetzt. Es werden 62,7 g (97,5 %) 5-(p-Chlorphenoxyacetamido)-2-hydroxy-benzoesäure vom Fp 227 ° C erhalten.

Die Umsetzung mit Acetanhydrid ergibt 5-(p-Chlorphenoxyacetamido)-2-acetylbenzoesäure vom Fp 198 ° C in einer Ausbeute von 58,5 %.

36,4 g (0,1 Mol) dieser Acetylbenzoesäure werden in 200 ml Tetrahydrofuran unter Zusatz von 12,0 g (0,12 Mol) Triäthylamin suspendiert. Bei einer Temperatur von 5° bis 10° C werden 13,0 g (0,12 Mol) Chlorameisensäureäthylester zugesetzt und der Ansatz noch 3 Stunden gerührt, wobei nach 2 Stunden die Kühlung entfernt wird. 12,8 g (0,1 Mol) 1-Aethyl-2-(aminomethyl)-pyrrolidin werden unter Rühren zugesetzt. Nach dem Stehen über Nacht wird das Lösungsmittel weitgehend im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Wasser zerlegt.

Das hierbei abgeschiedene zähe Öl wird mit Chloroform aufgenommen und mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen. Der nach dem Eindampfen verbleibende ölige Rückstand kristallisiert aus wenig Diisopropyläther, wobei 24,7 g (52,2 %) 5-(p-Chlorphenoxyacetamido)-2-acetyl-N(1-äthylpyrrolidinyl-2-methyl)-benzamid vom Fp 139 ° C erhalten werden. Die Gehaltsbestimmung durch Titration mit 0,1 N HClO₄ in Eisessig zeigt einen Gehalt von 103,4 %.

Beispiel 6

1 g (21 mMol) des nach Beispiel 5 hergestellten Benzamid wird in wäßriger Natronlauge unter Zusatz von wenig Äthanol 15 Minuten auf ca. 80 ° C erwärmt und anschließend mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Nach Extraktion mit Chloroform werden nach dem Abdampfen der Lösungsmittel 0,8 g (88,2 %) 5-(p-Chlorphenoxyacetamido)-2-hydroxy-N-(1-Äthylpyrrolidinyl-2-methyl)-benzamid Hydrochlorid vom Fp 112 ° C erhalten.

Das durch Behandeln mit verdünnter Natronlauge aus Hydrochlorid zugängliche Benzamid zeigt einen Fp von 87 ° C.

Beispiel 7

4,16 g (0,01 Mol) der Verbindung nach Beispiel 89 werden in 30 ml Äthanol gelöst und mit 1,42 g (0,01 Mol) Methyljodid versetzt. Die Lösung wird 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt und anschließend unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthanol unter Zusatz von Aceton kristallisiert. Es werden 5,5 g (98,5 %) des entsprechenden Methojodids vom Fp 114 ° C erhalten.

Beispiel 8

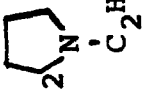
2,75 g (0,005 Mol) des Methojodids nach Beispiel 7 werden in 20 ml einer Mischung aus Aceton und Methanol gelöst und mit 0,7 g Ag Cl versetzt. Die Suspension wird kurz erwärmt und noch warm vom ausgefallenen Ag J abfiltriert. Beim Abkühlen kristallisiert das entsprechende Methochlorid, das aus wenig Äthanol unter Zusatz von Aceton umkristallisiert wird.

Ausbeute 1,86 g (80 %) vom Fp 139 ° C.

Entsprechend den Verfahren nach Beispiel 1 bis 6, sowie den Beispielen 7 und 8 im Falle der quartären Amide wurden weitere Verbindungen hergestellt, die zusammen mit den Verbindungen der vorgehenden Beispiele 1 bis 8 in den nachstehenden Tabellen tabellarisch erfaßt sind.

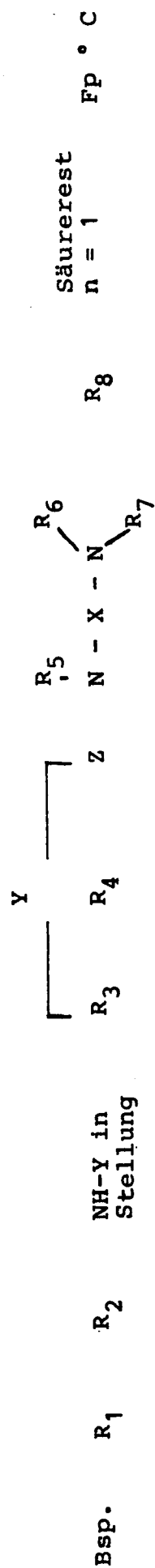
Bsp.	R ₁	R ₂	NH-Y in Stellung	Y	$\begin{array}{c} R_5 \\ \\ N - X - N \\ \quad \\ R_6 \quad R_7 \end{array}$	R ₈	Säurerest n = 1	Fp ° C
1	H	H	3	$\begin{array}{c} R_3 \\ \\ R_4 \end{array}$	$\begin{array}{c} R_5 \\ \\ N - X - N \\ \quad \\ R_6 \quad R_7 \end{array}$	-	-	100
						H	Cl	92
2	H	H	4	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} NHCH_2CH_2N \\ \quad \\ C_2H_5 \quad C_2H_5 \end{array}$	-	180
						H	Cl	191
3	H	H	2	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} NHCH_2CH_2N \\ \quad \\ C_2H_5 \quad C_2H_5 \end{array}$	-	ölig
						H	Cl	149
4	H	H	2	H	H	"	-	109
						H	Citrat	111
						H	Maleinat	134

0000174

Bsp.	R ₁	R ₂	NH-Y in Stellung	Y	R ₃	R ₄	Z	R ₅	N - X - N	R ₆	R ₇	R ₈	Säurerest n = 1	Fp ° C
5	2-OCOCH ₃	H	5		H	H	P-Cl	NHCH ₂		-	-	-	-	139
6	2-OH	H	5		H	H	P-Cl	"	"	H	-	-	Cl	87 112
7	"	H	4		CH ₃	CH ₃	P-Cl	N		CH ₃	-	J	-	114
8	"	H	4		CH ₃	CH ₃	P-Cl	"	"	CH ₃	-	Cl	-	139

Bsp.	R ₁	R ₂	NH-Y in Stellung	Y	R ₃	R ₄	Z	R ₅ N - X - N	R ₆ R ₇	R ₈	Säurerest n = 1	Fp ° C
9	2-Cl	H	4		H	H	p-Cl	NHCH ₂ CH ₂ N	C ₂ H ₅	-	-	133
									C ₂ H ₅	H	Citrat	124
10	2-Cl	H	4		H	H	p-Cl	"		CH ₃	J	229
11	2-Cl	H	4		H	H	p-Cl	"		CH ₃	Cl	117
12	H	H	2		H	H	p-Cl	"		C ₆ H ₅ CH=CH-CH ₂	Br	182
13	H	H	4		H	H	p-Cl	"		-	-	168
										H	Citrat	127
14	H	4-Cl	3		H	H	p-Cl	"		-	-	170
										H	Citrat	148
15	2-OH	H	5		H	H	p-Cl	"		-	-	120
16	2-OCOCH ₃	H	5		H	H	p-Cl	"		-	-	127

0000174



Säurerest
n = 1

Fp ° C

Bsp.

R₁

R₂

NH-Y in
Stellung

R₃

R₄

Z

R₅

R₆

R₇

R₈

17 2-OCH₃

H

5

H

H

p-Cl

NHCH₂CH₂N
C₂H₅ C₂H₅

-

148

18

H

H

4

H

H

p-J

"

-

166

136

19

H

H

4

H

H

p-Br

"

-

166

124

20

H

H

4

H

OC₆H₄-p-Cl

p-Cl

"

-

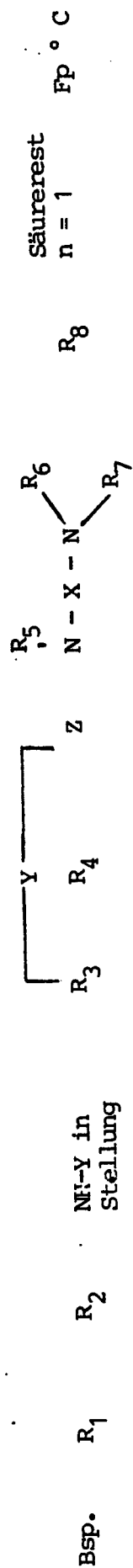
182

155

0000174

Bsp.	R ₁	R ₂	NH-Y in Stellung	Y R₃ R₄ Z R₅ N X N R₆ R₇	R ₈	Säurerest n = 1	Fp ° C			
21	H	H	4	H	H	m-Cl	NHCH ₂ CH ₂ N $\begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	-	100	
22	H	H	4	H	H	p-F	"	H	150 131	
23	H	H	4	H	H	p-F	"	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Br	143
24	H	H	4	H	H	m-CF ₃	"	H	-	130 195

0000174



Bsp.	R ₁	R ₂	N:Y in Stellung	R ₃	R ₄	Y	Z	R ₅	N - X - N	R ₆	R ₇	R ₈	Säurerest n = 1	Fp ° C
25	H	H	4	H	H	H	O-Cl	NHCH ₂ CH ₂ N	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	-	-	174
26	5-Cl	H	2	H	H	H	p-Cl	"	"	"	"	H	Citrat	124
27	5-Cl	H	2	H	H	H	p-Cl	"	"	"	"	CH ₃	J	216
28	2-OOCCH ₃	H	4	H	H	H	p-Cl	"	"	"	"	-	-	234
29	2-OH	H	4	H	H	H	p-Cl	"	"	"	"	-	-	164
30	2-OH	H	4	H	H	H	p-Cl	"	"	"	"	CH ₃	J	158
31	2-OCH ₃	H	4	H	H	H	p-Cl	"	"	"	"	-	-	192
32	4-OCH ₃	H	3	H	H	H	p-Cl	"	"	"	"	-	-	184
												H	Cl	184

Bsp.	R ₁	R ₂	NH-Y in Stellung	Y				R ₈	Säurerest n = 1	Fp ° C
				R ₃	R ₄	Z	$\begin{array}{c} \text{R}_5 \\ \\ \text{N} - \text{X} - \text{N} \\ \quad \quad \\ \text{R}_6 \quad \text{R}_7 \end{array}$			
33	4-OCH ₃	H	3	H	H	p-Cl	$\begin{array}{c} \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	CH ₃	J	211
34	H	H	4	CH ₃	H	p-Cl	"	- H	- Citrat	135 151
35	H	H	4	H	CH ₃	p-Cl	"	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCH}_2$	Br	117

- 25 -

Bsp.	Y					NH-Y in Stellung	R ₂	R ₁	Säurerest			Fp ° C
	R ₃	R ₄	Z	N - X - N	R ₆ R ₇				R ₈	n = 1	R ₈	
36	H	H	3	CH ₃	H	P-Cl	NHCH ₂ CH ₂ N	C ₂ H ₅	-	-	141	
								C ₂ H ₅	H	Cl	155	
37	H	H	3	CH ₃	H	P-Cl	"	CH ₃	J		139	
38	H	H	2	CH ₃	H	P-Cl	"	-	-	ölig	171	
								H	Cl			
39	5-Cl	H	2	CH ₃	H	P-Cl	"	-	-	ölig	146	
								H	Cl			
40	2-Cl	H	4	CH ₃	H	P-Cl	"	CH ₃	J	55 (sint.)		
41	H	5-SO ₂ NH ₂	2	CH ₃	CH ₃	P-Cl	"	-	-	120		

00000174

Bsp.	R ₁	R ₂	NH-Y in Stellung	Y	Z	R ₅ N - X - N	R ₆ N	R ₇ N	R ₈	Säurerest n = 1	Fp ° C
45	5-Cl	H	2	CH ₃ CH ₃	CH ₃	P-Cl	NCH ₂ CH ₂ N	C ₂ H ₅ C ₂ H ₅	-	-	ölig 167
46	2-Cl	H	4	CH ₃ CH ₃	CH ₃	P-Cl	"	"	-	-	116 160 122
47	4-OCH ₃	H	3	CH ₃ CH ₃	CH ₃	P-Cl	"	"	-	-	79 160

Bsp.	R ₁	R ₂	NH-Y in Stellung	Y			R ₈	Säurerest n = 1	Fp ° C
				R ₃	R ₄	$\begin{array}{c} \text{R}_5 \\ \text{N} - \text{X} - \text{N} \\ \text{Z} \end{array}$			
48	2-Cl	H	5	CH ₃	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N} \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	-	-	103
49	2-OOCCH ₃	H	4	CH ₃	CH ₃	p-Cl "	-	-	ölig
50	2-OH	H	4	CH ₃	CH ₃	p-Cl "	-	-	ölig
51	2-OH	H	4	CH ₃	CH ₃	p-Cl "	CH ₃	J	124
52	2-Cl	H	5	H	M	p-Cl "	-	-	131
							H	Cl	228
53	2-Cl	H	5	H	H	p-Cl "	C ₂ H ₅	J	110

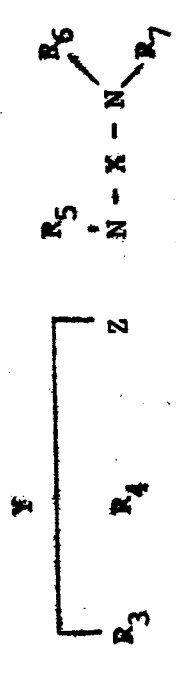
0000174

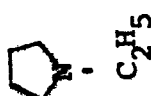
Bsp.	Y					NH-Y in Stellung	R ₂	R ₁	Säurerest n = 1				Fp ° C
	R ₃	R ₄	Z	N - X - N	R ₅	R ₆	R ₈						
54	H	5-SO ₂ NH ₂	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	P-Cl	NHCH ₂ -  N-C ₂ H ₅	-	-	172
55	H	5-SO ₂ NH ₂	2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	P-Cl	"	CH ₃	J	124
56	5-Cl	H	2	CH ₃	CH ₃	H	H	H	P-Cl	"	-	-	ölig 145
57	"	H	4	H	H	H	H	H	P-Cl	"	-	-	117 126

Bsp.	R ₁	R ₂	NH-Y in Stellung	$\begin{array}{c} \text{R}_5 \\ \\ \text{N} - \text{X} - \text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_6 \\ \searrow \text{R}_7 \end{array} \end{array}$	R ₈	Säurerest n = 1	Fp ° C
58	H	H	4	$\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \\ \text{Y} \\ \\ \text{R}_4 \end{array}$	CH ₃	J	63
59	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NH-CH}_2 \\ \\ \text{N} \end{array}$	-	129
60	2-Cl	H	5	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	-	123
61	5-Cl	H	2	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	-	166 194
62	2-OOCH ₃	H	4	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	-	168
63	2-OH	H	4	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	-	183
64	4-OCH ₃	H	3	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	-	186 196
65	H	H	4	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	-	137 160
66	H	4-Cl	3	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	-	ölig

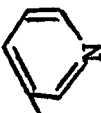
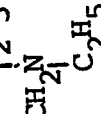
Bsp.	R ₁	R ₂	NH-Y in Stellung		$\begin{array}{c} \text{R}_5 \\ \\ \text{N} - \text{X} - \text{N} \\ \quad \\ \text{R}_3 \quad \text{R}_4 \quad \text{R}_6 \quad \text{R}_7 \end{array}$	R ₈	Säurerest n = 1	Pp ° C
67	2-Cl	H	4	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NHCH}_2 \\ \\ \text{N} \end{array}$	-	-	ölig
68	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	"	-	-	130
69	H	H	2	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	"	C ₂ H ₅	J	135
70	4-OCH ₃	H	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	"	-	-	ölig
						H	Cl	137
71	2-Cl	H	5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	"	-	-	108
						H	Cl	200
72	2-OOCCH ₃	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	"	-	-	ölig
73	2-OH	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	"	-	-	ölig
74	2-OH	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	"	CH ₃	J	217
75	H	H	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	"	-	-	142
						H	Cl	58
						H	Citrat	73

0000174

Bsp.	R ₁	R ₂	NH-Y in Stellung				R ₈	Säurerest n = 1	Fp ° C
76	H	H	3	CH ₃	CH ₃	P-Cl	NHCH ₂	-	ölig
								H	153
								Cl	32
77	H	H	2	CH ₃	CH ₃	P-Cl	"	-	104
78	5-Cl	H	2	CH ₃	CH ₃	P-Cl	"	-	94
								H	234
								Cl	



Bsp.	R ₁	R ₂	NH-Y in Stellung	Y R₃ R₄ Z $\begin{array}{c} \text{R}_5 \\ \\ \text{N} - \text{X} - \text{N} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{R}_6 \\ \\ \text{N} - \text{R}_7 \end{array}$	R ₈	Säurerest n = 1	Fp ° C
79	H	H	4	H	-	-	264
80	H	H	4	H	-	-	218
81	H	H	4	H	-	-	283
82	H	H	4	CH₃	-	-	198
83	H	H	4	CH₃	-	-	256
84	2-Cl	H	4	H	-	-	150
85	H	4-Cl	3	H	-	Cl	222

Bsp.	R ₁	R ₂	NH-Y in Stellung	$\begin{array}{c} \text{R}_5 \\ \\ \text{N} - \text{X} - \text{N} \\ \quad \quad \\ \text{R}_3 \quad \quad \text{R}_4 \quad \quad \text{R}_6 \quad \quad \text{R}_7 \end{array}$	R ₈	Säurerest n = 1	Fp ° C
86	H	H	4	CH_3 CH_3 P-Cl NHCH_2 	- H	- Cl	185 143
87	H	H	4	CH_3 CH_3 P-Cl N-H 	- H	- Cl	130 294
88	H	H	4	CH_3 CH_3 P-Cl N-CHO 	-	-	137
89	H	H	4	CH_3 CH_3 P-Cl N-CH_3 	- H H	- Cl A ²⁾	128 240 95
90	H	H	4	CH_3 CH_3 P-Cl $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ 	- H H	- Cl Tartarat	129 193 66
91	4-OCH ₃	H	3	H H P-Cl $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ 	-	-	176
92	H	H	4	CH_3 CH_3 P-Cl $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ 	- H	- Citrat	144 78

Die Herstellung der ringgeschlossenen Verbindungen gemäß allgemeiner Formel (III) wird in den folgenden Beispielen beschrieben. Entsprechend den beschriebenen Verfahren hergestellte weitere Verbindungen sind in der anschließenden Tabelle insgesamt tabellarisch erfaßt.

Beispiel 93

5,0 g (0,014 Mol) 2-(p-Chlorphenoxyacetamido)-4-chlor-benzoylchlorid werden in 100 ml Chloroform mit 1,7 g (0,014 Mol) 2-Diäthylaminoäthylamin versetzt und der Ansatz 8 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit verdünnter Natronlauge sowie Wasser gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird aus Diisopropyläther kristallisiert, wobei 3,3 g (53,7 %) 2-(p-Chlorphenoxyethyl)-3-(2-diäthylaminoäthyl)-7-chlor-4(3H)-chinazolinon vom Fp 104 ° C erhalten werden.

Elementaranalyse:

		C	H	N
$C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_2$ (420,4)	Ber.:	59,99	5,52	9,99
	Gef.:	59,88	5,32	10,16

Hydrochlorid Fp 188 ° C.

Beispiel 94

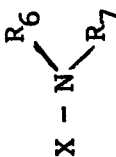
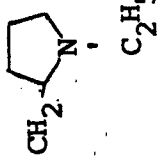
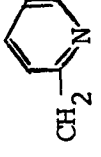
8,1 g (0,02 Mol) der Base nach Beispiel 4 vom Fp 109 ° C werden in einem Reaktionsgefäß 15 Minuten trocken auf 180 - 200 ° C erwärmt, wobei gebildetes Wasser durch angelegtes schwaches Vakuum gegen Ende der Reaktionszeit abgesaugt wird. Nach dem Abkühlen wird die Schmelze aus Diisopropyläther kristallisiert, wobei 7,05 g (91,4 %) 2-(p-Chlorphenoxyethyl)-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4-(3H)-chinazolinon vom Fp 85 ° C erhalten werden.

Elementaranalyse:

		C	H	N
$C_{21}H_{24}ClN_3O_2$ (385,9)	Ber.:	65,36	6,26	10,89
	Gef.:	64,72	6,25	10,72

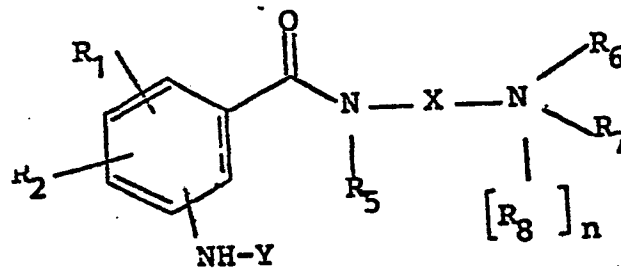
Hydrochlorid Fp 194 ° C

Bsp.	Y R₃ R₄				Z	X - N R₆ R₇	R ₈	Säurerest n = 1	Fp° C
	R ₁	R ₂	H	H					
93	Cl	H	H	p-Cl	"	-	-	104	
						H	Cl	188	
94	H	H	H	p-Cl	"	-	-	85	
						H	Cl	194	
95	Cl	H	H	p-Cl	"	CH ₃	J	171	
96	H	H	H	p-Cl	"	CH ₃	J	100	
97	H	H	H	p-Cl	"	H	Cl	180	
98	H	Cl	H	p-Cl	"	-	-	158	
						H	Citrat	141	
99	H	SO ₂ NH ₂	H	p-Cl	"	-	-	207	
100	H	H	CH ₃	p-Cl	"	-	-	ölig	

Bsp.	R ₁	R ₂	Y			R ₃	R ₄	Z	X - N 	R ₈	Säurerest n = 1	Fp ° C
101	H	SO ₂ NH ₂	H	H	p-Cl	H	CH ₃	p-Cl		-	-	210
102	H	H	H	H	CH ₃	H	CH ₃	p-Cl	"	-	-	ölig
103	H	H	H	H	p-Cl	H	H	p-Cl	"	-	-	ölig 140
104	H	Cl	H	H	p-Cl	H	H	p-Cl	"	-	Cl	297 137
105	H	Cl	H	H	p-Cl	H	H	p-Cl		-	-	114 238

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Aminobenzoessäurederivate der allgemeinen Formel



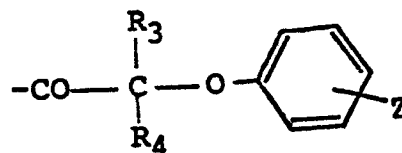
in der

R_1 Wasserstoff, Chlor, Hydroxy, Acetoxy oder C_1 - C_3 - Alkoxy,

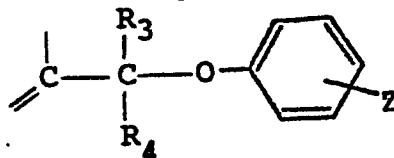
R_2 Wasserstoff, Chlor oder Sulfamoyl,

R_5 Wasserstoff oder kombiniert mit R_6 ein C_2 - C_3 -Alkylen;

Y die Gruppe



oder in ortho-Stellung zusammen mit dem Wasserstoffatom am Stickstoff und mit R_5 die Gruppe



darstellt, wobei

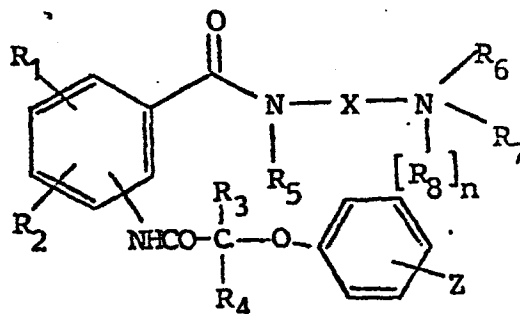
R_3 Wasserstoff oder Methyl

R_4 Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl oder mit Z substituiertes Phenoxy und

- Z Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl bedeuten,
X C₁-C₃-Alkylen, das gegebenenfalls unter Substitution mit R₆ ein 5- oder 6-gliedriges aliphatisches oder aromatisches Ringsystem bildet,
R₆ C₁-C₄-Alkyl, oder in Kombination mit X ein C₃-C₄-Cycloalkylen oder -arylen,
R₇ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Formyl, die Gruppe Y oder zusammen mit R₆ ein C₄-C₅-Cycloalkylen oder zusammen mit X und R₆ Pyridylmethyl,
R₈ Wasserstoff oder gegebenenfalls Halogen- oder Phenyl-substituiertes C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkenyl,
n den Wert 0 oder 1,

darstellen, und im Falle n = 1 deren Salze mit pharmazeutisch verträglichen Säureresten.

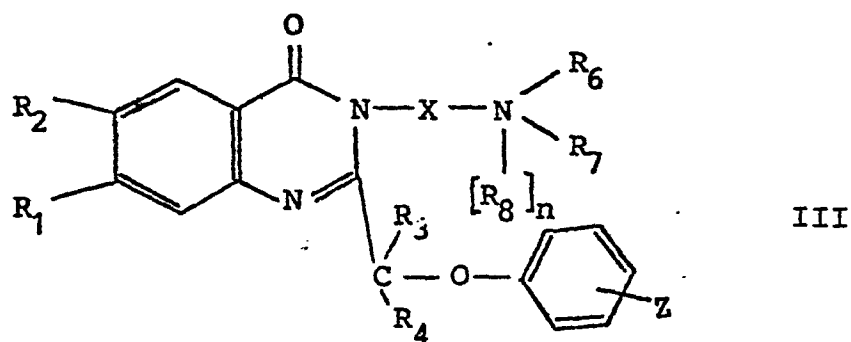
2. Aminobenzoesäurederivate nach Anspruch 1 der Formel



II

in der R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Z, X, R₆, R₇, R₈ und n die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

3. Aminobenzoessäurederivate nach Anspruch 1 der Formel II



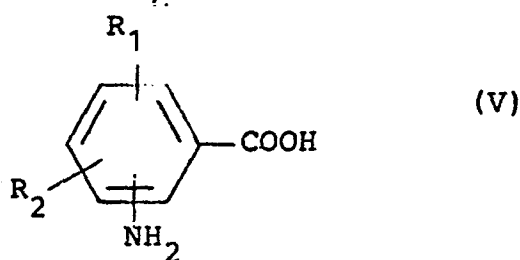
in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z , X , R_6 , R_7 , R_8 und n die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R_3 oder R_4 ein Wasserstoffatom darstellt.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

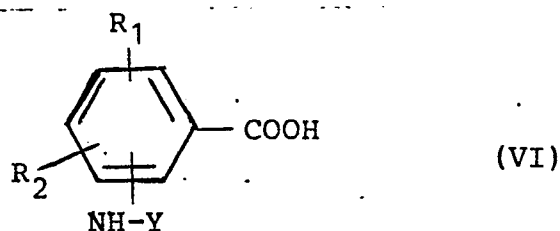
a) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



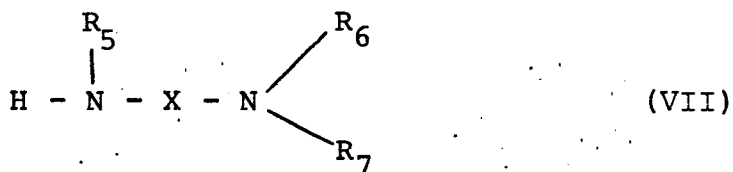
worin Y die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzt, oder deren reaktionsfähiges Derivat mit einer Aminobenzoessäure der allgemeinen Formel



in der R_1 und R_2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, zur Reaktion bringt und die erhaltene Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel



oder deren reaktionsfähiges Derivat mit einem Diamin der allgemeinen Formel

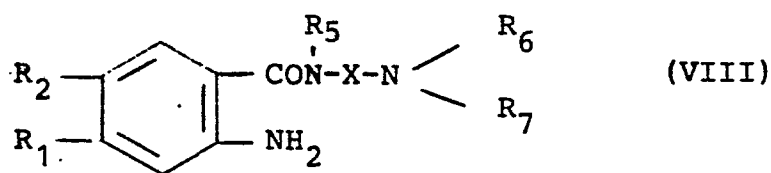


worin R_5 , R_6 , R_7 und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, zur Reaktion bringt und sodann gegebenenfalls die Gruppe R_8 mit der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung in an sich bekannter Weise einführt, oder

- b) eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel (V) gegebenenfalls unter Einführung eines Formyl- oder Acetylrestes als Schutzgruppe für den NH_2 -Rest oder deren reaktionsfähiges Derivat mit dem Diamin der allgemeinen Formel (VII) umgesetzt und nach Entfernen der Schutzgruppe mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel (IV) oder deren reaktionsfähigem Derivat zur Reaktion bringt und sodann gegebenenfalls die Gruppe R_8 in an sich bekannter Weise einführt oder

c) eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel (V) mit einem Halogenameisensäureester umgesetzt und ohne Isolierung das Reaktionsprodukt weiter in einem Einstufenverfahren mit einem Diamin der allgemeinen Formel (VII) zur Reaktion bringt oder in entsprechender Weise eine Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel (V), gegebenenfalls unter Einführung eines Formyl- oder Acetylrestes als Schutzgruppe, mit einem Diamin der allgemeinen Formel (VII) zur Reaktion bringt, und nachträglich, gegebenenfalls nach Entfernen der Schutzgruppe, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel (IV) oder deren reaktionsfähigem Derivat zur Reaktion bringt.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, mit o-ständiger NH-Y-Gruppe, dadurch gekennzeichnet, daß Isatosäureanhydrid als reaktionsfähiges Derivat der Aminobenzoesäure der allgemeinen Formel (V), gegebenenfalls substituiert mit R_1 und R_2 , mit einem Diamin der allgemeinen Formel (VII) umgesetzt wird und das erhaltene Aminobenzoesäurederivat der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit der Carbonsäure der allgemeinen Formel (IV) oder deren reaktionsfähigem Derivat zur Reaktion gebracht wird.

6. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehreren Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Trägerstoffen und Hilfsstoffen.



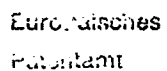
Europäisches
Patentamt

0000174
EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 78 10 0206

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ²)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
XP	DE - A - 2 623 228 (LUDWIG MERCKLE KG) * Patentansprüche *	1-6	C 07 C 103/82 C 07 D 295/12 C 07 D 207/08 C 07 C 103/85 C 07 D 239/90 C 07 C 143/80 C 07 D 213/40 C 07 D 295/18 C 07 D 401/06 C 07 D 403/06
A	US - A - 3 192 214 (J. KRAPCHO) * Spalte 1, Zeilen 9-31; Spalte 4, Zeilen 18-27 *	1	A 61 K 31/505 A 61 K 31/63 A 61 K 31/44 A 61 K 31/40 A 61 K 31/165 ./. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ²)
A	DE - A - 2 612 321 (DUFOUR CLAUDE) * Seiten 27,28; Patentansprüche *	1	C 07 C 103/82 C 07 D 295/12 C 07 D 207/08 C 07 D 239/90 C 07 D 239/88 C 07 C 103/85
A	DE - A - 1 957 319 (EGYESUELT GYOGYSZERES TAPSZERGYAR) * Seiten 10,11; Patentansprüche *	1	
A	DE - A - 1 595 915 (SOC. D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE DE FRANCE) * Seite 2, Zeile 1 - Seite 3, Zeile 6 *	1	
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 06-10-1978	Prüfer PAUWELS



0000174

Nummer der Anmeldung

EP 78 100 206

-2-

EUROPAISCHER RECHERCHENBERICHT

ZUSÄTZLICHE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ⁸)
Kategorie	Keine Ansprüche, die in der Anmeldung selbst erforderlich, der nachgeordneten Teil	betrifft Anspruch	
			A 61 K 31/445 A 61 K 31/495
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ⁸)