(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(11) **DE 3042482 A1**

(51) Int. Cl. 3:
C 07 C 103/84
C 07 C 102/00
A 61 K 31/19

(21) Aktenzeichen: P 30 42 482.9
(22) Anmeldetag: 11. 11. 80
(43) Offenlegungstag: 24. 6. 82

Behördeneigentum

DE 3042482 A1

(71) Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

(72) Erfinder:
Hilboll, Gerd, Dipl.-Chem. Dr., 5100 Aachen, DE; Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr., 5000 Köln, DE; Stoll, Brigitte, 5024 Pulheim, DE; Probst, Manfred, Dipl.-Chem. Dr., 5020 Frechen, DE

(54) **N-Benzoyl-Ω-anilinoalkancarbonsäuren, -salze und -ester, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate**

DE 3042482 A1

BUNDESDRUCKEREI BERLIN 05. 82 230 025/78 20/90

3042482

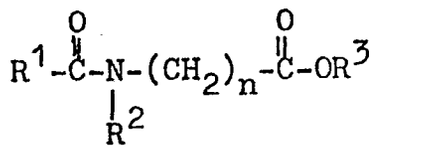
52 485

Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH, Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

Titel : N-Benzoyl-ω-anilinoalkancarbonsäuren, -salze und -ester, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltene pharmazeutische Präparate

Patentansprüche:

1. N-Benzoyl-ω-anilinoalkancarbonsäure der allgemeinen Formel I:



$$R^1-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{\underset{R^2}{|}}{N}-(CH_2)_n-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR^3 \qquad I$$

in der

n : eine positive ganze Zahl von 7 - 10;

R^1 und

R^2 : gleich oder voneinander verschieden sind und Phenyl oder durch 1-4 gleiche oder verschiedene Reste aus den Gruppen Halogen, C_{1-4}-Alkyl, C_{1-4}-Alkoxy, C_{1-4}-Alkylthio, Halo-C_{1-4}-alkyl, Hydroxy, Phenoxy, Benzyloxy, Acyloxy oder Di-C_{1-4}-alkylamino substituiertes Phenyl bedeuten;

R^3 : H, Alkaliion oder einen geradkettigen oder verzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1-7 Kohlenstoffatomen oder den Benzylrest bedeutet.

2. N-Benzoyl-ω-anilinoalkancarbonsäuren gemäß Anspruch 1, Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß

n : für 7 oder 8 steht;

R^1 und

R^2 : gleich oder voneinander verschieden sind und Phenyl oder durch 1-3 Cl-, F-, CF_3-, CH_3-, HO- und/oder CH_3O-Reste substituiertes Phenyl bedeuten;

ORIGINAL INSPECTED

3042482

R^3 : H, Alkaliion, insbesondere Natriumion bzw. ein geradkettiger oder verzweigter gesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 1-7 Kohlenstoffatomen bedeutet.

3. 8-(N-Phenyl-benzamido)-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Ansprüchen 1 - 2.

4. 8-[4-Chlor-N-(4-chlorphenyl)-benzamido]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Ansprüchen 1 - 2.

5. 8-[4-Methoxy-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Ansprüchen 1 - 2.

6. 8-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Ansprüchen 1 - 2.

7. 9-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-pelargonsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Ansprüchen 1 - 2.

8. 11-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-undecansäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Ansprüchen 1 - 2.

9. 8-[4-Fluor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Ansprüchen 1 - 2.

10. 8-[3-Trifluormethyl-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Ansprüchen 1 - 2.

11. 8-[2,4-Dichlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Ansprüchen 1 - 2.

12. 8-[4-Chlor-N-(2,6-dimethylphenyl)-benzamido]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Ansprüchen 1 - 2.

13. 8-[2-Chlor-N-(3-chlorphenyl)-benzamido]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Ansprüchen 1 - 2.

14. 8-[3,4,5-Trimethoxy-N-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-benzamido]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Ansprüchen 1 - 2.

15. 8-[4-Chlor-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Ansprüchen 1 - 2.

16. 8-[3-Hydroxy-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester gemäß Ansprüchen 1 - 2.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Benzanilid der Formel II

$$R^1-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH-R^2 \qquad \text{II}$$

in der R^1 und R^2 die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, mit einem ω-Halogenalkancarbonsäureester der Formel III

$$X-(CH_2)_n-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OR^3 \qquad \text{III}$$

in der n die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, R^3 ein geradkettiger oder verzweigter Kohlenwasserstoffrest mit 1-7 Kohlenstoffatomen und X ein Halogenatom ist, alkyliert und den erhaltenen N-Benzoyl-ω-anilinoalkancarbonsäureester der Formel I gegebenenfalls durch übliche Methoden zu den Carbonsäuren der Formel I verseift und gegebenenfalls in eines ihrer Alkalisalze überführt.

18. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) ein Anilin der Formel IV

$$R^2\text{-}NH_2 \qquad \text{IV}$$

in der R^2 die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, mit einem ω-Halogenalkancarbonsäureester der Formel III alkyliert und den erhaltenen ω-Anilinoalkancarbonsäureester der Formel V

$$R^2\text{-}NH\text{-}(CH_2)_n\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}OR^3 \qquad \text{V}$$

in der R^2 und n die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen und R^3 die gleiche Bedeutung wie in Formel III hat, mit einem reaktiven Benzoesäurederivat der Formel VI

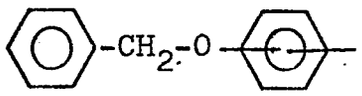
$$R^1\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}Y \qquad \text{VI}$$

in der R^1 die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt und

Y eine Fluchtgruppe oder eine $R^1\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}O$-Gruppe darstellt, umsetzt und den erhaltenen N-Benzoyl-ω-anilinoalkancarbonsäureester der Formel I gegebenenfalls durch übliche Methoden zu den Carbonsäuren der Formel I verseift und gegebenenfalls in eines ihrer Alkalisalze überführt, oder

b) einen ω-Anilinoalkancarbonsäureester der Formel V (R^3 = Alkyl) verseift und die erhaltene ω-Anilinoalkancarbonsäure der Formel V (R^3 = H) mit einem reaktiven Benzoesäure-Derivat der Formel VI umsetzt und die erhaltene N-Benzoyl-ω-anilinoalkancarbonsäure der Formel I gegebenenfalls durch übliche Methoden in ein Alkalisalz oder einen C_{1-7}-Alkylester der Formel I überführt oder

c) eine N-Benzoyl-ω-anilinoalkancarbonsäure oder einen C_{1-7}-Alkylester hiervon der Formel I (R^3 = H oder Alkyl), bei der mindestens eins von R^1, R^2 ein Benzyloxy-substituiertes Phenyl der Formel VII ist



VII

durch Hydrogenolyse in einen N-Benzoyl-ω-anilinoalkancarbonsäureester der Formel I mit mindestens einer freien phenolischen OH-Gruppe überführt und diesen Ester gegebenenfalls durch übliche Methoden zu einer Carbonsäure der Formel I verseift und gegebenenfalls in ein Alkalisalz gemäß Formel I überführt.

19. Arzneimittelzubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine Verbindung oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz dieser Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 - 16 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten Verdünnungsmittel oder Trägermaterial enthalten.

3042482

52 485

Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1
5000 Köln 30

Titel: N-Benzoyl-ω-anilinoalkancarbonsäuren, -salze und -ester, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

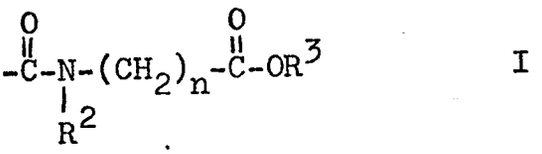
Die Erfindung betrifft neue N-Benzoyl-ω-anilino-C_7-C_{10}-alkancarbonsäuren, ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und C_1-C_7-Alkylester, die Herstellung dieser Verbindungen sowie diese enthaltende Arzneimittel.

N-Benzoyl-ω-anilino-C_7-C_6-alkancarbonsäuren wurden bereits mehrfach auf ihre mögliche pharmakologische Wirkung untersucht (D.Evans et al., J.Med.Chem. 12, 1006-10, 1969; DE-OS 19 17 036). Die Verbindungen zeigten zum Teil choleretische Wirkung; es wurde jedoch weiter festgestellt, daß sie keine entzündungshemmende Wirkung haben.

Nun zeigte sich überraschenderweise, daß die erfindungsgemäßen neuen N-Benzoyl-ω-anilino-C_7-C_{10}-alkancarbonsäuren, ihre Alkalisalze und Ester unerwartete pharmakologische Eigenschaften, nämlich thrombozytenaggregationshemmende Wirkung aufweisen. Da sich die neuen Verbindungen außerdem durch eine geringe Toxizität und gute Verträglichkeit auszeichnen, lassen sie sich besonders vorteilhaft zur Behandlung thromboembolischer, entzündlicher und arteriosklerotischer Erkrankungen einsetzen. Die neuen Verbindungen lassen sich auch vorteilhaft mit anderen Wirkstoffen, wie z.B. Antikoagulantien, insbesondere Heparin, Heparinaten und Cumarinderivaten kombinieren. Vor allem bei der Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen ist es wünschenswert, die Thrombozytenaggregation und die Gerinnung des

Blutes zu beeinflussen. Auch hier zeigen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Antikoagulantien, insbesondere mit Heparin und Heparinaten, als vorteilhaft wirksam.

Gegenstand der Erfindung sind daher neue N-Benzoyl-ω-anilinoalkancarbonsäuren und ihre Derivate der allgemeinen Formel I



$$R^1-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{\underset{R^2}{|}}{N}-(CH_2)_n-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR^3 \qquad \text{I}$$

in der

n : eine positive ganze Zahl von 7 - 10 ist,

R^1 und R^2 : gleich oder voneinander verschieden sind und Phenyl oder durch 1-4 gleiche oder verschiedene Reste aus den Gruppen Halogen, insbesondere Chlor oder Fluor; C_1-C_4-Alkyl, insbesondere Methyl; C_1-C_4-Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy; C_1-C_4-Alkylthio, insbesondere Methylmercapto oder Ethylmercapto; Acyloxy, insbesondere C_1-C_4-Alkanacyl-, ganz besonders Acetoxy, Prionyloxy, oder Benzoyloxy; Halo-C_1-C_4-alkyl, insbesondere Trifluormethyl; Hydroxy; Phenoxy; Benzyloxy; Di-C_{1-4}-alkylamino, insbesondere Dimethylamino substituiertes Phenyl bedeuten;

R^3 : H, Alkaliion, insbesondere Natriumion, oder ein geradkettiger oder verzweigter gesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 1-7 Kohlenstoffatomen, wie Ethyl, Isopropyl oder Heptyl; oder den Benzylrest bedeuten.

Als substituierte Phenylreste in R^1 kommen vorzugsweise in Frage: 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-(Trifluormethyl)-phenyl, 3-(Trifluormethyl)-phenyl, 2-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 2-Acetoxyphenyl, 3-Acetoxyphenyl, 4-Acetoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2-Benzyloxyphenyl,

3-Benzyloxyphenyl, 4-Benzyloxyphenyl, 2-Phenoxyphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 2-Methylmercaptophenyl, 4-Methylmercaptophenyl, 3-(Dimethylamino)-phenyl, 4-(Dimethylamino)-phenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-Dihydroxyphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl, 2,5-Dihydroxyphenyl, 2,6-Dihydroxyphenyl, 3,4-Dihydroxyphenyl, 3,5-Dihydroxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,3,4-Trimethoxyphenyl, 2,4,5-Trimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3-Fluor-4-methylphenyl, 5-Fluor-2-hydroxyphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 3-Chlor-4-hydroxyphenyl, 4-Chlor-2-hydroxyphenyl, 5-Chlor-2-hydroxyphenyl, 4-Chlor-2-methoxyphenyl, 5-Chlor-2-methoxyphenyl, 4-Dimethylamino-2-hydroxyphenyl, 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl, 2-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 2-Hydroxy-5-methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 2-Hydroxy-3-methylphenyl, 3-Hydroxy-4-methylphenyl, 3-Methoxy-4-methylphenyl, 3,5-Dichlor-4-hydroxyphenyl, 3,5-Dimethoxy-4-hydroxyphenyl.

Als substituierte Phenylreste in R^2 kommen vorzugsweise in Frage:

2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-(Trifluormethyl)-phenyl, 3-(Trifluormethyl)-phenyl, 4-(Trifluormethyl)-phenyl, 2-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Benzyloxyphenyl, 4-Benzyloxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 2-Methylmercaptophenyl, 3-Methylmercaptophenyl, 4-(Dimethylamino)-phenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 3,5-Dimethylphenyl,

2,4-Dimethoxyphenyl, 2,5-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 5-Fluor-2-methylphenyl, 5-Chlor-2-hydroxyphenyl, 2-Chlor-4-methylphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 3-Chlor-2-methylphenyl, 3-Chlor-4-methylphenyl, 4-Chlor-2-methylphenyl, 5-Chlor-2-methylphenyl, 2-Chlor-5-methoxyphenyl, 2-Chlor-5-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-phenyl, 2-Hydroxy-4-methylphenyl, 2-Hydroxy-5-methylphenyl, 4-Hydroxy-2-methylphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl, 4-Methoxy-2-methylphenyl, 5-Methoxy-3-(trifluormethyl)-phenyl, 5-Chlor-2,4-dimethoxyphenyl, 3,5-Dichlor-4-hydroxyphenyl.

Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Benzanilid der Formel II

$$R^1-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-NH-R^2 \qquad \text{II}$$

in der R^1 und R^2 die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, in einem organischen Lösungsmittel, wie Aceton, Methylethylketon, Dimethylformamid, unter Zusatz einer Hilfsbase, wie Natriumhydrid, in evtl. Gegenwart eines Alkalijodids als Katalysator umsetzt mit einem Alkylierungsmittel der Formel III

$$X-(CH_2)_n-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OR^3 \qquad \text{III}$$

in der n die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, R^3 ein C_{1-} Alkylrest und X ein Halogen wie Chlor, Brom oder Jod ist. Die Benzanilide der Formel II sind nach bekannten Verfahren leicht durch Acylierung der Aniline der Formel IV

$$R^2-NH_2 \qquad \text{IV}$$

mit einem reaktiven Benzoesäurederivat der Formel V

$$R^1-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Y \qquad V$$

wie einem Säurehalogenid, -anhydrid, -imidazolid oder Reaktivester zugänglich.

Die Ester der Formel I werden gegebenenfalls bei Raumtemperatur nach üblichen Verfahren durch Reaktion mit einem Alkalihydroxid in wäßrigen, alkoholischen oder alkoholisch-etherischen Medien in ein Alkalisalz der Formel I (R^3 = Alkali) und durch nachfolgenden Zusatz einer Mineralsäure in eine Säure der Formel I (R^3 = H) überführt.

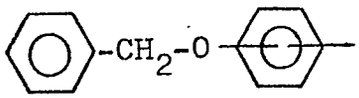
Die Ester der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man ein Anilin der Formel IV in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Cyclohexan, Dimethylformamid unter evtl. Zusatz eines tertiären Amins, wie Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, mit einem Alkylierungsmittel der Formel III in evtl. Gegenwart eines Alkalijodids als Katalysator umsetzt und den erhaltenen ω-Anilinoalkancarbonsäureester der Formel VI

$$R^2-NH-(CH_2)_n-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR^3 \qquad VI$$

in der R^2, R^3 und n die in Formel I angegebene Bedeutung besitzen, und man diese Verbindung der Formel VI in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, in evtl. Gegenwart eines tertiären Amins, wie z.B. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Pyridin, mit einem reaktiven Benzoesäurederivat der Formel V acyliert.

Die Säuren der Formel I (R^3 = H) können auch dadurch hergestellt werden, indem man einen ω-Anilinoalkancarbonsäureester der Formel VI (R^3 = Alkyl) nach einem üblichen Verfahren zu einer ω-Anilinoalkancarbonsäure der Formel VI (R^3 = H) verseift, und diese in einem wäßrigen oder wäßrig-etherischen Medium in Gegenwart eines Alkalihydroxids mit einem Benzoesäurehalogenid der Formel V acyliert.

Schließlich können Ester der Formel I (R^3 = Alkyl) mit mindestens einer freien phenolischen OH-Gruppe dadurch erhalten werden, daß man eine Verbindung der Formel I (R^3 = H, Alkyl), bei der mindestens eins von R^1 und R^2 ein Benzyloxy-substituiertes Phenyl der Formel VII ist



VII

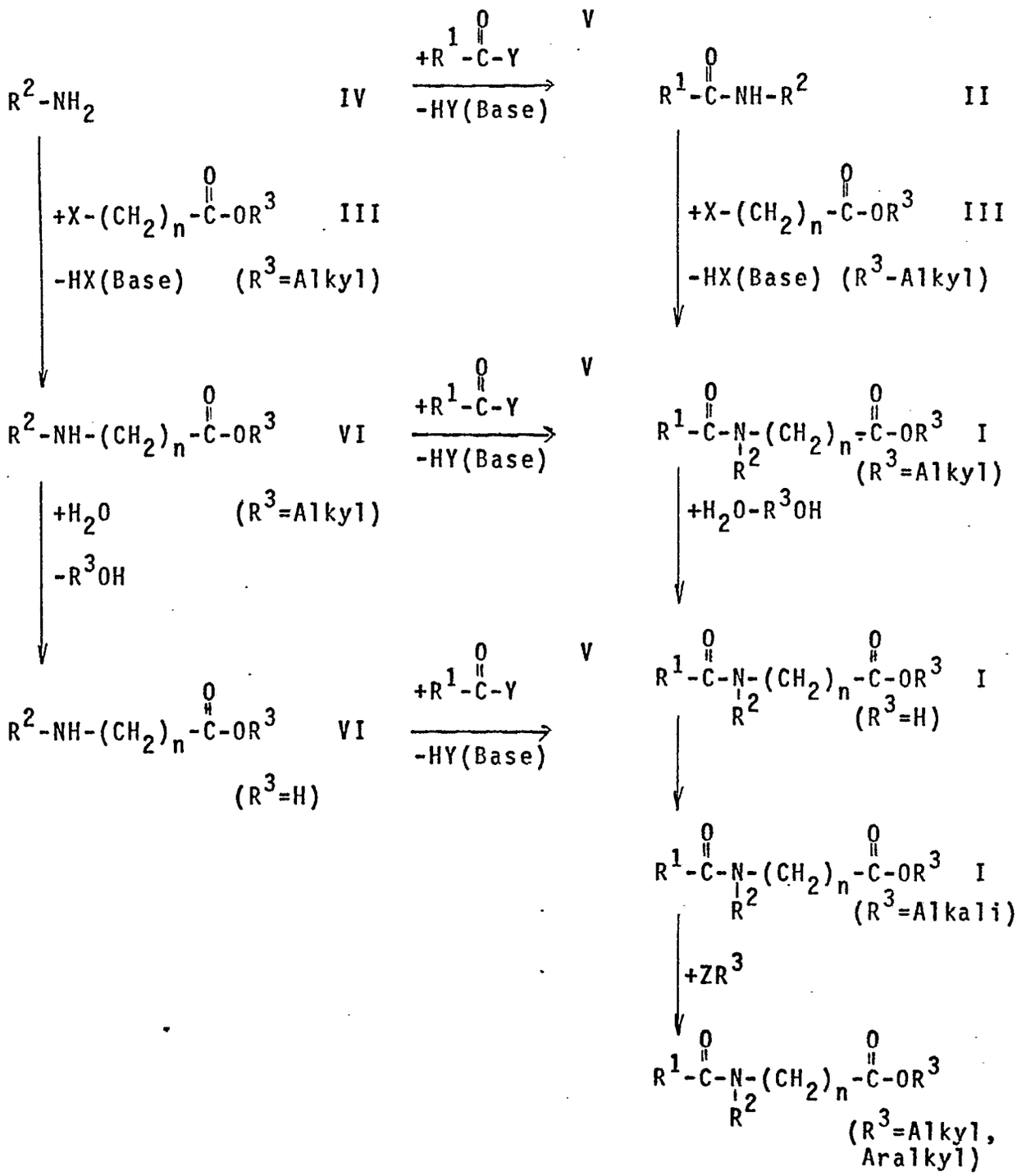
in einem geeigneten Lösungsmittel, wie absolutem Methanol oder absolutem Ethanol, mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie Raney-Nickel, Platinoxid, Palladium, hydrogenolytisch spaltet.

Die Säuren der Formel I (R^3 = H) können, falls erwünscht, nach üblichen Verfahren durch Reaktion mit Alkalihydroxiden oder -carbonaten in ihre Alkalisalze der Formel I (R^3 = Alkali) bzw. durch Umsetzung der Säuren oder Alkalisalze der Formel I (R^3 = H, Alkali) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines Alkalicarbonates mit einem Alkylierungsmittel der Formel VIII

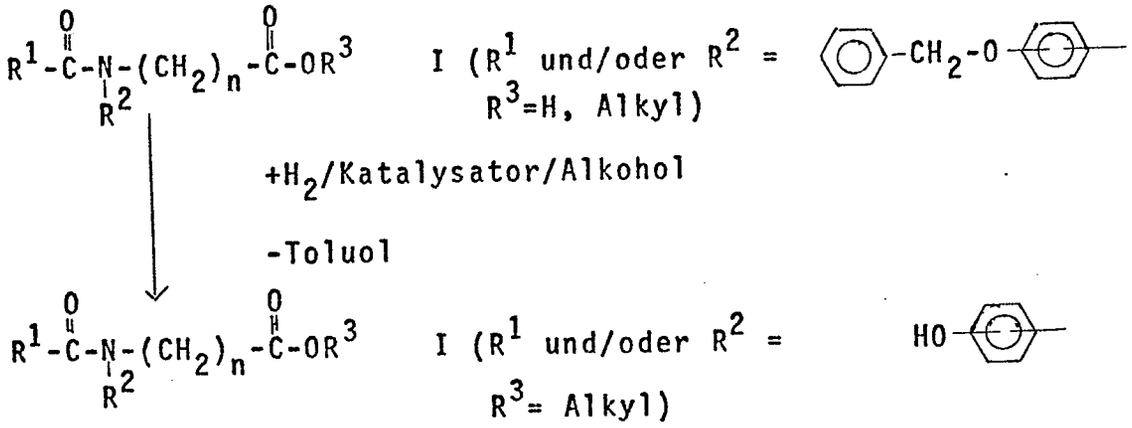
$$Z\text{-}R^3 \qquad \text{VIII}$$

in der Z ein Halogen wie Chlor, Brom, Jod oder eine andere geeignete Abgangsgruppe ist, und R^3 ein geradkettiger oder verzweigter C_{1-7}-Alkylrest oder ein Aralkylrest in die entsprechenden Ester überführt werden.

Die Herstellung der N-Benzoyl-ω-anilinoalkancarbonsäuren der Formel I wird durch das folgende Formelschema verdeutlicht:



Die hydrogenolytische Spaltung der benzyloxy-substituierten N-Benzoyl-ω-anilinoalkancarbonsäuren und -ester wird durch das folgende Formelschema verdeutlicht:



Als Ausgangsverbindungen der Formel II kommen z.B. die Benzanilide mit den oben in der Beschreibung der Formel I für R^1 und R^2 genannten Phenylsubstitutionen in Frage.
Als Ausgangsverbindungen der Formel III kommen z.B. die Ester folgender ω-Halogenalkancarbonsäuren in Frage:
8-Chlorcaprylsäure, 8-Bromcaprylsäure, 8-Jodcaprylsäure, 9-Chlorpelargonsäure, 9-Brompelargonsäure, 9-Jodpelargonsäure, 10-Chlorcaprinsäure, 10-Bromcaprinsäure, 10-Jodcaprinsäure, 11-Chlorundecansäure, 11-Bromundecansäure, 11-Jodundecansäure.

Als Ausgangsverbindungen der Formel IV kommen z.B. die Aniline mit den oben in der Beschreibung der Formel I für R^2 genannten Phenylsubstituionen in Frage.
Als Ausgangsverbindungen der Formel V kommen z.B. geeignete Derivate, wie z.B. Säurehalogenide, Säureanhydride, Säureimidazolide, Reaktivester, der Benzoesäuren mit den oben in der Formel I für R^1 genannten Phenylsubstitutionen in Frage.

Als Beispiele für die Alkylierungsmittel der Formel VIII seien genannt:
Jodmethan, Bromethan, Jodethan, 1-Chlorpropan, 1-Jodpropan, 2-Chlorpropan, 2-Brompropan, 1-Chlorbutan, 1-Brombutan, 2-Brom-2-methylpropan, 2-Chlorbutan, 2-Brombutan, 1-Chlorpentan, 2-Brompentan , 1-Brom-2-methylbutan, 1-Chlorhexan, 1-Bromhexan, 1-Chlorheptan, 1-Bromheptan, Benzylchlorid, Benzylbromid, 2-Chlorbenzylchlorid, 4-Chlorbenzylchlorid, 4-Fluorbenzylchlorid, 4-(Trifluormethyl)-benzylchlorid, 4-Methoxybenzylchlorid, 3,4,5-Trimethoxybenzylchlorid, 1-Chlor-2-phenylethan, 1-Chlor-1-phenylethan, 3-Chlor-1-phenylpropan, 2-Chlor-1-phenylpropan, 4-Chlor-1-phenylbutan, Dimethylsulfat, p-Toluolsulfonsäure-ethylester.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen einen oder mehrere erfindungsgemäße neue Verbindungen der Formel I enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile, z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1,2,3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt.

Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie Füll- und Streckmittel (z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzukker, Glukose, Mannit und Kieselsäure), Bindemittel (z.B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon), Feuchthaltemittel (z.B. Glycerin), Sprengmittel (z.B.Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat), Lösungsverzögerer (z.B. Paraffin) und Resorptionsbeschleuniger (z.B. quartäre Ammoniumverbindungen), Adsorptionsmittel (z.B. Kaolin und Bentonit) und Gleitmittel (z.B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole) oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Oberzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes, gegebenenfalls verzögert, abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffen auch in mikroverkapselter Form vorliegen zur Erzielung eines Retardeffektes.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Polyethylenglykole; Fette, z.B. Kakaofett und höhere Ester, z.B. C_{14}-Alkohol mit C_{16}-Fettsäure; oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und

pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärken, Tragant, oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel enthalten.

Lösungen oder Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl und Sesamöl, Glycerin, Polyethylenglykole oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol; Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitanester, mikrokristalline Cellulose; oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbmittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin, enthalten.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew-% der Gesamtmischung, vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Wirkstoffen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten, wie insbesondere Heparin, Heparinate oder Cumarinderivate.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Zur vorliegenden Erfindung gehört auch die Verwendung der neuen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihrer pharmazeutischen Zubereitungen, die eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, in der Human- und Veterinärmedizin zur Verhütung, Besserung und/oder Heilung thromboembolischer, entzündlicher und arteriosklerotischer Prozesse im menschlichen und tierischen Organismus.

Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen können lokal, oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rectal, vorzugsweise oral und/oder parenteral, appliziert werden.

Im allgemeinen ist es in der Humanmedizin als vorteilhaft anzusehen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 10 bis 2.000, vorzugsweise 30 bis 500mg je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe, vorzugsweise in Mengen von etwa 10 bis etwa 300, insbesondere 50 bis 200 mg/Dosis. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objektes, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

3042482

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Die als Ausgangsverbindungen benutzten reaktiven Benzoesäure-Derivate V und die Benzanilide II sind bekannte Verbindungen oder wurden analog literaturbekannter Verfahren (L.Gattermann und H.Wieland, Die Praxis des organischen Chemikers, 35. Aufl., S. 112;, W.de Gruyter et al., Berlin 1953; H.Franzen, Ber.dtsch. chem. Ges. 42, 2465 (1909), hergestellt.

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden in einem Büchi 510-Schmelzpunktbestimmungsapparat bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer 257 und die Massenspektren mit dem Gerät Varian MAT-311A (70eV) aufgenommen.

Beispiel 1:

8-(N-Phenyl-benzamido)-caprylsäure

R^1= Phenyl, R^2= Phenyl, N = 7, R^3= H

a) 8-(N-Phenyl-benzamido)-caprylsäure-methylester

2,4g (0,1 mol) Natriumhydrid werden in eine Lösung von 19,7g (0,1 mol) Benzanilid in 200 ml Dimethylformamid gegeben und die Mischung bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung bei ca. 40°C gerührt. Danach werden 23,7g (0,1 mol) 8-Bromcaprylsäure-methylester und 3g (0,02 mol) Natriumjodid zugefügt und die Mischung 6 Stunden bei 90°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der überwiegende Teil des Lösungsmittels im Vakuum abgezogen und der Rückstand auf ca. 300 ml Wasser gegossen. Das ausgeölte Rohprodukt wird mit Chloroform aufgenommen, die Chloroformphase mit 5%iger Schwefelsäure, Wasser, 5%iger Bicarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 28,2g (80%) rotes Öl
IR (Film):1740 und 1646 cm^{-1}

b) 8-(N-Phenyl-benzamido)-caprylsäure

21,7g (0,06 mol) 8-(N-Phenyl-benzamido)-caprylsäuremethylester werden in 80 ml Methanol gelöst und die Lösung mit 3,9g (0,07 mol) Kaliumhydroxid versetzt. Die Mischung wird 48 Stunden bei 25°C gerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Ether geschüttelt, die Etherlösung verworfen. Die wässrige Phase wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird mit Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$/Methanol) gereinigt.

Ausbeute : 4,7g (23%) mit Schmelzpunkt 58-60°C
IR (in KBr): 1710 und 1645 cm^{-1}
MS(m/e) : 339 (17%), 197 (39%), 105 (100%), 77 (20%)

Beispiel 2:

8-[4-Chlor-N-(4-chlorphenyl)-benzamido]-caprylsäure

R^1= 4-Chlorphenyl, R^2= 4-Chlorphenyl, n = 7, R^3= H

a) 8-[4-Chlor-N-(4-chlorphenyl)-benzamido]-caprylsäure-methylester

Analog Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit 2,4g (0,1 mol) Natriumhydrid, 25,2g (0,1 mol) 4-Chlor-N-(4-chlorphenyl)-benzamid, 200 ml Dimethylformamid, 23,7g (0,1 mol) 8-Bromcaprylsäure-methylester und 3g (0,02mol) Natriumjodid. Reaktionszeit: 5,5 Stunden; Reaktionstemperatur: 110°C. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Rohausbeute: 40g (95%) rotes Öl

b) 8-[4-Chlor-N-(4-chlorphenyl)-benzamido]-caprylsäure

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 40g 8-[4-Chlor-N-(4-chlorphenyl)-benzamido]-caprylsäure-methylester, 150ml Methanol und 4g (0,1 mol) Natriumhydroxid. Reaktionszeit: 4 Stunden; Reaktionstemperatur: 25°C.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$/Methanol).
Ausbeute: 8,9g (23%) mit Schmelzpunkt 94-95°C (aus Essigester)
IR (in KBr): 1720 und 1640 cm^{-1}
MS(m/e) : 407 (15%), 265 (23%), 139 (100%), 111 (14%)

Beispiel 3:

8-[4-Methoxy-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure

R^1= 4-Methoxyphenyl, R^2= 4-Methoxyphenyl, n = 7, R^3= H

a) 8-(4-Methoxyphenylamino)-caprylsäuremethylester

Eine Mischung aus 19,7g (0,16 mol) p-Anisidin, 37,9g (0,16 mol) 8-Bromcaprylsäuremethylester, 16,2g (0,16 mol) Triethylamin und 120 ml Cyclohexan wird 3 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Von der noch heißen Mischung wird das ausgefallene Triethylamin-Hydrobromid abfiltriert, das Filtrat eingeengt und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert.

Ausbeute : 21,3g (48%) mit Schmelzpunkt 72-73°C (aus Cyclohexan)
IR (in KBr) : 3400 und 1735 cm^{-1}
MS(m/e) : 279 (51%), 248 (7%), 136 (100%), 108 (3%)

b) 8-[4-Methoxy-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäuremethylester

12g (43 mmol) 8-(4-Methoxyphenylamino)-caprylsäuremethylester werden in 400 ml Ether gelöst und mit 5,1g (50 mmol) Triethylamin versetzt. Zu dieser Mischung werden unter Rühren und Eiskühlung 7,3g (43 mmol) 4-Methoxybenzoylchlorid zugetropft. Anschließend wird die Mischung 5 Stunden bei 25°C gerührt. Nach Absaugen des ausgefallenen Triethylamin-Hydrochlorids wird die Etherphase nacheinander mit Wasser, 5%iger Bicarbonatlösung, Wasser, 2n-Salzsäure und Wasser geschüttelt, über Na_2SO_4 getrock-

net und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.
Ausbeute: 15,8g (89%) farbloses Öl

c) 8-[4-Methoxy-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure
Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 10g (24 mmol) 8-[4-Methoxy-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure-methylester, 2g (50 mmol) Natriumhydroxid und 200 ml Methanol.
Reaktionszeit: 6 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C
Ausbeute: 8,8g (92%) farbloses Öl
IR(Film): 1735, 1710, 1640, 1615 cm^{-1}
MS(m/e) : 399 (35%), 257 (5%), 135 (100%), 107 (3%)

Beispiel 4:

8-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure

R^1= 4-Chlorphenyl, R^2= 4-Methoxyphenyl, n = 7, R^3= H

a) 8-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure-methylester
Analog Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit 130,7g (0,5 mol) 4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamid, 24,5g (1 mol) Natriumhydrid, 700 ml Dimethylformamid und 118,5g (0,5 mol) 8-Bromcaprylsäuremethylester. Reaktionszeit und -temperatur: 5 Stunden bei 80°C, anschließend 12 Stunden bei 110°C. Das nach der Aufarbeitung analog Beispiel 1a) erhaltene Rohprodukt wird in 300 ml Ether gelöst. Bei längerem Stehen kristallisiert nicht umgesetztes 4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamid aus, das abfiltriert wird. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und das zurückbleibende ölige Rohprodukt (181g) wird geteilt. 125g werden ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt, der Rest (56g) wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$) gereinigt.
Ausbeute : 19g (30%) farbloses Öl
IR (Film) : 1742 und 1647 cm^{-1}
(MS(m/e) : 417 (40%), 261 (29%), 139 (100%), 136 (10%)
125 (9%)

b) 8-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 125g (0,3 mol) 8-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäuremethylester, 500 ml Methanol und 12g (0,3 mol) Natriumhydroxid.
Reaktionszeit: 2 Tage, Reaktionstemperatur: 25°C
Von dem Rohprodukt (96,3g) werden 40g durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$/CH_3OH 99/1) gereinigt.

Ausbeute : 32,8g (67%) farbloses Öl
IR (Film) : 1735, 1715, 1645, 1625 cm^{-1}
MS(m/e) : 403 (65%), 261 (17%), 139 (100%), 136 (17%) 111 (11%)

Beispiel 5:

9-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-pelargonsäure

R^1= 4-Chlorphenyl, R^2= 4-Methoxyphenyl, n = 8, R^3= H

a) 9-(4-Methoxyphenylamino)-pelargonsäuremethylester

Analog Beispiel 3a) wird die Reaktion durchgeführt mit 6,2g (0,05 mol) p-Anisidin, 5,1g (0,05 mol) Triethylamin, 12,6g (0,05 mol) 9-Brompelargonsäuremethylester und 40 ml Cyclohexan.

Ausbeute : 2,3g (15%) mit Schmelzpunkt 50-52°C (aus Ethanol)
IR (in KBr) : 3400 und 1735 cm^{-1}
MS(m/e) : 293 (29%), 262 (4%), 136 (100%)

b) 9-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-perlagonsäure-methylester

Analog Beispiel 3b) wird die Reaktion durchgeführt mit 2g (6,8 mmol) 9-(4-Methoxyphenylamino)-pelargonsäuremethylester, 0,75g (7,5 mmol) Triethylamin, 1,2g (6,8 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid und 80 ml Ether. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.
Ausbeute: 2,8g (95%) farbloses Öl

c) 9-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-pelargonsäure

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 2,8g (6,5 mmol) 9-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-pelargonsäuremethylester, 0,3g (7,8 mmol) Natriumhydroxid und 50 ml Methanol.
Reaktionszeit: 42 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C
Ausbeute: 2g (74%) farbloses Öl
IR(Film): 1732, 1710, 1640 und 1618 cm^{-1}
MS(m/e) : 417 (45%), 261 (31%), 139 (100%), 136 (17%), 111 (10%)

Beispiel 6:

11-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-undecansäure

R^1= 4-Chlorphenyl, R^2= 4-Methoxyphenyl, n = 10, R^3= H

a) 11-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-undecansäure-methylester

Analog Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit 28,7g (0,11 mol) 4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamid, 4,5g (0,18 mol) Natriumhydrid, 36,7g (0,13 mol) 11-Bromundecansäuremethylester, 100 ml Dimethylformamid und 3g (0,02 mol) Natriumjodid. Reaktionszeit: 5 Stunden, Reaktionstemperatur: 80°C
Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.
Ausbeute: 31,2g (62%) braunes Öl

b) 11-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-undecansäure

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 31,2g (68 mmol) 11-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-undecansäure-methylester, 4,4g (0,11 mol) Natriumhydroxid und 200 ml Methanol.

Reaktionszeit: 15 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C

Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel/ $CHCl_3$) gereinigt.

Ausbeute : 3,2g (11%) farbloses Öl

IR (Film) : 1730, 1711, 1642, 1620 cm^{-1}

MS(m/e) : 445 (79%), 261 (20%), 139 (100%), 136 (19%), 111 (6%)

Beispiel 7:

8-[4-Fluor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure

R^1= 4-Fluorphenyl, R^2= 4-Methoxyphenyl, n = 7, R^3= H

a) 8-[4-Fluor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäuremethylester

Analog Beispiel 3b) wird die Reaktion durchgeführt mit 5,6g (20 mmol) 8-(4-Methoxyphenylamino)-caprylsäuremethylester, 5g (50 mmol) Triethylamin, 150 ml Toluol und 4g (25 mmol) 4-Fluorbenzoylchlorid.

Reaktionszeit: 5 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C

Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 7,4g (92%) farbloses Öl

b) 8-[4-Fluor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 7,4g (18 mmol) 8-[4-Fluor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäuremethylester, 1,4g (35 mmol) Natriumhydroxid und 70 ml Methanol.

Reaktionszeit: 10 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C
Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$) gereinigt.
Ausbeute : 5,2g (73%) farbloses Öl
IR (Film): 1730, 1710, 1645, 1630 cm^{-1}
MS(m/e) : 387 (52%), 264 (14%), 245 (29%), 136 (13%), 123 (100%)

Beispiel 8:

8-[3-Trifluormethyl-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure

R^1= 3-(Trifluormethyl)-phenyl, R^2= 4-Methoxyphenyl, n = 7, R^3= H

a) 8-(4-Methoxyphenylamino)-caprylsäure

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 10g (36 mmol) 8-(4-Methoxyphenylamino)-caprylsäuremethylester, 1,43g (36 mmol) Natriumhydroxid und 200 ml Methanol.
Reaktionszeit: 24 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C.

Ausbeute : 8,3g (87%) mit Schmelzpunkt 94-95°C (aus Ether)
IR (in KBr): 3370 und 1713 cm^{-1}
MS(m/e) : 265 (29%), 136 (100%), 108 (4%)

b) 8-[3-Trifluormethyl-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure

6,1g (23 mmol) 8-(4-Methoxyphenylamino)-caprylsäure werden in 40 ml 0,2 n Natronlauge gelöst. Zu dieser Lösung wird innerhalb von 20 Minuten eine Lösung von 4,4g (23 mmol) 3-(Trifluormethyl)-benzoylfluorid in 50 ml Ether unter starkem Rühren bei 25°C zugetropft, wobei gleichzeitig durch Zutropfen von 0,2 n Natronlauge der pH-Wert der Mischung zwischen 7,2 und 8 gehalten wird. Nach Ende der Zugabe wird noch 30 Minuten stark gerührt. Anschließend wird die Mischung mit 2 n Salzsäure bis pH3 angesäuert und die Phasen werden getrennt. Die Wasserphase wird mehrmals mit Ether extrahiert,

anschließend mit Calciumhydroxid alkalisch gemacht, das ausgefallene Calciumfluorid abfiltriert und verworfen. Die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser geschüttelt, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$) gereinigt.

Ausbeute : 0,65g (6,5%) farbloses Öl
IR (Film) : 1738, 1715, 1648, 1625 cm^{-1}
MS(m/e) : 437 (45%), 295 (36%), 173 (100%), 145 (19%), 136 (18%), 125 (19%)

Beispiel 9:

8-[2,4-Dichlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure

R^1= 2,4-Dichlorphenyl, R^2= 4-Methoxyphenyl, n = 7, R^3= H

a) 8-[2,4-Dichlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäuremethylester

Analog Beispiel 1a wird die Reaktion durchgeführt mit 32,8g (0,1 mol) 2,4-Dichlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamid [hergestellt durch Acylierung von p-Anisidin mit 2,4-Dichlorbenzoylchlorid in Toluol in Gegenwart von Triethylamin, Schmelzpunkt 164°C (aus Ethanol)], 2,4g (0,1 mol) Natriumhydrid, 200 ml Dimethylformamid, 23,7g (0,1 mol) 8-Bromcaprylsäuremethylester und 6g (0,04 mol) Natriumjodid.
Reaktionszeit: 2,5 Stunden, Reaktionstemperatur: 110-120°C
Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: ca. 35g (77%) braunes Öl

b) 8-[2,4-Dichlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 35g (77 mmol) 8-[2,4-Dichlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäuremethylester, 4g (0,1 mol) Natriumhydroxid, 150 ml Methanol und 5 ml Wasser.
Reaktionszeit: 24 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C

Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel/ n-Hexan/Essigester 2/1) gereinigt.
Ausbeute : 20,5g (61%) mit Schmelzpunkt 67°C
IR (in KBr): 1735, 1712, 1652, 1625 cm^{-1}
MS(m/e) : 437 (55%), 314 (9%), 295 (51%), 173 (100%), 136 (21%), 125 (19%)

Beispiel 10:

8-[4-Chlor-N-(2,6-dimethylphenyl)-benzamido]-caprylsäure

R^1= 4-Chlorphenyl, R^2= 2,6-Dimethylphenyl, n = 7, R^3= H

a) 8-[4-Chlor-N-(2,6-dimethylphenyl)-benzamido]-caprylsäure-methylester

Analog Beispiel 1a) wird die Reaktion durchgeführt mit 11g (42 mmol) 4-Chlor-N-(2,6-dimethylphenyl)-benzamid, 1,8g (75 mmol) Natriumhydrid, 12g (50 mmol) 8-Bromcaprylsäure-methylester, 100 ml Dimethylformamid und 1,2g (8 mmol) Natriumjodid.
Reaktionszeit: 4 Stunden, Reaktionstemperatur: 110-120°C.
Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.
Ausbeute : 15,8g (90%) rotes Öl
IR (Film) : 1745 und 1645 cm^{-1}

b) 8-[4-Chlor-N-(2,6-dimethylphenyl)-benzamido]-caprylsäure

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 15,8g (38 mmol) 8-[4-Chlor-N-(2,6-dimethylphenyl)-benzamido]-caprylsäuremethylester, 2,2g (55 mmol) Natriumhydroxid, 100 ml Methanol und 5 ml Wasser.
Reaktionszeit: 20 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C
Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel/ $CHCl_3$) gereinigt.
Ausbeute : 2,2g (14%) farbloses Öl
IR (Film) : 1735, 1714, 1645, 1618 cm^{-1}
MS(m/e) : 401 (15%), 280 (18%), 259 (100%), 139 (99%), 125 (30%), 120 (17%)

ORIGINAL INSPECTED

3042482

Beispiel 11

8-[2-Chlor-N-(3-chlorphenyl)-benzamido]-caprylsäure

R^1= 2-Chlorphenyl, R^2= 3-Chlorphenyl, n = 7, R^3= H

a) 8-(3-Chlorphenylamino)-caprylsäure-methylester

Analog Beispiel 3a) wird die Reaktion durchgeführt mit 6,4g (50 mmol) 3-Chloranilin, 5g (50 mmol) Triethylamin, 13g (55 mmol) 8-Bromcaprylsäure-methylester und 40 ml Cyclohexan. Reaktionszeit: 6 Stunden, Reaktionstemperatur: 80°C

Ausbeute: 3,7g (26%) mit Schmelzpunkt 47-49°C (aus Ethanol)
IR (inKBr): 3400 und 1732 cm^{-1}
MS (m/e): 283 (19%), 252 (5%), 140 (100%), 127 (8%)

b) 8-[2-Chlor-N-(3-Chlorphenyl)-benzamido]-caprylsäure-methylester

Analog Beispiel 3b) wird die Reaktion durchgeführt mit 10g (35 mmol) 8-(3-Chlorphenylamino)-caprylsäuremethylester, 6,2g (35 mmol) 2-Chlorbenzoylchlorid, 3,9g (39 mmol) Triethylamin und 100 ml Ether.
Reaktionszeit: 24 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C
Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel/ $CHCl_3$) gereinigt.

Ausbeute: 11,4g (77%) farbloses Öl
IR (Film) : 1740 und 1660 cm^{-1}
MS (m/e): 421 (5%), 390 (3%), 348 (2%), 265 (31%), 230 (5%), 139 (100%), 111 (13%)

c) 8-[2-Chlor-N-(3-chlorphenyl)-benzamido]-caprylsäure

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 3,8g (9 mmol) 8-[2-Chlor-N-(3-chlorphenyl)-benzamido]-caprylsäure-methylester, 0,48g (12 mmol) Natriumhydroxid und 50ml Methanol.
Reaktionszeit: 24 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C
Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel/ $CHCl_3$) gereinigt.

Ausbeute: 1g (27%) farbloses Öl
IR (Film): 1710 und 1655 cm^{-1}
MS (m/e): 407 (10%), 265 (31%), 139 (100%), 111 (10%)

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 12

8-{3,4,5-Trimethoxy-N-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-benzamido}-caprylsäure

R^1= 3,4,5-Trimethoxyphenyl, R^2= 3-(Trifluormethyl)-phenyl, n = 7, R^3= H

a) 8-[3-(Trifluormethyl)-phenylamino]-caprylsäure-methylester

Analog Beispiel 3a) wird die Reaktion durchgeführt mit 16,1g (0,1 mol) 3-(Trifluormethyl)-anilin, 10,1g (0,1 mol) Triethylamin, 23,7g (0,1 mol) 8-Bromcaprylsäure-methylester und 80 ml Cyclohexan.
Reaktionszeit: 6 Stunden, Reaktionstemperatur: 80°C

Ausbeute : 8g (25%) mit Schmelzpunkt 47-48°C (aus Ethanol)
IR (in KBr): 3400 und 1740 cm^{-1}
MS(m/e): 317 (18%), 286 (5%), 174 (100%), 161 (10%), 145 (2%)

b) 8-{3,4,5-Trimethoxy-N-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-benzamido}-caprylsäure-methylester

Analog Beispiel 3b) wird die Reaktion durchgeführt mit 6,3g (20 mmol) 8-[3-(Trifluormethyl)-phenylamino]-caprylsäure-methylester, 6,9g (30 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid, 2,5g (25 mmol) Triethylamin und 150 ml Ether.
Reaktionszeit: 24 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C
Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.
Ausbeute: 8,6g (84%) farbloses Öl

c) 8-{3,4,5-Trimethoxy-N-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-benzamido}-caprylsäure

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 8,6g (16,8 mmol) 8-{3,4,5-Trimethoxy-N-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-benzamido}-caprylsäure-methylester, 0,96g (24 mmol) Natriumhydroxid und 100 ml Methanol.

3042482

Reaktionszeit: 24 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C.
Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel/ $CHCl_3$) gereinigt.

Ausbeute : o,9g (11%) farbloses Öl
IR (Film) : 1715 und 1650 cm^{-1}
MS(m/e) : 497 (12%), 355 (6%), 195 (100%), 167 (3%)

Beispiel 13:

8-[4-Chlor-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure

R^1= 4-Chlorphenyl, R^2= 4-Hydroxyphenyl, n = 7, R^3= H

a) 8-(4-Benzyloxyphenylamino)-caprylsäure-methylester

Analog Beispiel 3a) wird die Reaktion durchgeführt mit 22g (0,11 mol) 4-Benzyloxyanilin, 12,1g (0,12 mol) Triethylamin, 26,1g (0,11 mol) 8-Bromcaprylsäure-methylester und 80ml Cyclohexan.
Reaktionszeit: 6 Stunden, Reaktionstemperatur: 80°C
Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel/ $CHCl_3$) gereinigt.
Ausbeute : 8,3g (21%) mit Schmelzpunkt 61-62°C(aus Ethanol)
IR (in KBr): 3400 und 1736 cm^{-1}
MS(m/e): 355 (22%), 324 (5%), 264 (100%), 122 (11%), 108 (7%), 91 (14%), 55 (8%)

b) 8-[4-Chlor-N-(4-benzyloxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure-methylester

Analog Beispiel 3b) wird die Reaktion durchgeführt mit 5,5g (15,5 mmol) 8-(4-Benzyloxyphenylamino)-caprylsäure-methyl ester, 2,7g (15,5 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid, 1,8g (18 mmol) Triethylamin und 150 ml Ether.
Reaktionszeit: 24 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C
Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.
Ausbeute: 7,4g (95%) farbloses Öl

3042482

c) 8-[4-Chlor-N-(4-benzyloxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 7,4g (15 mmol) 8-[4-Chlor-N-(4-benzyloxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure-methylester, 1g (23 mmol) Natriumhydroxid und 200 ml Methanol.
Reaktionszeit: 48 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C
Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 6g (83%) gelbes Öl

d) 8-[4-Chlor-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure-ethylester

In eine Mischung aus 6g (12,5 mmol) 8-[4-Chlor-N-(4-benzyloxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure, 250 ml Ethanol und 1,2g Palladium-Aktivkohle-Hydrierungskatalysator (10 Gew.%Pd) wird bei 25°C und Normaldruck unter starkem Rühren Wasserstoff eingeleitet. Nach 2 Stunden und der Aufnahme von 280 ml (12,2 mmol) Wasserstoff wird die Reaktion abgebrochen. Der Katalysator wird abfiltriert, das Ethanol unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 150 ml Ether gelöst, die Etherlösung mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Ether/n-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute : 3,5g (67%) mit Schmelzpunkt 89-90°C (aus Ether/n-Hexan)
IR (in KBr): 3200, 1735 und 1610 cm^{-1}
MS(m/e) : 417 (31%), 372 (8%), 247 (32%), 139 (100%), 125 (9%), 122 (8%), 111 (9%), 105 (19%)

e) 8-[4-Chlor-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 3,5g (8,4 mmol) 8-[4-Chlor-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamido]-caprylsäureethylester, 0,7g (17,5 mmol) Natriumhydroxid und 100 ml Ethanol.
Reaktionszeit: 24 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C

Ausbeute : 1,8g (55%) mit Schmelzpunkt 138-139°C (aus Ethanol)
IR (in KBr): 3400, 1715 und 1620 cm^{-1}
MS(m/e) : 389 (28%), 355 (10%), 247 (27%), 139 (100%), 122 (25%), 111 (12%), 105 (35%).

Beispiel 14:

8-[3-Hydroxy-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure

R^1 = 3-Hydroxyphenyl, R^2= 4-Hydroxyphenyl, n = 7, R^3= H

a) 8-[3-Benzyloxy-N-(4-benzyloxyphenyl)-benzamido]-caprylsäuremethylester

Analog Beispiel 3b) wird die Reaktion durchgeführt mit 4,7g (13 mmol) 8-(4-Benzyloxyphenyl-amino)-caprylsäuremethylester, 3,3g (13 mmol) 3-Benzyloxy-benzoylchlorid, 1,5g (15 mmol) Triethylamin und 100 ml Ether.
Reaktionszeit: 24 Stunden, Reaktionstemperatur: 25°C
Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.
Ausbeute: 7g (93%) gelbliches Öl

b) 8-[3-Hydroxy-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure-methylester

In eine Mischung aus 7g (12 mmol) 8-[3-Benzyloxy-N-(4-benzyloxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure-methylester, 200 ml Methanol und 0,7g Palladium-Aktivkohle-Hydrierkatalysator (10 Gew.%Pd) wird bei 25°C und Normaldruck unter starkem Rühren Wasserstoff eingeleitet. Nach 1 Stunde und der Aufnahme von 560 ml (24 mmol) Wasserstoff wird die Reaktion abgebrochen. Der Katalysator wird abfiltriert, Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Essigester/n-Hexan) gereinigt.

Ausbeute : 2,6g (57%) mit Schmelzpunkt 132-133°C (aus Essigester/n-Hexan)
IR (in KBr): 3410, 1745 und 1580 cm^{-1}
MS(m/e) : 385 (35%), 354 (5%), 264 (8%), 242 (13%), 229 (26%), 135 (5%), 121 (100%), 93 (14%)

c) 8-[3-Hydroxy-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure

Analog Beispiel 1b) wird die Reaktion durchgeführt mit 1,3g (3,4 mmol) 8-[3-Hydroxy-N-(4-hydroxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure-methylester, 0,2g (5 mmol) Natriumhydroxid und 50 ml Methanol.
Reaktionszeit: 4 Tage, Reaktionstemperatur: 25°C
Ausbeute : 0,92 g (74%) mit Schmelzpunkt 133°C (aus Ethanol)
IR (in KBr) : 3400, 1700, 1605 und 1570 cm^{-1}
MS(m/e) : 371 (30%), 250 (8%), 242 (12%), 229 (23%), 135 (4%), 121 (100%), 93 (16%)

Beispiel 15:

8-[4-Chlor-N-(4-chlorphenyl)-benzamido]-caprylsäure-Natriumsalz

R^1= 4-Chlorphenyl, R^2= 4-Chlorphenyl, n = 7, R^3= Na

2,6g (4,9 mmol) 8-[4-Chlor-N-(4-chlorphenyl)-benzamido]-caprylsäure werden in 50 ml Methanol gelöst. Eine Lösung von 0,25g (4,6 mmol) Natriummethylat in 50 ml Methanol wird hinzugefügt und die Mischung 15 Minuten bei 25°C gerührt. Das Natriumsalz wird durch Zugabe von Ether ausgefällt, abgesaugt, getrocknet und gepulvert.

Ausbeute : 1,3g (62%)
IR (in KBr) : 1655 cm^{-1}

Beispiel 16:

8-(N-Phenyl-benzamido)-caprylsäure-Natriumsalz

R^1= Phenyl, R^2= Phenyl, n = 7, R^3= Na

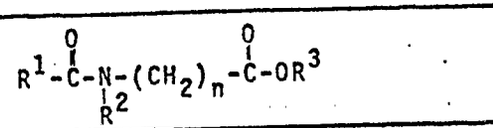
8-(N-Phenyl-benzamido)-caprylsäure wird in Ethanol gelöst und mit alkoholischer Natronlauge titriert. Die Mischung wird im Vakuum zum Trocknen eingeengt und der feste Rückstand gepulvert.
IR (in KBr): 1648 und 1568 cm^{-1}

Beispiele 17 - 28:

wurden analog dem vorstehenden Beispiel 16 ausgeführt. Die entsprechenden IR-Daten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

ORIGINAL INSPECTED

Tabelle 1: N-Benzoyl-ω-anilinoalkancarbonsäuren-Natriumsalze I (R^3 = Na) aus den entsprechenden Säuren I (R^3 = H)



I

Beispiel Nr.	R^1	R^2	n	R^3	IR-Banden (in KBr) cm^{-1}	Beispiel Nr.	R^1	R^2	n	R^3	IR-Banden (in KBr) cm^{-1}
17	CH_3-O-	CH_3O-	7	Na	1645, 1568	23	Cl- Cl	CH_3O-	7	Na	1655, 1565
18	Cl-	CH_3O-	7	Na	1642, 1568	24	Cl-	CH_3 CH_3	7	Na	1645, 1570
19	Cl-	CH_3O-	8	Na	1645, 1568	25	Cl	Cl	7	Na	1660, 1570
20	Cl-	CH_3O-	10	Na	1650, 1570	26	CH_3O CH_3O CH_3O	CF_3	7	Na	1655, 1570
21	F-	CH_3O-	7	Na	1645, 1568	27	Cl-	HO-	7	Na	3400, 1625, 1565
22	CF_3	CH_3O-	7	Na	1645, 1570	28	HO	HO-	7	Na	3400, 1620, 1580

Beispiel 29:

8-(N-Phenyl-benzamido)-caprylsäure-ethylester

R^1= Phenyl, R^2= Phenyl, n= 7, R^3= CH_2-CH_3

Zu einer Mischung aus 1g (2,9 mmol) 8-(N-Phenyl-benzamido)-caprylsäure, 20 ml Dimethylformamid und 0,48g (5,8 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden 0,33g (2,9 mmol) Ethylbromid gegeben und die Mischung 3 Tage bei 25°C gerührt. Anschließend werden 100 ml Wasser zugegeben und die Mischung mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abrotiert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel/$CHCl_3$) gereinigt.

Ausbeute : 0,33g (31%) gelbes Öl
IR (Film) : 1738 und 1645 cm^{-1}
MS(m/e) : 367 (25%), 322 (11%), 197 (42%), 105 (100%), 77 (16%)

Beispiel 30:

8-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure-isopropylester

R^1= 4-Chlorphenyl, R^2= 4-Methoxyphenyl, n = 7, R^3= CH-$(CH_3)_2$

Analog Beispiel 29 wird die Reaktion durchgeführt mit 3g (7,5 mmol) 8-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure, 50 ml Dimethylformamid, 1,26g (15 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 9,2g (75 mmol) 2-Brompropan.

Ausbeute: 0,4g (12%) farbloses Öl
IR(Film): 1730 und 1645 cm^{-1}
MS(m/e) : 445 (47%), 386 (15%), 261 (40%), 139 (100%), 125 (13%)

Beispiel 31:

8-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure-heptylester

R^1= 4-Chlorphenyl, R^2= 4-Methoxyphenyl, n = 7, R^3=$(CH_2)_6$-CH_3

Analog Beispiel 29 wird die Reaktion durchgeführt mit 3g (7,5 mmol) 8-[4-Chlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure, 50 ml Dimethylformamid, 1,26g (15 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 13,4g (75 mmol) 1-Bromheptan.

Ausbeute : o,8g (22%) farbloses Öl
IR (Film) : 1737 und 1647 cm^{-1}
MS(m/e) : 501 (83%), 386 (11%), 261 (43%), 139 (100%), 125 (12%)

Beispiel 32:

8-[2,4-Dichlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure-benzylester

R^1= 2,4-Dichlorphenyl, R^2= 4-Methoxyphenyl, n = 7, R^3= Benzyl

Analog Beispiel 29 wird die Reaktion durchgeführt mit 2g (4,6 mmol) 8-[2,4-Dichlor-N-(4-methoxyphenyl)-benzamido]-caprylsäure, 40 ml Dimethylformamid, 0,77g (9 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 7,8g (46 mmol) Benzylbromid.

Ausbeute : 0,9g (37%) farbloses Öl
IR (Film) : 1740 und 1655 cm^{-1}
MS(m/e) : 527 (63%), 420 (9%), 295 (54%), 173 (100%), 136 (15%), 91 (72%)

Die nachstehenden Beispiele betreffen Mischungen von Verbindungen der Formel I mit in der Pharmazie üblichen Träger- oder Hilfsstoffen, welche als Arzneimittel verwendet werden können.

Beispiel 33: Tabletten

Ein Gemisch, bestehend aus 50g des Natriumsalzes der 8-[4-Chlor-N-(4-chlorphenyl)-benzamido]-caprylsäure, 50g Lactose, 16g Maisstärke, 2g Cellulosepulver und 2g Magnesiumstearat, wird in üblicher Weise zu Tabletten gepreßt, derart, daß jede Tablette 250 mg des Wirkstoffes enthält.

Beispiel 34: Dragees

Analog dem vorausgegangenen Beispiel werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug, bestehend aus Zucker, Maisstärke, Talk und Tragant überzogen werden.

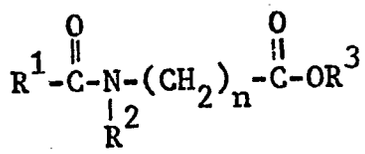
Beispiel 35: Ampullen

Man löst 100g des Natriumsalzes der 8-[4-Chlor-N-(4-chlorphenyl)-benzamido]-caprylsäure in einem Gemisch aus 9,5 l zweifach destilliertem Wasser und 0,5 l Ethylenglykol, filtriert steril und füllt unter sterilen Bedingungen je 10 ml der erhaltenen Lösung in Ampullen, welche anschließend abgeschmolzen werden.

Analog sind Tabletten, Dragees und Ampullen erhältlich, die einen oder mehrere Wirkstoffe der Formel I mit oder ohne Zusatz eines Antikoagulans enthalten.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue N-Benzoyl-ω-anilino-alkancarbonsäuren, ihre Ester und Salze der allgemeinen Formel



$$R^1-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-\underset{\underset{\displaystyle R^2}{|}}{N}-(CH_2)_n-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OR^3 \qquad \text{I}$$

mit thrombozytenaggregationshemmender Wirksamkeit, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese als Wirkstoff enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen.