



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 36 331 T2** 2007.05.31

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 999 209 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 36 331.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP98/02585**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 924 585.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/057935**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.06.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **23.12.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.05.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.05.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 215/14** (2006.01)

C07D 263/38 (2006.01)

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 277/24 (2006.01)

C07D 277/28 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

C07D 215/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

17645897 17.06.1997 JP

(73) Patentinhaber:

Kaken Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**ICHIKAWA, Yoshihiro Shizuoka Factory,
Fujieda-shi Shizuoka 426-8646, JP; NISHIDA,
Central Research Institute, Tokiko, Minami
kawara-cho, Kyoto 426-8646, JP; NAKANO,
Central Research Institute, Jun, kawara-cho
Kyoto-shi Kyoto 607-8042, JP; WATANUKI, Ltd.,
Mitsuru Kaken Pharmaceutical Co., Bunkyo-ku
Tokyo 113-8650, JP; SUDA, Central Research
Institute, Masahiro, kawara-cho Kyoto 607-8042,
JP; NAKAMURA, Central Research Institute,
Tsutomu, kawara-cho Kyoto-shi Kyoto 607-8042,
JP**

(54) Bezeichnung: **2-SULFAMOYLBENZONESÄURE-DERIVATE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET:

Die vorliegende Erfindung betrifft neue

[0001] 2-Sulfamoylbenzoesäurederivate, die eine antagonistische Wirkung sowohl auf den Leukotrien D₄ (nachstehend einfach als LTD₄ bezeichnet)-Rezeptor als auch den Thromboxan A₂ (nachstehend einfach als TXA₂ bezeichnet)-Rezeptor haben, Zwischenstufen für ihre Synthese und ihre Salze und Arzneimittel, die diese enthalten.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG:

[0002] Zur Behandlung von allergischen Erkrankungen, einschliesslich Bronchialasthma, werden antiallergische Mittel, wie z.B. Histamin-Rezeptor-Antagonisten und Mittel zur Unterdrückung der Mediatorausschüttung für Mastzellen und Steroidarzneimittel, verwendet, und für Bronchialasthma wurden ebenfalls Bronchodilatoren, wie Xanthinderivate, und Stimulatoren für den β -sympathetischen Nerven-Rezeptor verwendet.

[0003] In den letzten Jahren wurden allergische Erkrankungen durch ihre pathologischen Profile als allergische Entzündungen erkannt und es wurde gefunden, dass diese mit verschiedenen Entzündungszellen und Mediatoren in Verbindung stehen. Zum Beispiel ist Bronchialasthma durch eine erhöhte Empfindlichkeit der Atemwege für verschiedene Reize gekennzeichnet und wird so definiert, dass es eine reversible Verengung der Atemwege, Schleimhautödeme der Atemwege, starke Schleimabsonderung und Eindringen von Entzündungszellen in die Wände der Atemwege mit sich bringt.

[0004] Ferner wird in bezug auf die verwandten Mediatoren vorgeschlagen, dass LTD₄ nicht nur eine starke bronchokonstriktorische Wirkung aufweist, sondern auch die Durchlässigkeit der Gefässe der Atemwege und Schleimabsonderung steigert, und dass TXA₂ nicht nur eine starke bronchokonstriktorische Wirkung hat, sondern auch die Empfindlichkeit der Atemwege kontrolliert.

[0005] Mit den oben erwähnten Fortschritten in der Forschung zur Behandlung von allergischen Erkrankungen wurden LTD₄-Rezeptor-Antagonisten, TXA₂-Syntheseinhibitoren und TXA₂-Rezeptor-Antagonisten verkauft und haben sich als wirksamer als konventionelle Antiallergiemittel erwiesen.

[0006] Da jedoch die Entwicklung von allergischen Erkrankungen, dargestellt durch Bronchialasthma, pathologisch gesehen wie oben erwähnt verschiedene Mediatoren gleichzeitig einbezieht, hat der Antagonismus gegen einen Rezeptor für einen einzigen Mediator oder die Hemmung der Synthese eines einzigen Mediators seine Grenzen hinsichtlich der Wirksamkeit, und die Entwicklung von neuen vielversprechenden Antiallergiemitteln, die grössere therapeutische Wirkungen durch Hemmung von sowohl LTD₄ als auch TXA₂ zeigen, die bedeutende pathologische Mediatoren bei Allergie sind, ist erforderlich.

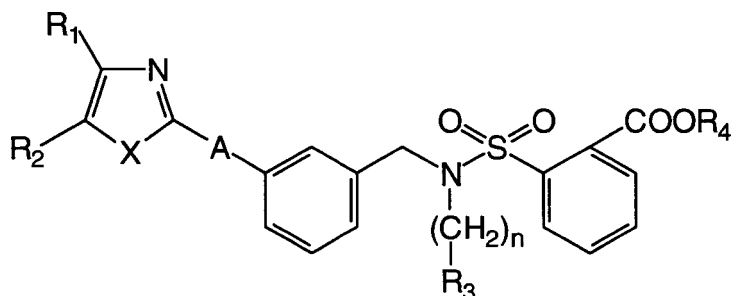
[0007] Verbindungen, die antagonistische Wirkungen auf die Rezeptoren für beide der zwei Mediatoren, LTD₄ und TXA₂, aufweisen, werden in JP-A-3-258759, JP-A-4-154757, JP-A-4-154766, JP-A-5-262736, JP-A-5-279336, JP-A-6-41051 und WO 96/11916 offenbart. Diese Verbindungen sind strukturell verschieden von den erfindungsgemässen Verbindungen und es wird nicht erwartet, dass sie ausreichende therapeutische Wirkungen als antiallergische Mittel im Hinblick auf die Intensitäten ihrer antagonistischen Wirkungen auf die Rezeptoren für den bedeutenden bronchokonstriktorischen Mediator LTD₄ und die Verhältnisse ihrer antagonistischen Aktivitäten gegen die zwei Mediatoren LTD₄ und TXA₂ aufweisen.

[0008] Die vorliegende Erfindung wurde im Hinblick auf die derzeitige Situation in der Behandlung von allergischen Erkrankungen und der Forschung zu ihrer Behandlung mit dem Ziel bewerkstelligt, neue Verbindungen bereitzustellen, die starke antagonistische Wirkungen auf die Rezeptoren für LTD₄ und TXA₂ zeigen, die die zwei wichtigen Mediatoren in der Entwicklung von allergischen Erkrankungen sind, und von denen deshalb erwartet wird, dass sie ausgezeichnete therapeutische Wirkungen haben, sowie die diese als Wirkstoffe enthaltende Pharmazeutika bereitzustellen.

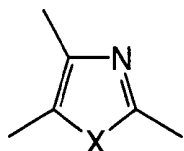
OFFENBARUNG DER ERFINDUNG:

[0009] Zu den oben erwähnten Bemühungen in der Behandlung von allergischen Erkrankungen und der Erforschung ihrer Behandlung haben die Erfinder umfangreich Forschung betrieben, um das oben erwähnte Ziel

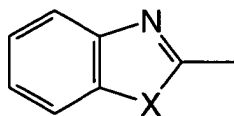
zu erreichen, und sie haben dabei als Ergebnis festgestellt, dass die erfindungsgemässen 2-Sulfamoylbenzoesäurederivate antagonistische Wirkungen auf die Rezeptoren für die zwei Mediatoren LTD₄ und TXA₂ haben, die eine wichtige Rolle in der Entwicklung von allergischen Erkrankungen spielen, und bessere therapeutische Wirkungen als die oben erwähnten Rezeptor-Antagonisten gegen einen einzigen Mediator und die Hemmstoffe gegen die Synthese eines einzelnen Mediators haben. Die Erfinder haben die vorliegende Erfindung auf Basis dieses Befunds bewerkstelligt. Und zwar stellt die vorliegende Erfindung 2-Sulfamoylbenzoesäurederivate der allgemeinen Formel (I) bereit:



(worin R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₃₋₈-Cycloalkylgruppen, optional substituierte C₁₋₆-Alkylgruppen oder optional substituierte Arylgruppen sind oder zusammen mit dem Ring

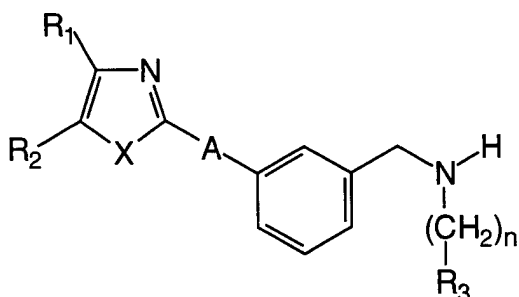


einen kondensierten Ring bilden, dargestellt durch die Formel

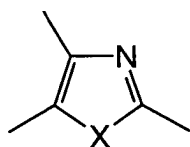


der mit einer optional substituierten C₁₋₆-Alkylgruppe, einer Aminogruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Hydroxylgruppe, einem Halogenatom oder einer C₁₋₅-Alkoxygruppe substituiert sein kann, X ein Sauerstoffatom, ein Stickstoffatom, ein Schwefelatom oder -CH=CH- ist, R₃ eine optional substituierte Phenylsulfonylaminogruppe, eine optional substituierte Phenylsulfonylgruppe oder eine optional substituierte Phenylsulfoxidgruppe ist, R₄ ein Wasserstoffatom oder ein Esterrest ist, n eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist, A -O-B-, -B-O-, -S-B-, -B-S- oder -B- ist, und B eine C₁₋₆-Alkylengruppe oder eine C₂₋₅-Alkenylengruppe ist, unter der Massgabe, dass die Fälle, in denen R₁ eine C₁₋₆-Alkylgruppe, eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe oder eine Phenylgruppe ist, R₂ ein Wasserstoffatom ist, A eine Vinylengruppe ist und X ein Schwefelatom ist, ausgeschlossen sind) oder ein Salz, Hydrat oder Solvat davon.

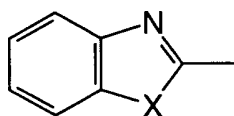
[0010] Die vorliegende Erfindung stellt ferner als nützliche Zwischenprodukte für ihre Synthese Benzylamin-derivate der allgemeinen Formel (II) bereit:



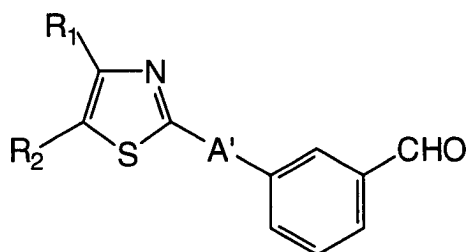
(worin R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₃₋₈-Cycloalkylgruppen, optional substituierte C₁₋₆-Alkylgruppen oder optional substituierte Arylgruppen sind oder zusammen mit dem Ring



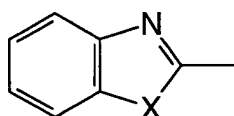
einen kondensierten Ring bilden, dargestellt durch die Formel



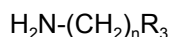
der mit einer optional substituierten C_{1-6} -Alkylgruppe, einer Aminogruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Hydroxylgruppe, einem Halogenatom oder einer C_{1-5} -Alkoxygruppe substituiert sein kann, X ein Sauerstoffatom, ein Stickstoffatom, ein Schwefelatom oder $-CH=CH-$ ist, R_3 eine optional substituierte Phenylsulfonylaminogruppe, eine optional substituierte Phenylsulfonylgruppe oder eine optional substituierte Phenylsulfoxidgruppe ist, n eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist, A $-O-B-$, $-B-O-$, $-S-B-$, $-B-S-$ oder $-B-$ ist, und B eine C_{1-6} -Alkylengruppe oder eine C_{2-5} -Alkenylengruppe ist, unter der Massgabe, dass die Fälle, in denen R_1 eine C_{1-6} -Alkylgruppe, eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe oder eine Phenylgruppe ist, R_2 ein Wasserstoffatom ist, A eine Vinylengruppe ist und X ein Schwefelatom ist, ausgeschlossen sind) oder Salze davon; Benzaldehydderivate der allgemeinen Formel (IIIa):



(worin R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C_{3-8} -Cycloalkylgruppen, optional substituierte C_{1-6} -Alkylgruppen oder optional substituierte Arylgruppen sind oder zusammen mit dem Ring einen kondensierten Ring bilden, dargestellt durch die Formel II) der mit einer optional substituierten C_{1-6} -Alkylgruppe, einer Aminogruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Hydroxylgruppe, einem Halogenatom oder einer C_{1-5} -Alkoxygruppe substituiert sein kann, A' $-B'-O-$ oder $-B'-$ ist, und B' eine C_{1-6} -Alkylengruppe ist) oder Salze davon; Benzonitrilderivate der allgemeinen Formel (IV): (worin R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C_{3-8} -Cycloalkylgruppen, optional substituierte C_{1-6} -Alkylgruppen oder optional substituierte Arylgruppen sind oder zusammen mit dem Ring einen kondensierten Ring bilden, dargestellt durch die Formel



der mit einer optional substituierten C_{1-6} -Alkylgruppe, einer Aminogruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Hydroxylgruppe, einem Halogenatom oder einer C_{1-5} -Alkoxygruppe substituiert sein kann, und X ein Sauerstoffatom, ein Stickstoffatom, ein Schwefelatom oder $-CH=CH-$ ist) oder Salze davon, und die Verwendung von Aminderivaten der allgemeinen Formel (V)



(worin n eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist, und R_3 eine optional substituierte Phenylsulfonylaminogruppe, eine optional substituierte Phenylsulfonylgruppe oder eine optional substituierte Phenylsulfoxidgruppe ist) oder von Salzen davon zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I). Ferner stellt die vorliegende Erfindung ein pharmazeutisches Antiallergiemittel und Leukotrien und Thromboxan A_2 -antagonistisches Mittel zur Verfügung, das ein 2-Sulfamoylbenzoesäurederivat der allgemeinen Formel (I) oder ein Salz, ein Hydrat oder ein Solvat davon als Wirkstoff enthält.

[0011] In den oben erwähnten allgemeinen Formeln (I), (II), (IIIa), (IV) und (V) ist eine " C_{3-8} -Cycloalkylgruppe" eine Cyclopropylgruppe, eine Cyclobutylgruppe, eine Cyclopentylgruppe, eine Cyclohexylgruppe, eine Cycloheptylgruppe oder eine Cyclooctylgruppe, vorzugsweise eine Cyclopropylgruppe oder eine Cyclobutylgruppe.

[0012] Eine "C₁₋₆-Alkylgruppe" ist eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, wie eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Propylgruppe, eine Isopropylgruppe, eine n-Butylgruppe, eine Isobutylgruppe, eine tert-Butylgruppe, eine n-Pentylgruppe oder eine n-Hexylgruppe, vorzugsweise eine Isopropylgruppe oder eine tert-Butylgruppe.

[0013] Eine "optional substituierte Arylgruppe" ist eine carbocyclische Arylgruppe, wie eine Phenylgruppe oder eine Naphthylgruppe, die als Substituenten ein Halogenatom, wie ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom oder ein Iodatom, eine C₁₋₆-Alkylgruppe, wie eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe, oder eine C₁₋₅-Alkoxygruppe, wie eine Methoxygruppe oder eine Ethoxygruppe, vorzugsweise ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe, aufweisen kann.

[0014] Ein "Halogenatom" ist ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom oder ein Iodatom.

[0015] Eine "C₁₋₅-Alkoxygruppe" ist eine Methoxygruppe, eine Ethoxygruppe, eine n-Propoxygruppe, eine n-Butoxygruppe, eine Isobutoxygruppe, eine tert-Butoxygruppe oder eine n-Pentoxygruppe, vorzugsweise eine Methoxygruppe oder eine Ethoxygruppe.

[0016] Eine "optional substituierte Phenylsulfonylaminogruppe", eine "optional substituierte Phenylsulfonylgruppe" und eine "optional substituierte Phenylsulfoxidgruppe" kann als Substituenten ein Halogenatom, wie ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom oder ein Iodatom, eine C₁₋₆-Alkylgruppe, wie eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe, oder eine C₁₋₅-Alkoxygruppe, wie eine Methoxygruppe oder eine Ethoxygruppe, vorzugsweise ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom, eine Methylgruppe oder eine Methoxygruppe, in der ortho-Position, meta-Position oder para-Position, vorzugsweise in der para-Position, aufweisen.

[0017] Ein "Esterrest" ist ein Esterrest, wie eine C₁₋₆-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Phenethylgruppe oder eine 1-Naphthylgruppe, oder eine Estergruppe, die in vivo metabolisch hydrolysierbar ist, wie eine Niederalkanoyloxyniederalkylgruppe, wie eine Acetyloxymethylgruppe, eine Niederalkenoylniederalkylgruppe, wie eine Vinylcarbonylmethylgruppe, eine Cycloalkylcarbonyloxyniederalkylgruppe, wie eine Cyclopropylcarbonyloxymethylgruppe, eine Niederalkenoyloxyniederalkylgruppe, wie eine Vinylcarbonyloxymethylgruppe, eine Niederalkoxyniederalkylgruppe, wie eine Methoxymethylgruppe, eine Niederalkoxyniederalkoxyniederalkylgruppe, wie eine Methoxymethoxymethylgruppe, eine Niederalkoxycarbonyloxyniederalkylgruppe, wie eine Methoxycarbonyloxymethylmethylgruppe, eine Benzoyloxyniederalkylgruppe, wie eine Benzoyloxymethylgruppe, eine 2-Oxotetrahydrofuran-5-yl-Gruppe oder eine 2-Oxo-5-(niederalkyl)-1,3-dioxolen-4-ylmethyl-Gruppe. Hierbei bedeutet "Nieder" eine lineare oder verzweigte Kohlenstoffkette mit einer Kohlenstoffzahl von 1 bis 6.

[0018] Eine "C₁₋₆-Alkylengruppe" ist eine lineare oder verzweigte Alkylengruppe, wie eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe, eine Methylmethylengruppe, eine Trimethylengruppe, eine Propylengruppe, eine Dimethylmethylengruppe, eine Tetramethylengruppe, eine 1-Methyltrimethylengruppe, eine 2-Methyltrimethylengruppe, eine 3-Methyltrimethylengruppe, eine 1-Ethylethylengruppe, eine 2-Ethylethylengruppe, eine 2,2-Dimethylethylengruppe, 1,1-Dimethylethylen, eine Ethylmethylmethylengruppe, eine Pentamethylengruppe, 1-Methyltetramethylen, 2-Methyltetramethylen, eine 3-Methyltetramethylengruppe, eine 4-Methyltetramethylengruppe, eine 1,1-Dimethyltrimethylengruppe, eine 2,2-Dimethyltrimethylengruppe, eine 3,3-Dimethyltrimethylengruppe, eine 1,3-Dimethyltrimethylengruppe, eine 2,3-Dimethyltrimethylengruppe, 1,2-Dimethyltrimethylen, eine 1,1,2-Trimethylethylengruppe, eine Diethylmethylengruppe, eine Hexamethylengruppe, eine 1-Methylpentamethylengruppe, eine 1,1-Dimethyltetramethylengruppe oder eine 2,2-Dimethyltetramethylengruppe, vorzugsweise eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe, eine Propylengruppe, eine Methylmethylengruppe oder eine Dimethylmethylengruppe.

[0019] Eine "C₂₋₅-Alkenylengruppe" ist eine Vinylengruppe, eine Propenylengruppe oder eine Butenylengruppe, vorzugsweise eine Vinylengruppe.

[0020] Die vorliegende Erfindung umfasst Racemate, Diastereomere und alle optischen Isomere der erfindungsgemässen Verbindungen der Formeln (I), (II), (IIIa) und (IV) mit einem oder mehreren asymmetrischen Kohlenstoffatom(en). Des weiteren umfasst die vorliegende Erfindung auch alle geometrischen Isomere der erfindungsgemässen Verbindungen, einschliesslich der (E)-Formen, (Z)-Formen und Mischungen davon.

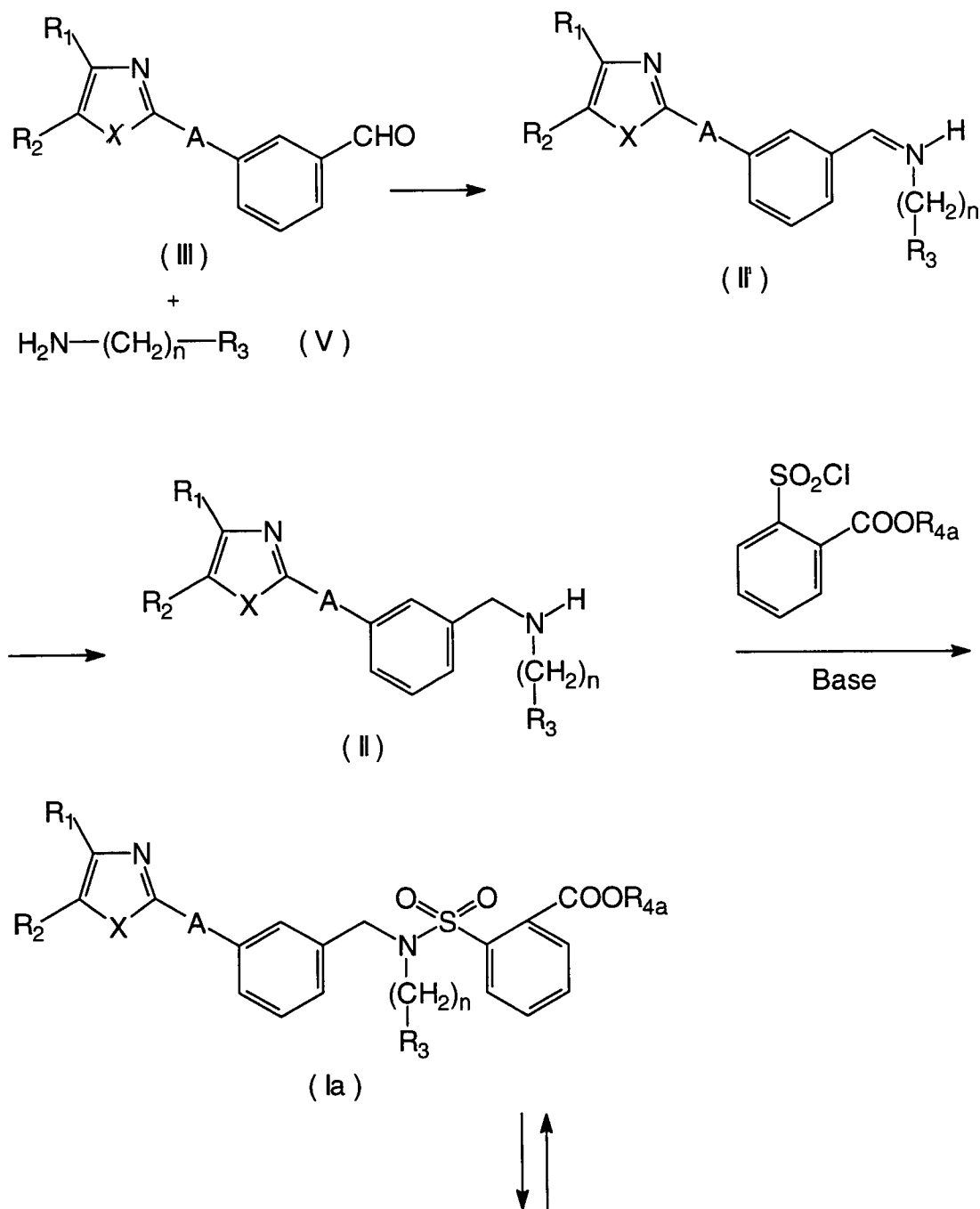
[0021] Ausserdem betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel (V) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I).

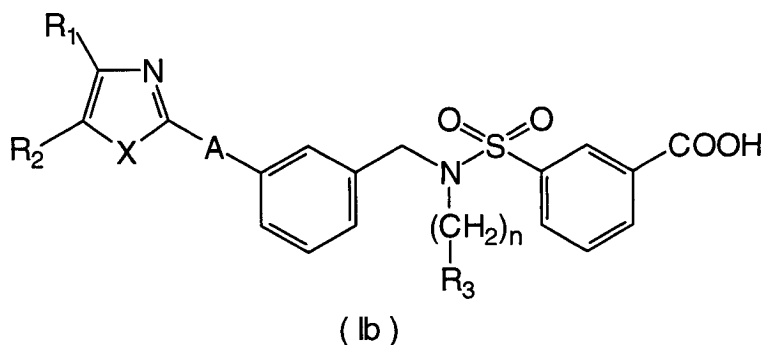
[0022] Als Salze der erfindungsgemässen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (IIIa) und (IV) und der Verbindungen der Formel (V) können anorganische Salze, wie Hydrohalogenide, Hydrofluoride, Hydrochloride, Hydrobromide und Hydroiodide, Nitrate, Perchlorate, Sulfate, Phosphate und Carbonate, Niederalkylsulfonate, wie Methansulfonate, Trifluormethansulfonate und Ethansulfonate, Arylsulfonate, wie Benzolsulfonate und p-Toluolsulfonate, Carboxylate, wie Acetate, Fumarate, Succinate, Citrate, Tartrate, Oxalate und Maleate, Aminosäuresalze, wie Glycinsalze, Alaninsalze, Glutamate und Aspartate, und Alkalimetallsalze, wie Natriumsalze und Kaliumsalze, erwähnt werden. Als Solvate können Solvate mit Aceton, 2-Butanol, 2-Propanol, Ethanol, Ethylacetat, Tetrahydrofuran und Diethylether erwähnt werden.

[0023] Die erfindungsgemässen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (IIIa) und (IV) und die Verbindungen der Formel (V) können durch die nachstehend beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

VERFAHREN (A):

[0024] Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (II):





(worin R_1 , R_2 , X , R_3 , n und A die gleichen sind wie oben definiert, und R_{4a} ein Esterrest ist).

[0025] Der erste Schritt ist eine konventionelle reduktive Aminierung eines Aldehyds der allgemeinen Formel (III) mit einem Amin der allgemeinen Formel (V) und führt zu einem Benzylaminderivat der allgemeinen Formel (II).

[0026] Dieser Schritt wird gewöhnlich durch die in situ-Bildung eines intermediären Imins der allgemeinen Formel (II') aus dem Aldehyd der allgemeinen Formel (III) und dem Amin der allgemeinen Formel (V) bewerkstelligt, gefolgt von der Reduktion mit einem geeigneten Reduktionsmittel. Zur Bildung des intermediären Imins wird vorzugsweise Methanol, Ethanol, Isopropanol, Benzol oder Toluol als Reaktionslösungsmittel verwendet, obwohl es keine besondere Beschränkung gibt, ausser wenn die Reaktion beträchtlich gehemmt wird. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise 20 bis 140°C und die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 1 bis 24 Stunden. Zur Reduktion des intermediären Imins ist z.B. Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel bevorzugt, obwohl ohne besondere Beschränkung jedes gewöhnliche Reduktionsmittel, das eine Iminogruppe zu einer Aminogruppe reduzieren kann, verwendet werden kann. Hinsichtlich der Mengen der entsprechenden Reaktanden wird die Verbindung der allgemeinen Formel (V) vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 5 Äquivalenten, bezogen auf die Verbindung der allgemeinen Formel (III), verwendet, und das Reduktionsmittel wird vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 5 Äquivalenten, bezogen auf die Verbindung der allgemeinen Formel (III), verwendet. Das Reaktionslösungsmittel ist vorzugsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol, obwohl es keine besondere Beschränkung gibt, sofern die Reaktion nicht beträchtlich gehemmt ist. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise 0 bis 70°C, und die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 30 Minuten bis 12 Stunden.

[0027] Der zweite Schritt ist eine herkömmliche Sulfonamidierung des Benzylaminderivats (II), das im ersten Schritt erhalten wird, mit einem 2-Chlorsulfonylbenzoesäureester in Gegenwart einer Base, und liefert ein 2-Sulfamoylbenzoesäurederivat (Ia), das einen Esterrest als R_4 in der allgemeinen Formel (I) hat. Die Base kann entweder ein aliphatisches Amin oder ein aromatisches Amin, vorzugsweise Triethylamin oder Pyridin, sein. Hinsichtlich der Mengen der entsprechenden Reaktanden wird der 2-Chlorsulfonylbenzoesäureester vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 3 Äquivalenten, bezogen auf das Benzylaminderivat (II), verwendet, und die Base wird vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 5 Äquivalenten, bezogen auf das Benzylaminderivat (II), verwendet. Das Reaktionslösungsmittel ist vorzugsweise Chloroform, Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder 1,1,2,2-Tetrachlorethan, obwohl es keine besondere Beschränkung gibt, ausser wenn die Reaktion beträchtlich gehemmt wird. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise 0 bis 100°C, und die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 30 Minuten bis 12 Stunden.

[0028] Der dritte Schritt ist eine herkömmliche Hydrolyse der Verbindung der allgemeinen Formel (Ia), die im zweiten Schritt erhalten wird und liefert eine Verbindung der vorliegenden Erfindung, die durch die allgemeine Formel (Ib) dargestellt ist, worin R_4 ein Wasserstoffatom ist. Für diese Reaktion kann eine herkömmliche Hydrolyse in Gegenwart einer Base eingesetzt werden. Die Base ist vorzugsweise ein Metallhydroxid oder Metallcarbonat, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat. Hinsichtlich der Mengen der entsprechenden Reaktanden wird die Base vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 50 Äquivalenten, bezogen auf die Esterverbindung (Ia), verwendet. Das Reaktionslösungsmittel ist vorzugsweise Wasser, Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder eine Mischung davon, obwohl es keine besondere Beschränkung gibt, ausser wenn die Reaktion beträchtlich gehemmt wird. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise 0 bis 100°C und die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 30 Minuten bis 24 Stunden.

[0029] Die erfindungsgemässe Verbindung (Ia) ist ebenfalls erhältlich durch Veresterung einer erfindungsgemässen Verbindung (Ib), die die Umwandlung der erfindungsgemässen Verbindung (Ib) in ein Säurehalogenid mit einem Halogenierungsmittel, wie Thionylchlorid, Oxalylchlorid oder Thionylbromid, umfasst, gefolgt von der

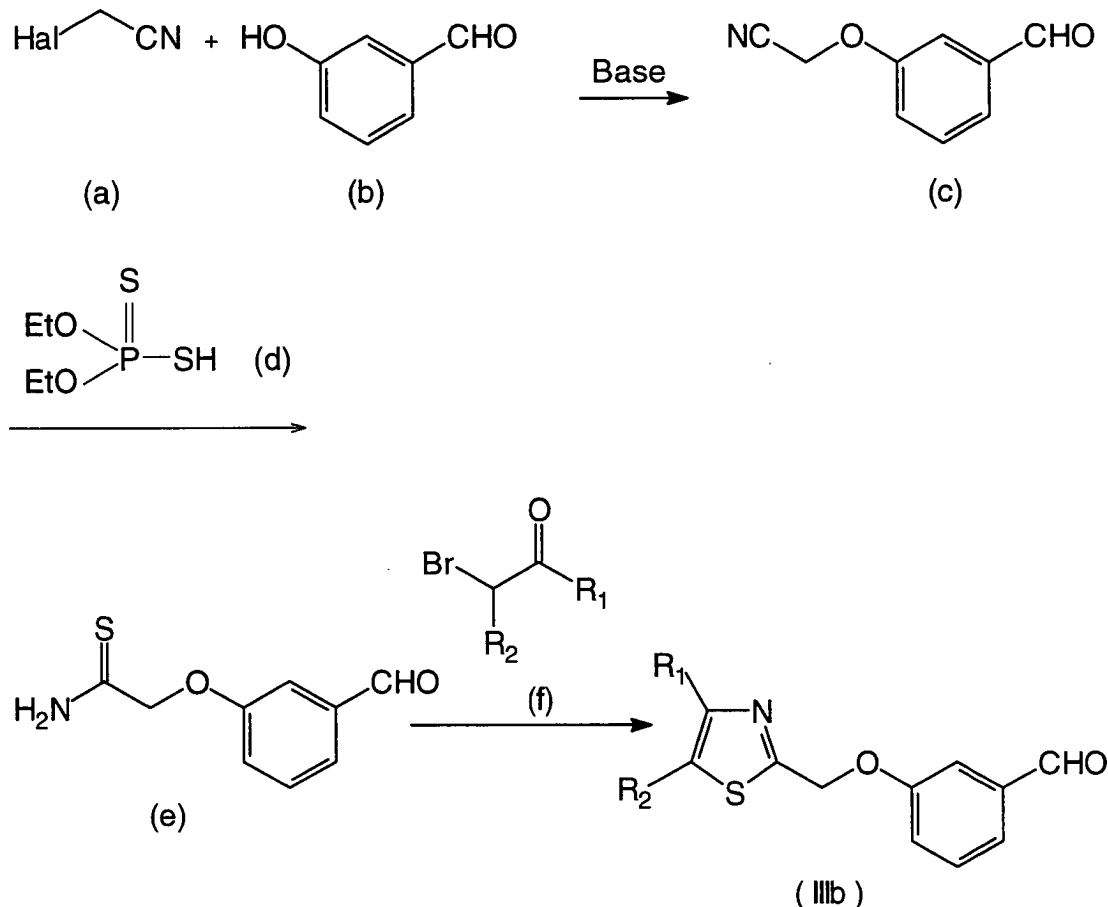
Behandlung mit einem Alkohol in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base. Zur Bildung des Säurehalogenids ist Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan oder Toluol als Reaktionslösungsmittel bevorzugt, obwohl es keine besondere Beschränkung gibt, ausser wenn die Reaktion beträchtlich gehemmt wird. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise 0 bis 100°C, und die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 1 bis 12 Stunden.

[0030] Die zur Veresterung verwendete Base kann entweder ein aliphatisches Amin oder ein aromatisches Amin, vorzugsweise Triethylamin oder Pyridin, sein. Hinsichtlich der Mengen der jeweiligen Reaktanden wird der Alkohol vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 10 Äquivalenten, bezogen auf das Säurehalogenid, verwendet, und die Base wird vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 5 Äquivalenten, bezogen auf das Säurehalogenid, verwendet. Das Reaktionslösungsmittel kann Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, Toluol oder der für die Veresterung verwendete Alkohol sein, obwohl es keine besondere Beschränkung gibt, ausser wenn die Reaktion beträchtlich gehemmt wird. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise 0 bis 80°C, und die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 30 Minuten bis 12 Stunden.

[0031] Eine erfindungsgemässe Verbindung (Ia) ist auch aus einer erfindungsgemässen Verbindung (Ib) durch Reaktion mit einem Alkohol erhältlich, indem ein Kondensationsmittel, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimid oder 1,1'-Carbonyldiimidazol, verwendet wird. Das Kondensationsmittel wird vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 2 Äquivalenten, bezogen auf die erfindungsgemässe Verbindung (Ib), verwendet. Das Reaktionslösungsmittel ist vorzugsweise N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dichlormethan, Chloroform oder 1,2-Dichlorethan, obwohl es keine besondere Beschränkung gibt, ausser wenn die Reaktion beträchtlich gehemmt wird. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise 0 bis 70°C, und die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 1 bis 48 Stunden. Im Fall mancher Reaktionslösungsmitteltypen kann zuvor mehr als ein Äquivalent von N,N-Hydroxysuccinimid oder N-Hydroxybenzotriazol zugegeben werden, so dass die Reaktion sanft abläuft.

Verfahren (B):

[0032] Verfahren zur Herstellung der Verbindungen (IIIb) der allgemeinen Formel (III), worin X ein Schwefelatom und A -CH₂O- ist:



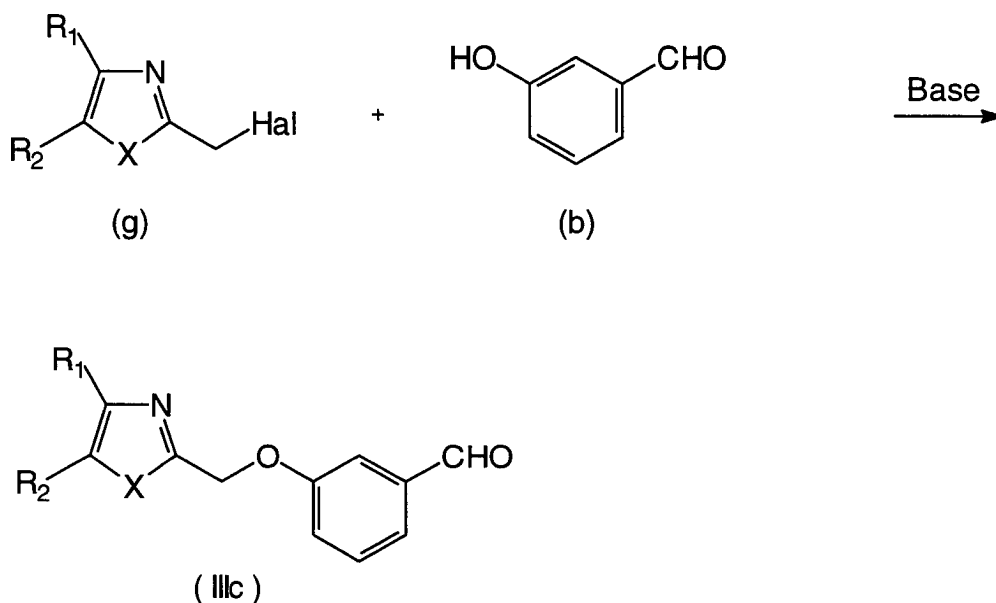
(worin R₁ und R₂ die gleichen sind wie oben definiert, ausser dass sie keinen kondensierten Ring bilden, und

Hal ein Bromatom oder ein Chloratom ist).

[0033] Zunächst reagiert eine Verbindung der Formel (a) mit einer Verbindung (b) in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung (c). Die für die Reaktion verwendete Base ist vorzugsweise ein Metallcarbonat, wie Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat, oder ein Metallhydrid, wie Natriumhydrid und Kaliumhydrid. Als Reaktionslösungsmittel kann N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Aceton genannt werden, obwohl es keine besondere Beschränkung gibt, ausser wenn die Reaktion beträchtlich gehemmt wird. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise 0 bis 100°C und die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 30 Minuten bis 8 Stunden. Dann reagiert die resultierende Verbindung (c) mit O,O-Diethyldithiophosphat (d), wobei man eine Verbindung (e) erhält. Für die Reaktion wird O,O-Diethyldithiophosphat vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 5 Äquivalenten, bezogen auf die Verbindung (c), verwendet. Das Reaktionslösungsmittel ist vorzugsweise Wasser oder eine Lösungsmittelmischung aus einem organischen Lösungsmittel und Wasser, obwohl es keine besondere Beschränkung gibt, ausser wenn die Reaktion beträchtlich gehemmt wird, und als organisches Lösungsmittel wird Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder Aceton bevorzugt. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise 25 bis 100°C und die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 30 Minuten bis 8 Stunden. Die resultierende Verbindung (e) reagiert mit einem Bromketon der Formel (f), um eine Verbindung der allgemeinen Formel (IIb) zu ergeben. Hinsichtlich der Mengen der jeweiligen Reaktanden wird das Bromketon der Formel (f) vorzugsweise in eine Menge von 1 bis 2 Äquivalenten, bezogen auf die Verbindung (e), verwendet. Das Reaktionslösungsmittel ist vorzugsweise ein niedriger Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, obwohl es keine besondere Beschränkung gibt, ausser wenn die Reaktion beträchtlich gehemmt wird. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise 25 bis 100°C und die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 30 Minuten bis 24 Stunden.

Verfahren (C):

[0034] Verfahren zur Herstellung der Verbindung (IIIc) der allgemeinen Formel (III), worin A -CH₂O- ist:

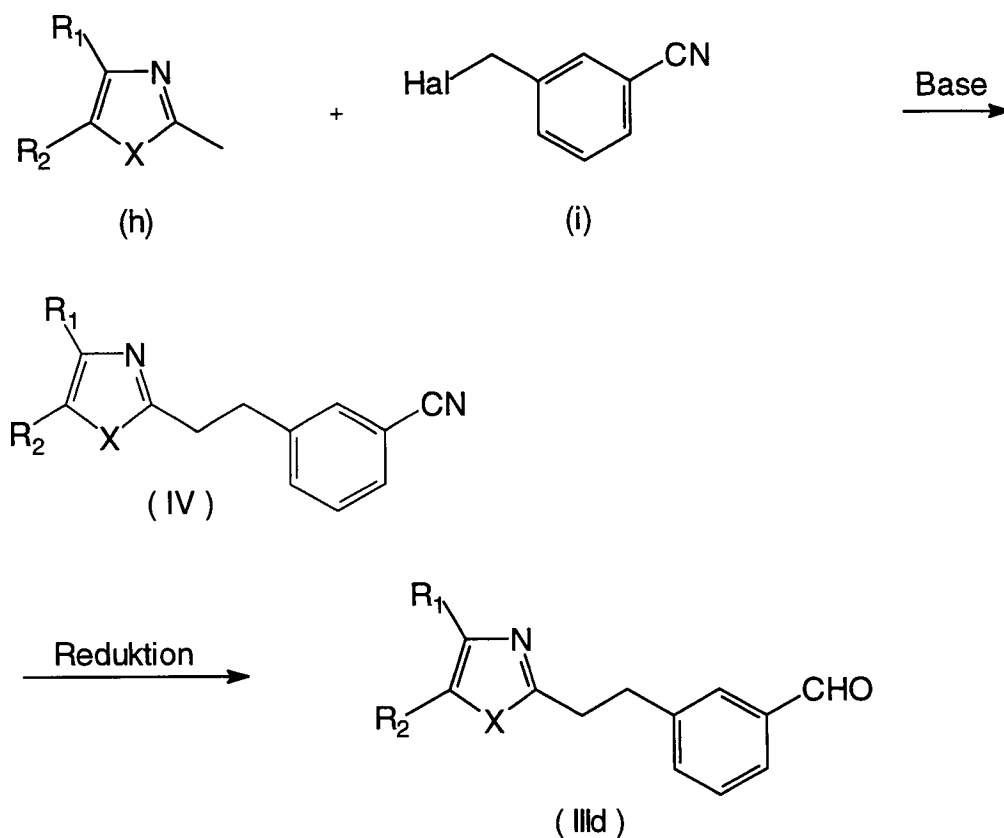


(worin R₁, R₂, X und Hal die gleichen sind wie oben definiert).

[0035] Eine Verbindung der Formel (g) und eine Verbindung (b) werden in Gegenwart einer Base alkyliert, wobei sich eine Verbindung der allgemeinen Formel (IIIc) bildet. Als Base, die für die Reaktion verwendet wird, wird vorzugsweise ein Metallcarbonat, wie Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat, oder ein Metallhydroxid, wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, verwendet, und die Base wird vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 10 Äquivalenten, bezogen auf die Verbindung (b), verwendet. Als Reaktionslösungsmittel kann N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Aceton erwähnt werden, obwohl es keine bestimmte Beschränkung gibt, ausser wenn die Reaktion beträchtlich gehemmt wird. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise 30 bis 100°C und die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise 30 Minuten bis 8 Stunden.

Verfahren (D):

[0036] Verfahren zur Herstellung der Verbindung (IIId) der allgemeinen Formel (III), worin A eine Ethylengruppe ist, und zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen der allgemeinen Formel (IV):

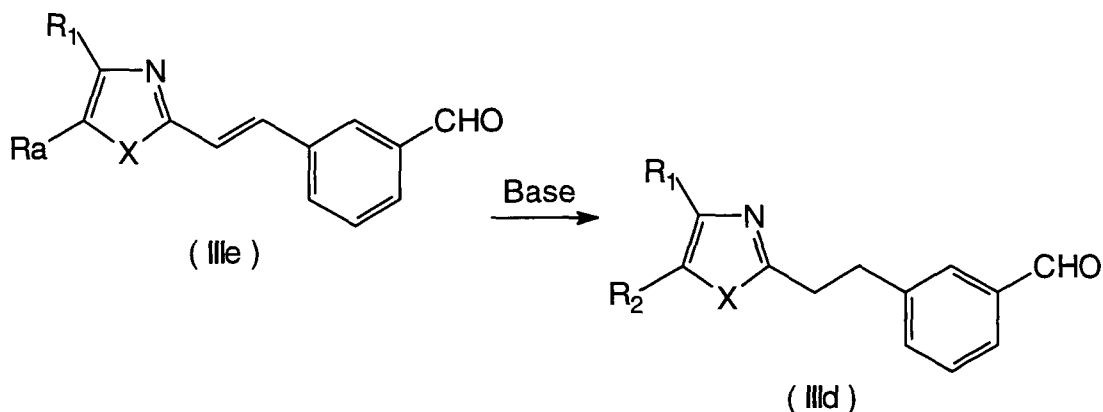


(worin R_1 , R_2 , X und Hal die gleichen sind wie oben definiert).

[0037] Eine Verbindung der Formel (h) reagiert mit einer Verbindung (i) in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der Formel (IV). Als Base wird vorzugsweise ein Alkylmetallsalz, wie n-Butyllithium, tert-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Kalium-tert-butoxid, verwendet. Die Base wird vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 5 Äquivalenten, bezogen auf die Verbindung der Formel (h), verwendet. Als Reaktionslösungsmittel ist Tetrahydrofuran, Diethylether oder Toluol bevorzugt, obwohl es keine besondere Beschränkung gibt, ausser wenn die Reaktion beträchtlich gehemmt wird. Die Reaktionstemperatur beträgt -100 bis 50°C und die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 30 Minuten bis 12 Stunden. Die nachfolgende Reduktion der Nitrilgruppe in der resultierenden Verbindung der allgemeinen Formel (IV) mit einem Reduktionsmittel ergibt eine Verbindung der allgemeinen Formel (IIIId). Das Reduktionsmittel ist vorzugsweise ein Metallhydrid, insbesondere Diisopropylaluminiumhydrid, wobei einige Reduktionsmittel, die eine Nitrilgruppe zu einer Aldehydgruppe reduzieren können, ohne irgendeine besondere Beschränkung verwendet werden können, wobei sie in einer Menge von 1 bis 2 Äquivalenten, bezogen auf die Verbindung der allgemeinen Formel (IV) verwendet werden. Als Reaktionslösungsmittel kann Tetrahydrofuran, Diethylether oder Toluol erwähnt werden, obwohl es keine besondere Beschränkung gibt, ausser wenn die Reaktion beträchtlich gehemmt wird. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise -100 bis 50°C und die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 30 Minuten bis 12 Stunden.

Verfahren (E):

[0038] Verfahren zur Herstellung der Verbindung (IIIId) der allgemeinen Formel (III), worin A eine Ethylengruppe ist:

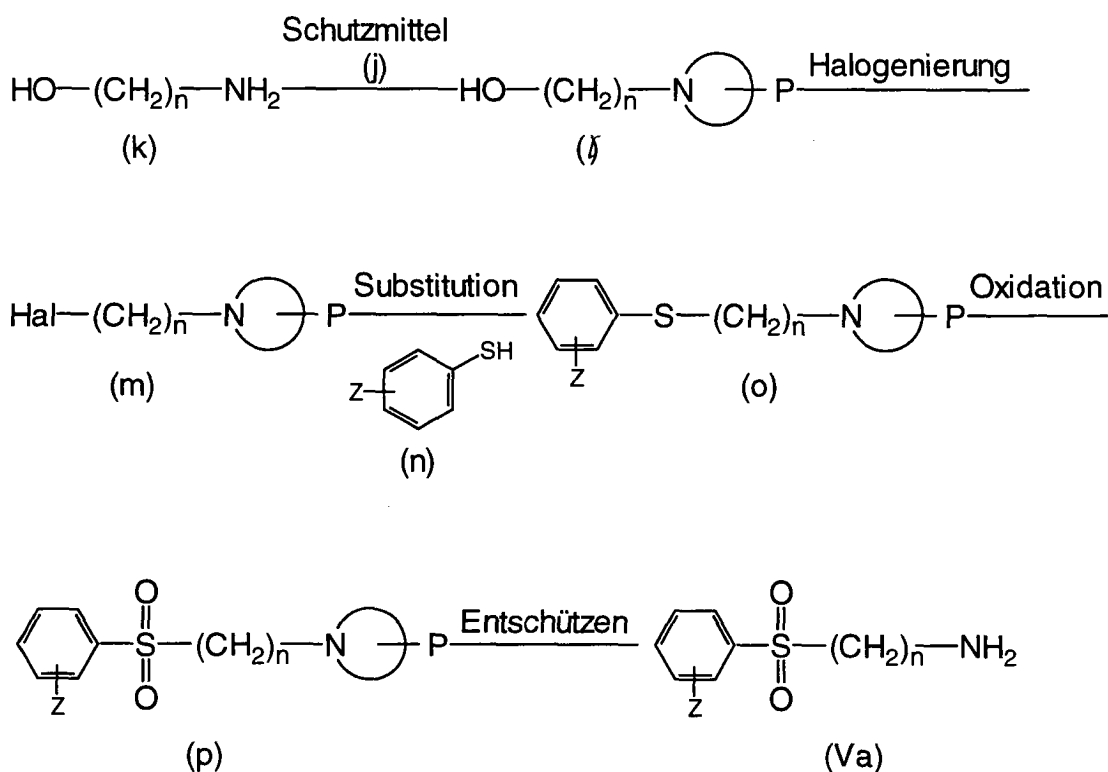


(worin R_1 , R_2 und X die gleichen sind wie oben definiert).

[0039] Katalytische Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IIIe) in Gegenwart eines Katalysators ergibt eine Verbindung der allgemeinen Formel (IIId). Als Hydrierungskatalysator wird ein 5% Palladium/Kohlenstoff, 10% Palladium/Kohlenstoff, 30% Palladium/Kohlenstoff, Platinoxid oder Wilkinson-Katalysator bevorzugt. Der Katalysator wird vorzugsweise in einer Menge von 1/10 bis zum Z-fachen des Gewichts der Verbindung (IIIe) verwendet, und der Wasserstoffdruck beträgt vorzugsweise 1 bis 5 Atm. Als Reaktionslösungsmittel ist Methanol, Ethanol, Ethylacetat oder Tetrahydrofuran bevorzugt, obwohl es keine besondere Beschränkung gibt, ausser wenn die Reaktion beträchtlich gehemmt wird. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise 25 bis 70°C und die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 1 bis 72 Stunden.

Verfahren (F):

[0040] Verfahren zur Herstellung der Verbindung (Va) der allgemeinen Formel (V), worin R_3 eine optional substituierte Phenylsulfonylgruppe ist:



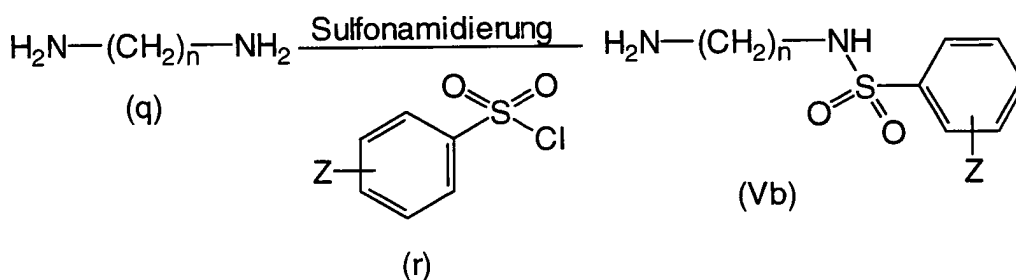
(worin n und Hal die gleichen sind wie oben definiert, P eine Schutzgruppe ist und Z ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine C_{1-6} -Alkylgruppe oder eine C_{1-5} -Alkoxygruppe ist).

[0041] Zum Schutz der Aminogruppe wird eine Aminoalkoholverbindung der Formel (k) in eine Verbindung der allgemeinen Formel (l) umgewandelt. Der Schutz der Aminogruppe kann durch ein konventionelles Verfahren bewerkstelligt werden, indem eine Schutzgruppe, wie eine Phthalimidogruppe, eine tert-Butoxycarbonyl-

gruppe oder eine Benzyloxycarbonylgruppe verwendet wird. Die resultierende Verbindung der Formel (l) wird durch den Austausch der Hydroxylgruppe durch eine Halogengruppe in eine Verbindung der Formel (m) umgewandelt. Die Halogenierung kann konventionell durch Bromierung durchgeführt werden, indem Phosphortribromid oder Kohlenstofftetrabromid/Triphenylphosphin verwendet wird, oder durch Chlorierung, indem Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid verwendet wird. Die resultierende Verbindung der Formel (m) reagiert mit einem Thiophenol der Formel (n) zu einer Verbindung der Formel (o). Die Substitution kann durch Verwendung einer Base, wie Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid bewerkstelligt werden. Die resultierende Verbindung der Formel (o) wird zu einer Verbindung der Formel (p) oxidiert und dann letztlich durch Entschützen zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (Va) umgewandelt. Zur Oxidation kann ein Oxidationsmittel, wie Meta-chlorperbenzoesäure, verwendet werden. Zum Entschützen können, je nach Schutzgruppe, konventionelle Verfahren verwendet werden.

Verfahren (G):

[0042] Verfahren zur Herstellung der Verbindungen (Vb) der allgemeinen Formel (V), worin R_3 eine optional substituierte Phenylsulfonylaminogruppe ist:



(worin n und Z die gleichen sind wie oben definiert).

[0043] Eine Diaminverbindung der Formel (q) reagiert mit einem Phenylsulfonylchlorid der Formel (r) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (Vb). Hinsichtlich der Mengen der jeweiligen Reaktanden wird die Diaminverbindung (q), vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 20 Äquivalenten, bezogen auf die Verbindung der Formel (r), verwendet. Als Reaktionslösungsmittel kann Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Dichlormethan oder 1,1,2,2-Tetrachlorethan erwähnt werden, obwohl es keine besondere Beschränkung gibt. Die Reaktionstemperatur beträgt vorzugsweise 0 bis 50°C und die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 1 bis 8 Stunden.

[0044] Die erfindungsgemässen Verbindungen und die Zwischenprodukte, die in den oben erwähnten Verfahren hergestellt werden, können in Form von freien Verbindungen, Salzen, Hydraten oder Solvaten mit verschiedenen Lösungsmitteln, wie Ethanol, oder polymorphen Kristallen isoliert werden. Pharmazeutisch annehmbare Salze der erfindungsgemässen Verbindungen sind durch konventionelle salzbildende Reaktionen erhältlich. Die Isolation kann durch chemische Techniken, wie fraktionierte Extraktion, Kristallisation und verschiedene Arten der fraktionierten Chromatografie bewerkstelligt werden. Ihre optischen Isomere können als stereochemisch reine Isomere aus geeignet ausgewählten Ausgangsmaterialien oder durch racemische Trennung von racemischen Verbindungen erhalten werden.

[0045] Die so erhaltenen 2-Sulfamoylbenzoesäurederivate der allgemeinen Formel (I) haben eine hervorragende antiallergische Wirkung aufgrund ihrer antagonistischen Wirkungen sowohl an dem LTD₄-Rezeptor als auch an dem TXA₂-Rezeptor und zeigen hervorragende Wirkungen als vorbeugende und therapeutische Mittel für allergisches Bronchialasthma, Rhinitis und Bindehautentzündung, Neurodermitis, Magen-Darm-Entzündung, Dickdarmentzündung, allergischen Husten, Nierenentzündung und andere allergische Erkrankungen. Sie sind auch als vorbeugende und therapeutische Mittel für Erkrankungen, die mit Leukotrienen und TXA₂ im Zusammenhang stehen, nützlich und sind weitgehend anwendbar zur Vorbeugung und Behandlung von ischämischen Herz- oder Gehirnerkrankungen, Angina Pectoris, entzündlichen Magengeschwüren und Hepatopathie.

[0046] Die erfindungsgemässen 2-Sulfamoylbenzoesäurederivate können alleine verabreicht werden oder durch Verwendung von bekannten Arzneimittelformulierungen in verschiedenen Dosierungsformen, z.B. als orale Pharmazeutika, wie Tabletten, Kapseln, Granulate, feine Granulate, Pulver, Flüssigkeiten und Sirupe, und als parenterale Pharmazeutika, wie Injektionen, Nasentropfen, Augentropfen, Infusionen, Salben, Suppositorien, Inhalationsmittel, perkutane Arzneimittel und Pflaster.

[0047] Die Dosierungen der erfindungsgemässen Arzneimittel hängen vom Zustand, dem Alter und dem Körpergewicht des Patienten, der therapeutischen Wirkung und der Form und Dauer der Verabreichung ab, aber im Fall der oralen Verabreichung an einen Erwachsenen werden sie gewöhnlich in einer Menge von 0,1 mg bis 10 g pro Tag verabreicht.

BESTE AUSFÜHRUNGSFORM DER ERFINDUNG:

BEISPIELE

[0048] Nun werden die erfindungsgemässen Verbindungen und deren Herstellung unter Bezugnahme auf Beispiele detailliert beschrieben. Die vorliegende Erfindung soll jedoch nicht auf diese spezifischen Beispiele beschränkt sein. Die ^1H -NMR-Spektren wurden mittels eines Spektrometers, Modell JNM-EX270 (270 MHz, JEOL Ltd.), unter Verwendung von Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard erhalten, und die δ -Werte wurden in ppm angegeben. Die DI-El-Massenspektren wurden mittels eines Spektrometers, Modell QP1000EX (Shimadzu Corporation), erhalten. Die FAB-Massenspektren wurden mittels eines hochauflösenden Massenspektrometers, Modell JMN-HX110A (JEOL Ltd.), erhalten.

BEISPIEL 1

Herstellung von 3-[(4-Isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzaldehyd:

[0049] 50 g (0,41 mol) m-Hydroxybenzaldehyd und 49 g (0,41 mol) Bromacetonitril wurden in 300 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und zusammen mit 85 g (0,62 mol) Kaliumcarbonat und 6,0 g (0,04 mol) Natriumiodid bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, und dann wurden Wasser und Ethylacetat zur Extraktion hinzugefügt. Die Ethylacetatschicht wurde mit gesättigtem wässrigen Natriumchlorid gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Eluent:Chloroform) gereinigt, wodurch 58 g 3-Cyanomethoxybenzaldehyd in einer Ausbeute von 88% erhalten wurden.

^1H -NMR (CDCl_3): 4,86 (2H, s), 7,25–7,30 (1H, m), 7,44–7,64 (3H, m), 10,01 (1H, s)

[0050] Dann wurden 50 g (0,31 mol) 3-Cyanomethoxybenzaldehyd in 500 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst und zusammen mit 5,6 ml (0,31 mol) Wasser und 52 ml (0,31 mol) O,O-Diethyldithiophosphat bei 70°C für 3 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde mit Ether gewaschen und abfiltriert, wodurch 31 g 3-(Thiocarbamoylmethoxy)benzaldehyd in einer Ausbeute von 51% erhalten wurden.

Masse (m/z): 195 (M^+) 160 121

^1H -NMR (CDCl_3): 4,94 (2H, s), 7,20–7,29 (1H, m), 7,44–7,58 (3H, m), 7,97 (2H, br), 9,99 (1H, s)

[0051] Dann wurden 32,9 g (0,38 mol) Methylisopropylketon in 291 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit 2,9 ml 25%-iger HBr-AcOH gemischt. 18,7 ml (0,36 mol) Brom wurden tropfenweise unter Eiskühlung hinzugefügt und die Reaktionslösung wurde für 2 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde zusammen mit Wasser bei Raumtemperatur für 30 Minuten und dann zusammen mit 3-(Thiocarbamoylmethoxy)benzaldehyd bei Raumtemperatur für 5,5 Stunden gerührt. Um den pH auf 8,0 einzustellen, wurden Wasser und gesättigtes Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt und die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatschicht wurde mit gesättigtem wässrigen Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, zur Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verdampft und der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Eluent:n-Hexan/Ethylacetat = 20:1) gereinigt, wodurch 64,3 g der Titelverbindung in einer Ausbeute von 68% erhalten wurden.

^1H -NMR (CDCl_3): 1,33 (6H, d, J = 6,9 Hz), 3,12 (1H), 5,40 (2H, s), 6,92 (1H, d, J = 0,99 Hz), 7,26–7,31 (1H, m), 7,47–7,54 (3H, m), 9,98 (1H, s)

[0052] Auf die gleiche Weise wurden die Verbindungen der Beispiele 2 und 3 hergestellt.

BEISPIEL 2

3-[(4-Cyclobutyl-2-thiazolyl)methoxy]benzaldehyd:

Masse (m/z): 273 (M^+) 254 152

^1H -NMR (CDCl_3): 1,90–2,10 (2H, m), 2,20–2,43 (4H, m), 3,68 (1H, Quintett), 5,40 (2H, s), 6,94 (1H, s), 7,26–7,30 (1H, m), 7,47–7,54 (3H, m), 9,98 (1H, s)

BEISPIEL 3

3-[(4-Cyclopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzaldehyd:

[0053] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,86–1,00 (4H, m), 2,06 (1H, m), 5,35 (2H, s), 6,87 (1H, s), 7,24–7,31 (1H, m), 7,44–7,53 (3H, m), 9,98 (1H, s)

BEISPIEL 4

Herstellung von 3-[2-(4-Cyclobutyl-2-thiazolyl)ethyl]benzonitril:

[0054] 766 mg (5 mmol) 4-Cyclobutyl-2-methylthiazol wurden in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit 561 mg (5 mmol) Kalium-tert-butoxid gemischt, und 3 ml (5 mmol) n-Butyllithium (1,68 M Hexanlösung) wurden bei -78°C tropfenweise zugegeben. Nach 3-stündigem Rühren bei der gleichen Temperatur wurden 1.270 mg (6 mmol) 3-Brommethylbenzonitril in 3 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfenweise hinzugefügt und die Reaktionslösung wurde für 1 Stunde und 40 Minuten gerührt. Nach Zugabe von gesättigtem wässrigem Ammoniumchlorid wurde die Reaktionslösung zweimal mit Diethylether extrahiert und die organische Phase wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Eluent:n-Hexan/Ethylacetat = 4:1) gereinigt, wodurch 876 mg der Titelverbindung als gelbe ölige Substanz in einer Ausbeute von 64% erhalten wurden.

Masse (m/z): 268 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,84–2,11 (2H, m), 2,15–2,42 (4H, m), 3,11–3,19 (2H, m), 3,25–3,52 (2H, m), 3,57–3,70 (1H, m), 6,75 (1H, s), 7,35–7,52 (4H, m)

BEISPIEL 5

Herstellung von 3-[2-(4-Cyclobutyl-2-thiazolyl)ethyl]benzaldehyd:

[0055] 875 mg (3,3 mmol) 3-[2-(4-Cyclobutyl-2-thiazolyl)ethyl]benzonitril wurden in 20 ml Toluol gelöst und 3,6 ml (3,60 mmol) 1,01 M Diisobutylammoniumhydrid (Toluollösung) wurden bei -78°C hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur gebracht und für 2 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde nacheinander mit gesättigtem wässrigem Ammoniumchlorid und 2 N Salzsäure gemischt und für 1 Stunde gerührt, und die organische Phase wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat und gesättigtem wässrigem Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Eluent:n-Hexan/Ethylacetat = 4:1) gereinigt, wodurch 792 mg der Titelverbindung als farblose ölige Substanz in einer Ausbeute von 89% erhalten wurden.

Masse (m/z): 271 (M^+) 242

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,84–2,42 (6H, m), 3,20 (2H, m), 3,32 (2H, m), 3,64 (1H, Quintett), 6,74 (1H, d, $J = 0,66$ Hz), 7,47 (2H, m), 7,73 (2H, m), 9,99 (1H, s)

BEISPIEL 6

Herstellung von 3-[2-(2-Chinolyl)ethyl]benzaldehyd:

[0056] 5,5 g (21,2 mmol) 3-[2-(2-Chinolyl)ethenyl]benzaldehyd wurden in 500 ml gelöst und in Gegenwart von 1,1 g 10%-igem Palladium-Kohlenstoff unter Atmosphärendruck bei Raumtemperatur für 10 Stunden unter Rühren hydriert. Der 10%-ige Palladium-Kohlenstoff wurde durch Celite filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Eluent:n-Hexan/Ethylacetat = 9:1) gereinigt, wodurch 2,8 g (10,7 mmol) der Titelverbindung in einer Ausbeute von 51% erhalten wurden.

Masse (m/z): 261 (M^+) 156

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,46–7,60 (3H, m), 7,65–7,91 (6H, m), 8,05–8,17 (3H, m), 10,07 (1H, s)

BEISPIEL 7

Herstellung von 5-(4-Chlorphenylsulfonyl)pentanamin:

[0057] 10 g (96,9 mmol) 5-Amino-1-pentanol wurden in 300 ml Toluol gelöst und zusammen mit 17,2 g (116 mmol) Phthalsäureanhydrid bei 120°C für 24 Stunden am Rückfluss gehalten. Das Lösungsmittel wurde im Va-

kuum abdestilliert und der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Eluent:Chloroform) gereinigt, wodurch 16,6 g 5-Phthalimido-1-pentanol in einer Ausbeute von 74% erhalten wurden.

Masse (m/z): 233 (M⁺) 203 160

¹H-NMR (CDCl₃): 1,37–1,48 (2H, m), 1,58–1,78 (4H, m), 3,62–3,73 (4H, m), 7,68–7,74 (2H, m), 7,81–7,87 (2H, m)

[0058] Dann wurden 16,2 g 5-Phthalimido-1-pentanol in 350 ml Diethylether gelöst und 4,3 ml Phosphortribromid wurden tropfenweise bei 0°C hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur für 9 Stunden gerührt und mit gesättigtem wässrigen Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, und die organische Phase wurde mit gesättigtem wässrigen Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Eluent:n-Hexan/Ethylacetat = 9:1) gereinigt, wodurch 9,2 g 1-Brom-5-phthalimidopentan in einer Ausbeute von 45% erhalten wurden.

Masse (m/z): 296 (M⁺) 216 160

¹H-NMR (CDCl₃): 1,44–1,55 (2H, m), 1,63–1,77 (2H, m), 1,86–2,00 (2H, m), 3,37–3,42 (2H, m), 3,67–3,73 (2H, m), 7,68–7,75 (2H, m), 7,81–7,88 (2H, m)

[0059] Dann wurden 9,2 g (31 mmol) 1-Brom-5-phthalimidopentan in 100 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und zusammen mit 8,6 g (62 mmol) Kaliumcarbonat, 465 mg (3,1 mmol) Natriumiodid und 4,5 g (31 mmol) 4-Chlorthiophenol bei Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und Wasser und Ethylacetat wurden zum Extrahieren hinzugefügt. Die Ethylacetatschicht wurde mit gesättigtem wässrigen Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde mit Hexan gewaschen, wodurch 9,6 g 1-(4-Chlorphenylthio)-5-phthalimidopentan in einer Ausbeute von 86% erhalten wurden.

Masse (m/z): 359 (M⁺) 216 160

¹H-NMR (CDCl₃): 1,47–1,51 (2H, m), 1,64–1,72 (4H, m), 2,88 (2H, t, J = 7,26 Hz), 3,68 (2H, t, J = 7,26 Hz), 7,23 (4H, s), 7,71–7,73 (2H, m), 7,82–7,86 (2H, m)

[0060] Dann wurden 9,4 g (26,1 mmol) 1-(4-Chlorphenylthio)-5-phthalimidopentan in 350 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und zusammen mit 9,9 g (57,4 mmol) Metachlorperbenzoesäure bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 5%-igem Natriumthiosulfat, 3%-igem Natriumhydrogencarbonat und gesättigtem wässrigen Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verdampft, wodurch 9,7 g 1-(4-Chlorphenylsulfonyl)-5-phthalimidopentan in einer Ausbeute von 95% erhalten wurden.

Masse (m/z): 391 (M⁺) 216 160

¹H-NMR (CDCl₃): 1,37–1,48 (2H, m), 1,61–1,81 (4H, m), 3,05–3,11 (2H, m), 3,62–3,93 (3H, m), 7,52–7,57 (2H, m), 7,69–7,75 (2H, m), 7,80–7,86 (2H, m)

[0061] Dann wurden 4,0 g (10,2 mmol) 1-(4-Chlorphenylsulfonyl)-5-phthalimidopentan in 120 ml Dichlormethan und 20 ml Ethanol gelöst und zusammen mit 6 ml 80%-igem Hydrazinhydrat bei Raumtemperatur für 36 Stunden gerührt. Die Verunreinigungen wurden abfiltriert und das Filtrat wurde im Vakuum verdampft wodurch 3,2 g der Titelverbindung erhalten wurden.

BEISPIEL 8

Herstellung von 4-(4-Chlorphenylsulfonylamino)butanamin:

[0062] 26,4 g (0,3 mol) 1,4-Diaminobutan wurden in 100 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und zusammen mit 6,3 g (0,03 mmol) 4-Chlorphenylsulfonylchlorid bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Chloroform wurde die Reaktionslösung durch Celite filtriert und das Filtrat nacheinander dreimal mit Wasser und mit gesättigtem wässrigen Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wodurch 5,1 g der Titelverbindung in einer Ausbeute von 65% erhalten wurden.

BEISPIEL 9

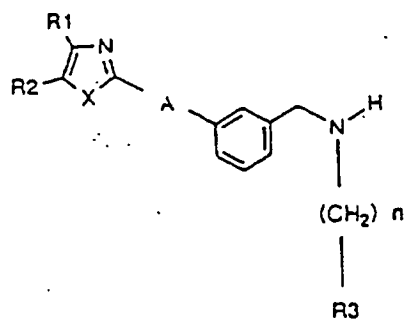
Herstellung von N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzylamin (Verbindung Nr. (1a)):

[0063] 2,27 g (8,69 mmol) 3-[(4-Isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzaldehyd und 2,27 g (8,69 mol) 4-(4-Chlor-

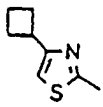
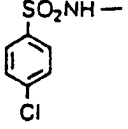
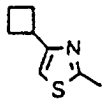
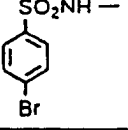
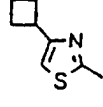
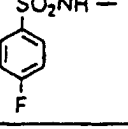
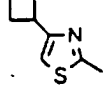
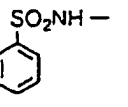
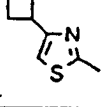
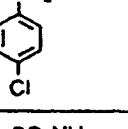
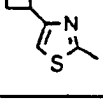
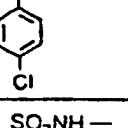
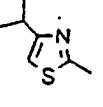
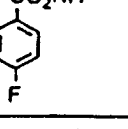
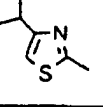
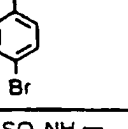
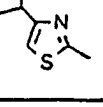
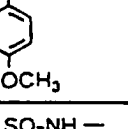
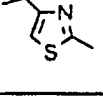
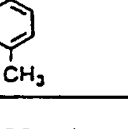
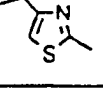
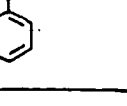
phenylsulfonylamino)butanamin wurden in 150 ml Ethanol gelöst und zusammen mit 4,0 g Molekularsieb (3A) für 16 Stunden am Rückfluss gehalten. Das Molekularsieb (3A) wurde abfiltriert und das Filtrat wurde zusammen mit 873 mg Natriumborhydrid bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde zur Entfernung von Ethanol als Reaktionslösungsmittel im Vakuum verdampft und mit Wasser und Ethylacetat zur Extraktion von Ethylacetat gewaschen. Die Ethylacetatschicht wurde mit gesättigtem wässrigen Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Eluent:Chloroform zu Chloroform/Methanol = 98:2) gereinigt, wodurch N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-3-[(4-Isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzylamin (Verbindung Nr. (1a)) erhalten wurde.

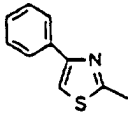
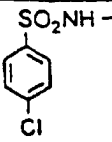
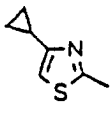
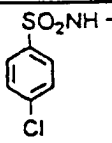
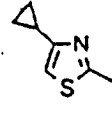
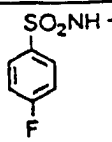
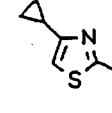
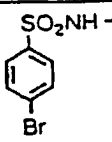
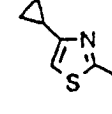
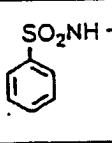
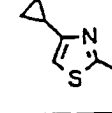
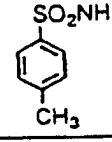
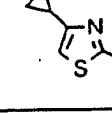
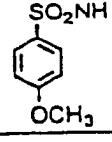
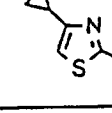
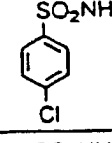
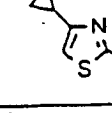
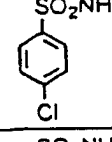
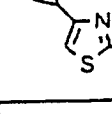
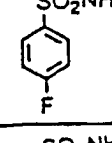
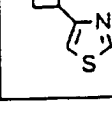
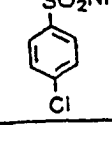
[0064] Die Verbindungen mit den Nrn. (2a) bis (90a) wurden auf die gleiche Weise hergestellt. Die Daten der Massenspektren sind in Tabelle 1 gezeigt.

TABELLE 1

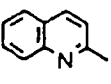

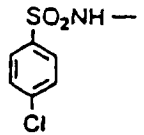
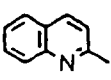

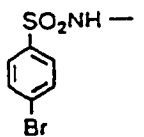
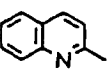

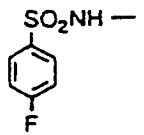
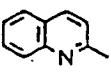

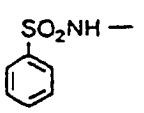
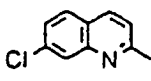

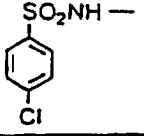
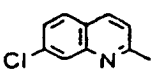

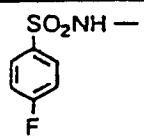
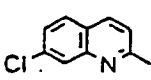

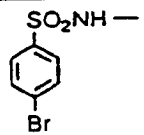
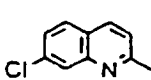

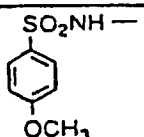
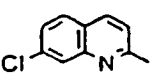

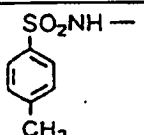
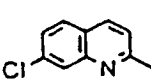

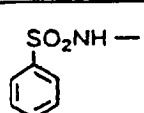
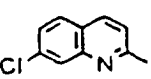

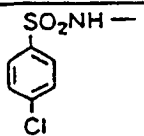


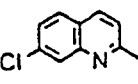

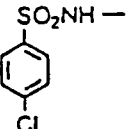
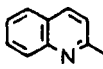
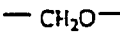
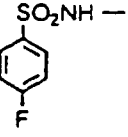
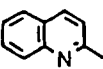

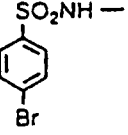
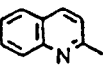
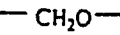
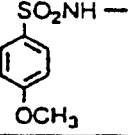
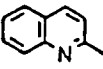
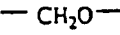
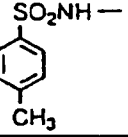
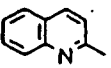
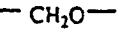
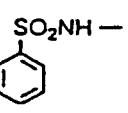
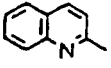
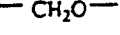
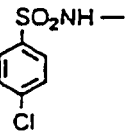
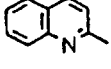
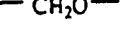
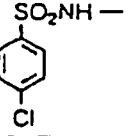
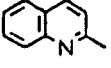
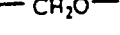
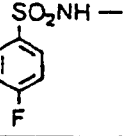
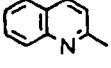

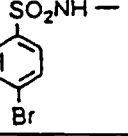
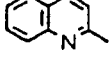
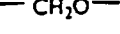
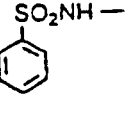
Verb. Nr.	R ₁ R ₂	A	R ₃	n	FAB-MS (m/z)
1a		—CH ₂ O—		4	508 (M ⁺) 315 246
2a		—CH ₂ O—		4	504 (M ⁺) 330 258
3a		—CH ₂ O—		4	566 (M ⁺) 331 258
4a		—CH ₂ O—		4	516 (M ⁺) 330 258
5a		—CH ₂ O—		4	500 (M ⁺) 330 258
6a		—CH ₂ O—		4	486 (M ⁺) 330 258
7a		—CH ₂ O—		3	506 (M ⁺) 316 258

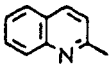
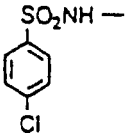
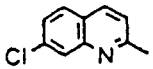
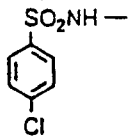
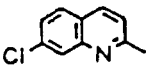
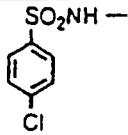
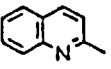
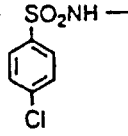
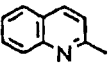
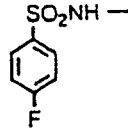
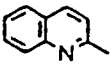
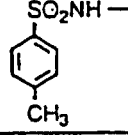
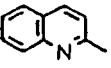
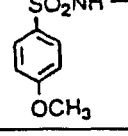
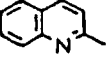
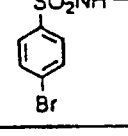
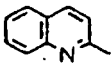
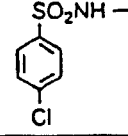
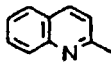
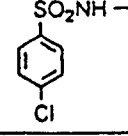
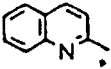
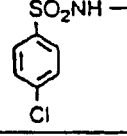
8a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	492 (M ⁺) 302 258
9a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	536 (M ⁺) 301 258
10a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	476 (M ⁺) 302 258
11a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	458 (M ⁺) 302 258
12a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	534 (M ⁺) 344 258
13a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	520 (M ⁺) 329 258
14a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	492 (M ⁺) 318 246
15a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	552 (M ⁺) 317 246
16a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	504 (M ⁺) 319 246
17a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	488 (M ⁺) 318 246
18a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	474 (M ⁺) 318 246

19a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	542 (M ⁺) 352 280
20a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	506 (M ⁺) 316 244
21a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	490 (M ⁺) 316 244
22a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	552 (M ⁺) 317 244
23a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	472 (M ⁺) 316 244
24a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	486 (M ⁺) 316 244
25a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	502 (M ⁺) 316 244
26a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		3	492 (M ⁺) 302 244
27a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	478 (M ⁺) 288 244
28a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	462 (M ⁺) 288 244
29a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	518 (M ⁺) 328 256

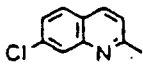

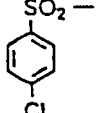
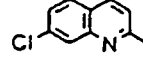
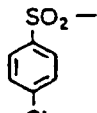
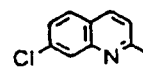
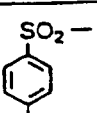
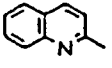
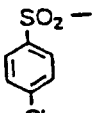
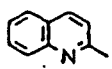
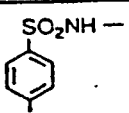
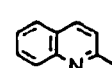

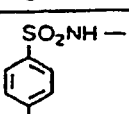
30a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	562 (M ⁺) 327 256
31a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	485 (M ⁺) 329 256
32a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	499 (M ⁺) 329 256
33a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	490 (M ⁺) 316 244
34a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	487 (M ⁺) 317 244
35a				4	490 (M ⁺) 316 244
36a				4	550 (M ⁺) 315 244
37a				4	502 (M ⁺) 316 244
38a				4	486 (M ⁺) 316 244
39a				4	472 (M ⁺) 316 244
40a				3	492 (M ⁺) 302 244

41a				2	479 (M ⁺) 289 244
42a				2	524 (M ⁺) 289 278
43a				2	462 (M ⁺) 288 244
44a				2	444 (M ⁺) 288 244
45a				4	540 (M ⁺) 350 278
46a				4	519 (M ⁺) 345 278
47a				4	586 (M ⁺) 351 278
48a				4	536 (M ⁺) 350 278
49a				4	520 (M ⁺) 350 278
50a				4	506 (M ⁺) 350 278
51a				3	526 (M ⁺) 336 278

52a				2	512 (M ⁺) 322 278
53a				4	494 (M ⁺) 320 248
54a				4	555 (M ⁺) 322 248
55a				4	506 (M ⁺) 320 248
56a				4	490 (M ⁺) 320 248
57a				4	476 (M ⁺) 320 248
58a				3	490 (M ⁺) 300 248
59a				2	482 (M ⁺) 292 248
60a				2	466 (M ⁺) 292 248
61a				2	526 (M ⁺) 291 248
62a				2	449 (M ⁺) 293 248

63a		$\text{—CH}_2\text{O—}$		5	537 (M ⁺) 347 248
64a		$\text{—CH}_2\text{O—}$		2	516 (M ⁺) 326 282
65a		$\text{—CH}_2\text{O—}$		4	546 (M ⁺) 356 282
66a		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		4	508 (M ⁺) 318 246
67a		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		4	492 (M ⁺) 318 246
68a		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		4	488 (M ⁺) 318 246
69a		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		4	504 (M ⁺) 318 246
70a		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		4	554 (M ⁺) 319 246
71a		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		2	480 (M ⁺) 290 246
72a		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		3	494 (M ⁺) 304 246
73a		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		5	522 (M ⁺) 332 246

74a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	542 (M ⁺) 352 280
75a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	526 (M ⁺) 352 280
76a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	522 (M ⁺) 352 280
77a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	538 (M ⁺) 353 280
78a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	588 (M ⁺) 353 280
79a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		2	515 (M ⁺) 325 280
80a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		3	528 (M ⁺) 338 280
81a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	519 (M ⁺) 344 256
82a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	505 (M ⁺) 330 244
83a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	507 (M ⁺) 332 246
84a				5	505 (M ⁺) 330 244

85a				5	539 (M ⁺) 364 278
86a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		5	507 (M ⁺) 332 280
87a		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		5	541 (M ⁺) 366 280
88a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	509 (M ⁺) 334 248
89a		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	510 (M ⁺) 319
90a				4	506 (M ⁺) 315

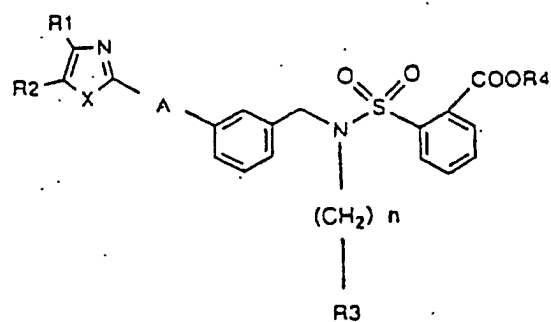
BEISPIEL 10

Herstellung von Methyl-[2-{N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoat (Verbindung Nr. (1b)):

[0065] 3,5 g (6,89 mmol) des Produkts von Beispiel 9 (Verbindung (1a)) wurden in 150 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und zusammen mit 1,4 ml (10,34 mmol) Triethylamin und 1,9 g (8,27 mmol) Methyl-2-chlorsulfonylbenzoat bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Das 1,2-Dichlorethan wurde im Vakuum abdestilliert und Wasser und Ethylacetat wurden hinzugegeben. Das Ethylacetat wurde mit gesättigtem wässrigen Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Eluent: Chloroform) gereinigt, wodurch 3,5 g (4,95 mmol) 2-{N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoat (Verbindung Nr. (1b)) in einer Ausbeute von 72% erhalten wurden.

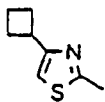
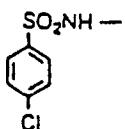
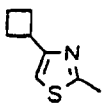
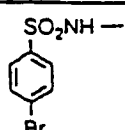
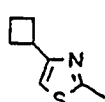
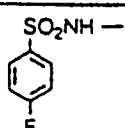
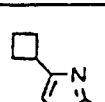
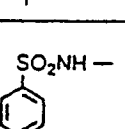
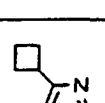
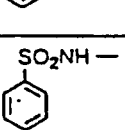
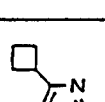
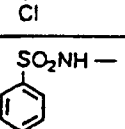
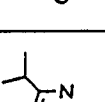
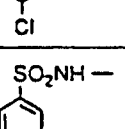
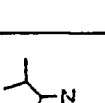
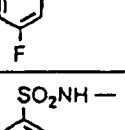
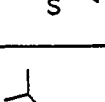
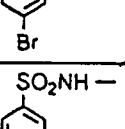
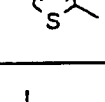
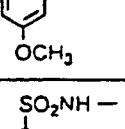
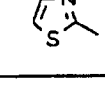
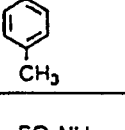
[0066] Die Verbindungen mit den Nrn. (2b) bis (90b) wurden auf die gleiche Weise hergestellt. Die Daten der Massenspektren sind in Tabelle 2 gezeigt.

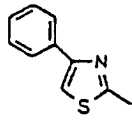
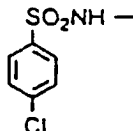
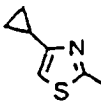
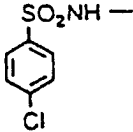
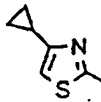
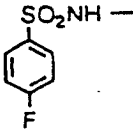
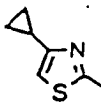
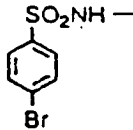
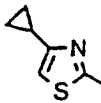
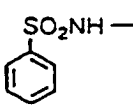
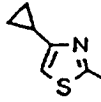
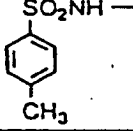
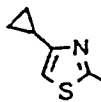
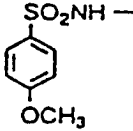
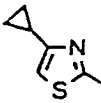
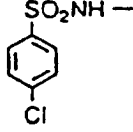
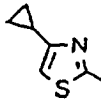
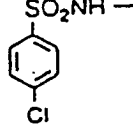
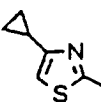
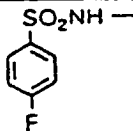
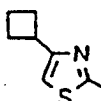
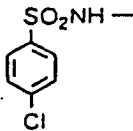
TABELLE 2



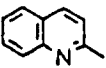

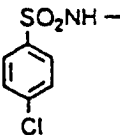
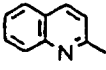

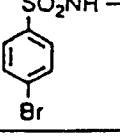
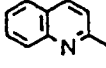

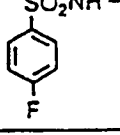
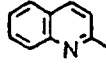

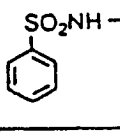
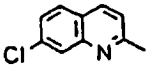

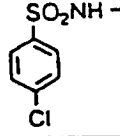
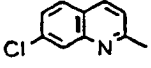

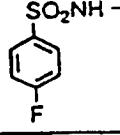
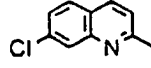

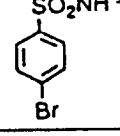
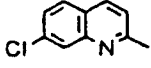

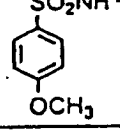
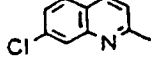

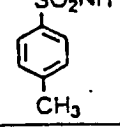
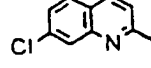

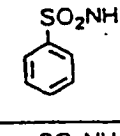
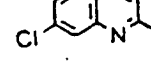

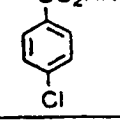
(worin R₄ eine
Methylgruppe ist)

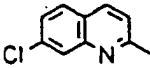

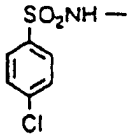
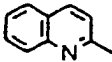

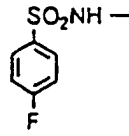
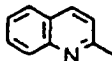

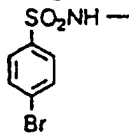
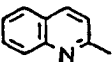

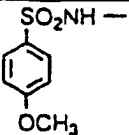
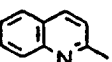
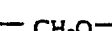
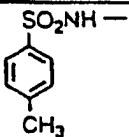
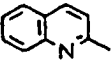
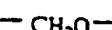
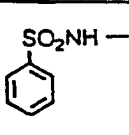
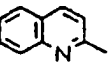
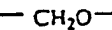
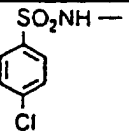
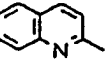
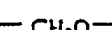
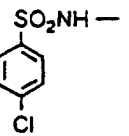
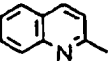
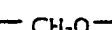
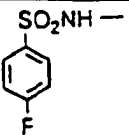
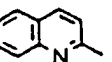
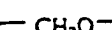
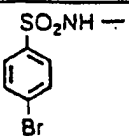
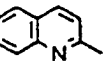
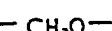
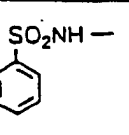
Verb. Nr.		A	R 3	n	F A B - M S (m/z)
1b		-CH ₂ O-		4	706 (M ⁺) 506
2b		-CH ₂ O-		4	702 (M ⁺)
3b		-CH ₂ O-		4	764 (M ⁺) 564
4b		-CH ₂ O-		4	714 (M ⁺) 514
5b		-CH ₂ O-		4	698 (M ⁺) 498
6b		-CH ₂ O-		4	684 (M ⁺) 484
7b		-CH ₂ O-		3	704 (M ⁺) 504

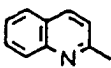
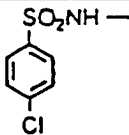
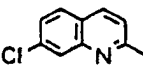
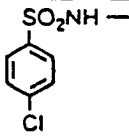
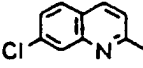
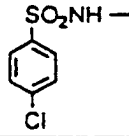
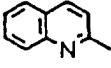
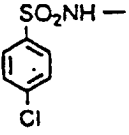
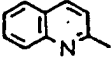
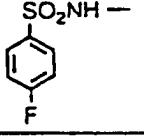
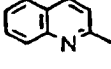
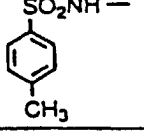
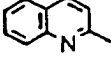
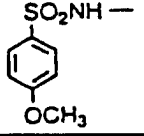
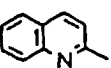
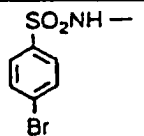
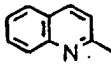
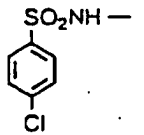
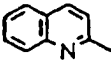
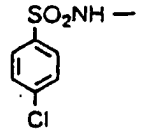
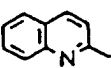
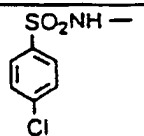
8b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	690 (M ⁺) 490
9b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	734 (M ⁺) 534
10b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	674 (M ⁺) 474
11b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	656 (M ⁺) 456
12b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	732 (M ⁺) 532
13b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	718 (M ⁺) 518
14b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	690 (M ⁺) 490
15b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	750 (M ⁺) 550
16b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	702 (M ⁺) 502
17b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	686 (M ⁺) 486
18b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	672 (M ⁺) 472

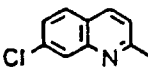
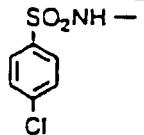
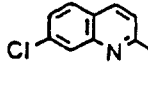
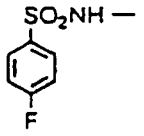
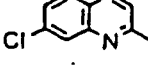
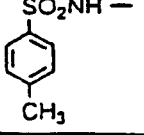
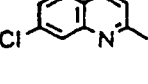
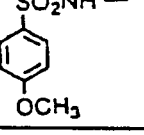
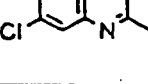
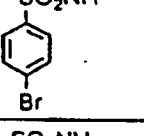
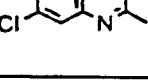
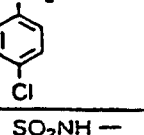
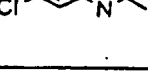
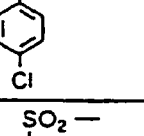
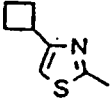
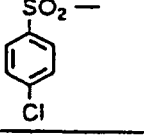
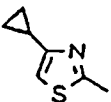
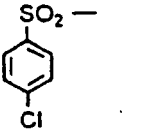
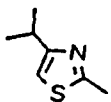
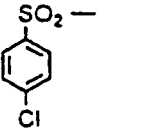
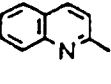

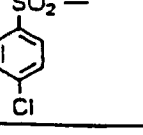
19b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	740 (M ⁺) 540
20b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	704 (M ⁺) 504
21b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	684 (M ⁺) 484
22b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	750 (M ⁺) 550
23b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	670 (M ⁺) 470
24b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	684 (M ⁺) 484
25b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	700 (M ⁺) 500
26b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		3	690 (M ⁺) 490
27b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	676 (M ⁺) 476
28b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	660 (M ⁺) 460
29b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	716 (M ⁺) 516

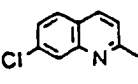

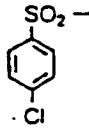
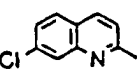
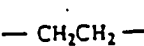
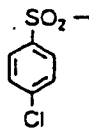
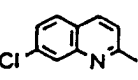

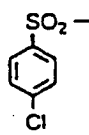
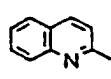
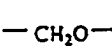
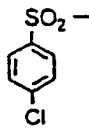
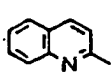
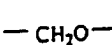
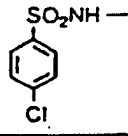
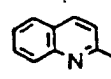

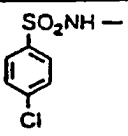
30b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	760 (M ⁺) 562
31b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	683 (M ⁺) 483
32b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	697 (M ⁺) 497
33b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	688 (M ⁺) 488
34b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	685 (M ⁺) 485
35b				4	688 (M ⁺) 488
36b				4	748 (M ⁺) 548
37b				4	700 (M ⁺) 500
38b				4	684 (M ⁺) 484
39b				4	670 (M ⁺) 470
40b				3	690 (M ⁺) 490

41b				2	677 (M ⁺) 477
42b				2	722 (M ⁺) 522
43b				2	660 (M ⁺) 460
44b				2	642 (M ⁺) 442
45b				4	738 (M ⁺) 538
46b				4	717 (M ⁺) 517
47b				4	784 (M ⁺) 584
48b				4	734 (M ⁺) 534
49b				4	718 (M ⁺) 518
50b				4	704 (M ⁺) 504
51b				3	724 (M ⁺) 524

52b				2	710 (M ⁺) 510
53b				4	692 (M ⁺) 492
54b				4	753 (M ⁺) 553
55b				4	704 (M ⁺) 504
56b				4	688 (M ⁺) 488
57b				4	674 (M ⁺) 474
58b				3	688 (M ⁺) 488
59b				2	680 (M ⁺) 480
60b				2	664 (M ⁺) 464
61b				2	724 (M ⁺) 524
62b				2	657 (M ⁺) 457

63b		$\text{—CH}_2\text{O—}$		5	735 (M ⁺) 535
64b		$\text{—CH}_2\text{O—}$		2	714 (M ⁺) 514
65b		$\text{—CH}_2\text{O—}$		4	744 (M ⁺) 544
66b		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		4	706 (M ⁺) 506
67b		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		4	690 (M ⁺) 490
68b		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		4	686 (M ⁺) 486
69b		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		4	702 (M ⁺) 502
70b		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		4	752 (M ⁺) 552
71b		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		2	678 (M ⁺) 478
72b		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		3	692 (M ⁺) 492
73b		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		5	720 (M ⁺) 520

74b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	740 (M ⁺) 540
75b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	724 (M ⁺) 524
76b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	720 (M ⁺) 520
77b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	736 (M ⁺) 536
78b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	786 (M ⁺) 586
79b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		2	713 (M ⁺) 513
80b		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		3	726 (M ⁺) 526
81b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	717 (M ⁺) 517
82b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	703 (M ⁺) 503
83b		$-\text{CH}_2\text{O}-$		5	705 (M ⁺) 505
84b				5	703 (M ⁺) 503

85b				5	737 (M ⁺) 537
86b				5	705 (M ⁺) 505
87b				5	739 (M ⁺) 539
88b				5	707 (M ⁺) 507
89b				4	708 (M ⁺) 509
90b				4	704 (M ⁺) 505

BEISPIEL 11

Herstellung von 2-{N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure (Verbindung Nr. (1)):

[0067] 3,2 g (4,53 mmol) des Produkts von Beispiel 10 (Verbindung Nr. (1b)) wurden in 70 ml Methanol und 70 ml Tetrahydrofuran gelöst und zusammen mit 50 ml 1 N Natriumhydroxid bei 80°C für 3 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde zur Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verdampft, mit Wasser gemischt und mit 1 N Salzsäure neutralisiert, und der abgeschiedene Niederschlag wurde abfiltriert, wodurch 2,7 g (3,9 mmol) der Titelverbindung (Verbindung Nr. (1)) in einer Ausbeute von 86% erhalten wurden.

[0068] Die Verbindungen mit den Nrn. (2) bis (90) wurden auf die gleiche Weise hergestellt. Die Daten der Massenspektren sind in Tabelle 3 gezeigt.

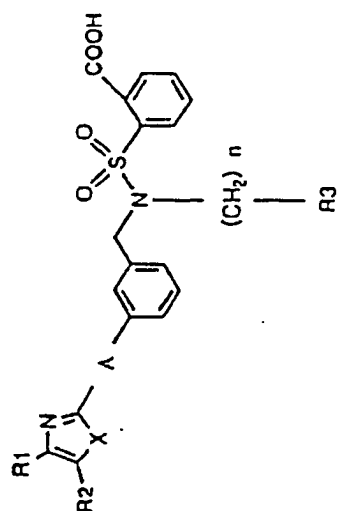
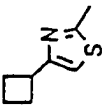
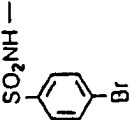
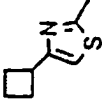
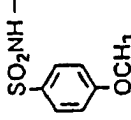
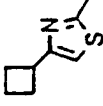
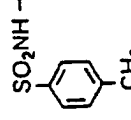
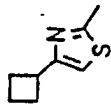
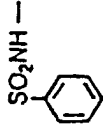
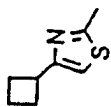
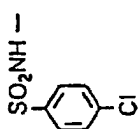

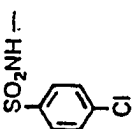
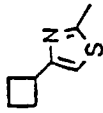
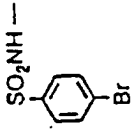
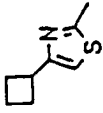
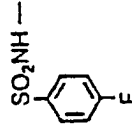
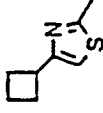
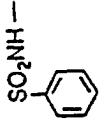


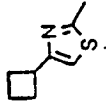
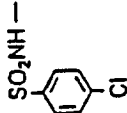

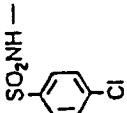
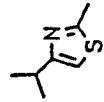
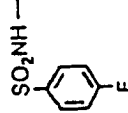
TABELLE 3

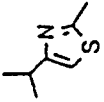
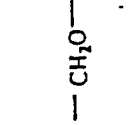
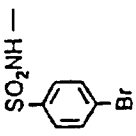
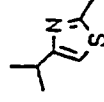

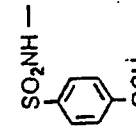
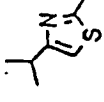
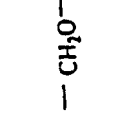
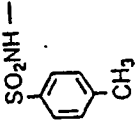
Verbindung Nr.	R ₁ R ₂ X	A	R 3	n	Physikochemische Eigenschaften
1		-CH ₂ O-		4	FAB-MS: (m/z) 692 (M ⁺) 508 458 246 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.31 (10H, m) 2.75 (2H, br s) 3.15 (2H, t, J=6.8 Hz) 4.40 (2H, s) 5.33 (2H, s) 6.81-6.91 (4H, m) 7.15 (1H, t, J=7.8 Hz) 7.38 (2H, d, J=7.38 Hz) 7.51-7.64 (3H, m) 7.71 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.90 (1H, d, J=7.26 Hz)
2		-CH ₂ O-		4	FAB-MS: (m/z) 688 (M ⁺) 504 346 258 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.33 (4H, m) 1.88-2.12 (2H, m) 2.17-2.43 (4H, m) 2.75 (2H, br s) 3.14 (2H, br t) 3.72 (1H, quint) 4.40 (2H, s) 5.12 (1H, br s) 5.37 (2H, s) 6.81-6.90 (2H, m) 6.95 (1H, d, J=0.7 Hz) 7.08-7.14 (3H, m) 7.54-7.68 (3H, m) 7.80 (2H, m) 7.94 (1H, d, J=7.59 Hz)

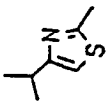
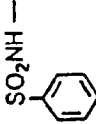
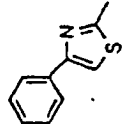
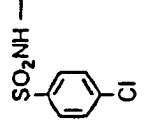
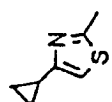
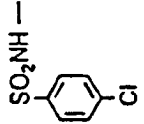
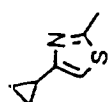
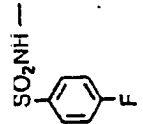
3		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 750 ($M^+ + 1$) 670 564</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.26 (4H, m) 1.87-2.10 (2H, m) 2.06-2.40 (4H, m) 2.71 (2H, br s) 3.13 (2H, br s) 3.65 (1H, quint) 4.38 (2H, s) 5.28 (2H, s) 5.68 (1H, br s) 6.83 (2H, m) 6.92 (1H, s) 7.14 (1H, t) $J=7.9\text{ Hz}$ 7.45-7.50 (5H, m) 7.61 (2H, d $J=8.58\text{ Hz}$) 7.82 (1H, d $J=7.59\text{ Hz}$)</p>
4		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 700 (M^+) 516 365 240</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.26 (4H, m) 1.83-2.09 (2H, m) 2.17-2.36 (4H, m) 3.11 (2H, br s) 3.67 (1H, quint) 3.79 (3H, s) 4.35 (2H, br s) 5.26 (2H, br s) 5.72-7.09 (5H, m) 7.12 (1H, br s) 7.26 (1H, s) 7.30-7.90 (6H, m)</p>
5		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 684 (M^+) 645 500</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.22-1.32 (4H, m) 1.86-2.10 (2H, m) 2.16-2.31 (4H, m) 2.36 (3H, s) 2.71 (2H, br s) 3.13 (2H, br s) 3.72 (1H, quint) 4.38 (2H, s) 5.29 (2H, s) 6.81-6.92 (4H, m) 7.10-7.21 (3H, m) 7.44-7.59 (3H, m) 7.65 (2H, d $J=8.25\text{ Hz}$) 7.87 (1H, d $J=7.59\text{ Hz}$)</p>

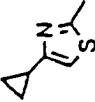
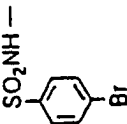

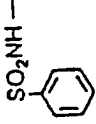
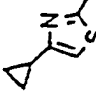
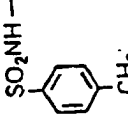
6		$-\text{CH}_2\text{O}-$		4	FAB-MS: (m/z) 670 (M^+) 486 346 ^1H NMR (CDCl_3) 1.23-1.34 (4H, m) 1.91-2.16 (2H, m) 2.19-2.42 (4H, m) 2.73 (2H, br s) 3.13 (2H, br s) 3.71 (1H, quint) 4.39 (2H, s) 5.11 (1H, br s) 5.34 (2H, s) 6.81-6.94 (4H, m) 7.13 (1H, t $J=7.76\text{ Hz}$) 7.41-7.65 (6H, m) 7.78 (2H, d $J=6.93\text{ Hz}$) 7.92 (1H, d $J=7.59\text{ Hz}$)
7		$-\text{CH}_2\text{O}-$		3	FAB-MS: (m/z) 690 (M^+) 346 258 ^1H NMR (CDCl_3) 1.41 (2H, br s) 1.92-2.12 (2H, m) 2.20-2.42 (4H, m) 2.73 (2H, br s) 3.22 (2H, br s) 3.70 (1H, quint) 4.38 (2H, s) 5.33 (2H, s) 5.74 (1H, br s) 6.80-6.94 (4H, m) 7.14 (1H, t) 7.35 (2H, d $J=8.58\text{ Hz}$) 7.52-7.60 (3H, m) 7.69- (2H, d $J=8.57\text{ Hz}$) 7.85 (1H, d $J=7.26\text{ Hz}$)
8		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	FAB-MS: (m/z) 676 (M^+) 492 458 ^1H NMR (CDCl_3) 1.92-2.40 (6H, m) 2.70 (2H, br s) 3.26 (2H, br s) 3.71 (1H, m) 4.34 (2H, s) 5.40 (2H, s) 6.19 (1H, br s) 6.77-6.97 (4H, m) 7.12 (1H, m) 7.25-7.31 (3H, m) 7.50-7.62 (5H, m) 7.93 (1H, d)

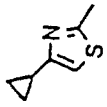
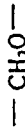
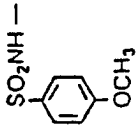


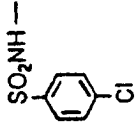

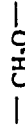
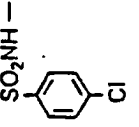
9		$\text{---CH}_2\text{O---}$		2	<p>FAB-MS: (m/z) 720(M⁺) 642 536</p> <p>¹H NMR(CDCl₃)</p> <p>1.85-2.13 (2H, m) 2.15-2.44 (4H, m) 2.70 (2H, br s) 3.27 (2H, t, J=5.6 Hz) 4.34 (2H, s) 5.42 (2H, s) 6.16 (1H, br s) 6.77 (1H, d, J=7.91 Hz) 6.87-6.90 (2H, m) 6.97 (1H, s) 7.42-7.63 (7H, m) 7.95 (1H, d, J=7.59 Hz)</p>
10		$\text{---CH}_2\text{O---}$		2	<p>FAB-MS: (m/z) 660(M⁺) 476 258</p> <p>¹H NMR(CDCl₃)</p> <p>1.85-2.43 (4H, m) 2.71 (2H, br s) 3.25 (2H, m) 3.74 (1H, quint) 4.33 (2H, s) 5.46 (2H, s) 5.97 (1H, br s) 6.77 (1H, d, J=7.58 Hz) 6.85-6.92 (2H, m) 6.98-7.15 (4H, m) 7.54-7.69 (5H, m) 8.00 (1H, d, J=7.58 Hz)</p>
11		$\text{---CH}_2\text{O---}$		2	<p>FAB-MS: (m/z) 642(M⁺) 458</p> <p>¹H NMR(CDCl₃)</p> <p>1.89-2.43 (6H, m) 2.73 (2H, br s) 3.25 (2H, m) 3.74 (1H, quint) 4.31 (2H, s) 5.43 (2H, s) 5.89 (1H, br s) 6.77 (1H, d, J=7.58 Hz) 6.89 (2H, m) 6.97 (1H, d, J=0.66 Hz) 7.11 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.35-7.70 (8H, m) 8.00 (1H, d, J=7.58 Hz)</p>

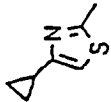
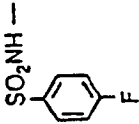
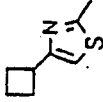
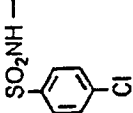
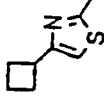
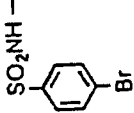
12		$\text{---CH}_2\text{O---}$		5	<p>FAB-MS: (m/z) 718 (M^+) 684 645 534</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.05 (2H, m) 1.27 (4H, m) 1.85-2.45 (6H, m) 2.78 (2H, m) 3.10 (2H, m) 3.73 (1H, quint) 4.40 (2H, s) 5.13 (1H, br s) 5.37 (2H, s) 6.82-6.90 (2H, m) 6.95 (2H, d, $J=0.66\text{Hz}$) 7.16 (1H, m) 7.46 (2H, m) 7.54-7.74 (3H, m) 7.76 (2H, dd, $J=1.98$ 6.93 Hz) 7.96 (1H, m)</p>
13		$\text{---CH}_2\text{O---}$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 704 (M^+) 520</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.30 (4H, m) 1.90-2.08 (2H, m) 2.16-2.39 (4H, m) 2.72 (2H, br s) 3.14 (2H, br s) 3.71 (1H, quint) 4.40 (2H, s) 5.22 (1H, br s) 5.36 (2H, s) 6.80-6.94 (4H, m) 7.13 (1H, d, $J=7.59\text{Hz}$) 7.38 (2H, d, $J=6.92\text{Hz}$) 7.54-7.72 (5H, m) 7.89 (1H, d)</p>
14		$\text{---CH}_2\text{O---}$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 676 (M^+) 492 228</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.31 (10H, m) 2.77 (2H, m) 3.14 (3H, m) 4.43 (2H, s) 5.14 (1H, t, $J=5.78\text{Hz}$) 5.37 (2H, s) 6.81-6.95 (4H, m) 7.08-7.18 (3H, m) 7.53-7.70 (3H, m) 7.81-7.92 (2H, m) 7.94 (1H, d, $J=7.59\text{Hz}$)</p>

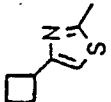
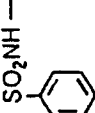
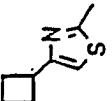
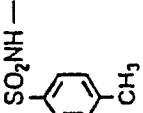

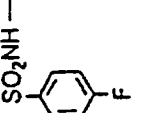
15				4	<p>FAB-MS: (m/z) 736(M⁺) 552 246</p> <p>¹H NMR(CDCl₃)</p> <p>1.31(10H, m) 2.74(2H, m) 3.14(3H, m)</p> <p>4.41(2H, s) 5.35(2H, s) 5.25(1H, br s)</p> <p>6.81-6.92(4H, m) 7.14(1H, t J=7.92 Hz) 7.51-7.81(7H, m) 7.90(1H, m)</p>
16				4	<p>FAB-MS: (m/z) 688(M⁺) 504</p> <p>¹H NMR(CDCl₃)</p> <p>1.24-1.33(10H, m) 2.73(2H, m) 3.10-3.23(3H, m) 3.84(3H, s) 4.39(2H, s) 4.64(1H, br s) 4.92(1H, br s) 5.36(2H, s) 6.82-6.94(6H, m) 7.15(1H, t J=7.92 Hz) 7.53-7.74(5H, m) 7.95(1H, d J=7.59 Hz)</p>
17				4	<p>FAB-MS: (m/z) 672(M⁺) 488 334 246</p> <p>¹H NMR(CDCl₃)</p> <p>1.09-1.33(10H, m) 2.39(3H, s) 2.72(2H, m) 3.11-3.22(3H, m) 4.40(1H, br s) 4.97(1H, br s) 5.36(2H, s) 5.59(1H, br s) 6.82-6.93(4H, m) 7.14(1H, t J=7.92 Hz) 7.25(2H, d J=8.24 Hz) 7.52-7.68(4H, m) 7.94(1H, d J=7.26 Hz)</p>

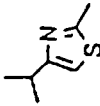
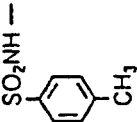


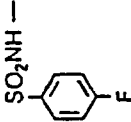


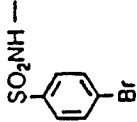


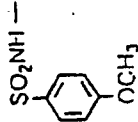
18		$-\text{CH}_3\text{O}-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 658 (M⁺) 518 474</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.25-1.33 (10H, m) 2.76 (2H, m) 3.11-3.18 (3H, m) 4.40 (2H, s) 5.13 (1H, br s) 5.34 (2H, s) 6.82-6.93 (4H, m) 7.15 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.43-7.67 (6H, m) 7.79 (2H, d, J=6.93 Hz) 7.93 (1H, d, J=7.59 Hz)</p>
19		$-\text{CH}_3\text{O}-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 726 (M⁺) 542</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.25-1.33 (4H, m) 2.72 (2H, br s) 3.17 (2H, m) 4.39 (2H, s) 5.33 (2H, s) 6.82-6.91 (3H, m) 7.16 (1H, m) 7.30-7.58 (10H, m) 7.69 (2H, dd, J=6.75 1.8 Hz) 7.83-7.87 (3H, m)</p>
20		$-\text{CH}_3\text{O}-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 690 (M⁺) 504</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>0.85-0.93 (4H, m) 1.13 (4H, d, J=6.26 Hz) 2.05 (1H, br s) 2.68 (2H, br s) 3.13 (2H, br s) 4.38 (2H, s) 5.23 (2H, s) 6.70-6.90 (3H, m) 7.13 (1H, br s) 7.30-7.90 (8H, m)</p>
21		$-\text{CH}_3\text{O}-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 674 (M⁺) 490 353 244</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>0.62-0.99 (4H, m) 1.13 (4H, d, J=6.26 Hz) 2.08 (1H, m) 2.75 (2H, br s) 3.12 (2H, m) 4.40 (2H, s) 5.23 (1H, br s) 6.81-6.89 (4H, m) 7.07-7.17 (3H, m) 7.51-7.66 (3H, m) 7.77-7.82 (2H, m) 7.90 (1H, d, J=7.26 Hz)</p>


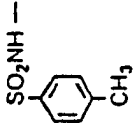

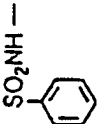

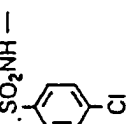

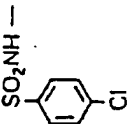
22		$\text{---CH}_2\text{O---}$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 736 (M⁺+1) 550 244 246</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>0.80-0.95 (4H, m) 1.18-1.23 (4H, m) 2.23 (1H, m) 2.62 (2H, br s) 3.06 (2H, br s) 4.33 (2H, s) 5.17 (2H, s) 6.88 (4H, br s) 7.12 (1H, m) 7.26-7.47 (6H, m) 7.56 (2H, d J=8.58 Hz) 7.63 (1H, d J=7.92 Hz)</p>
23		$\text{---CH}_2\text{O---}$		4	<p>FAB-MS: (M/Z) 656 (M⁺) 472 332</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>0.86-0.96 (4H, m) 1.25 (4H, m) 2.09 (3H, m) 2.76 (2H, br s) 3.15 (2H, br s) 4.39 (2H, s) 5.29 (2H, s) 6.83-6.90 (4H, m) 7.14 (1H, m) 7.46-7.66 (6H, m) 7.80 (2H, d J=7.26 Hz) 7.93 (1H, d J=7.26 Hz)</p>
24		$\text{---CH}_2\text{O---}$		4	<p>FAB-MS (m/z) 670 (M⁺) 486 349 244</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>0.81-0.94 (4H, m) 1.24-1.32 (4H, m) 2.02-2.12 (1H, m) 2.37 (3H, s) 2.73 (2H, br s) 3.15 (2H, m) 4.39 (2H, s) 5.25 (2H, s) 6.82-6.87 (4H, m) 7.11-7.26 (4H, m) 7.47-7.67 (5H, m) 7.87 (1H, d J=7.26 Hz)</p>



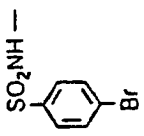


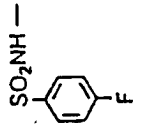
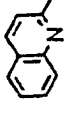

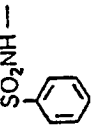
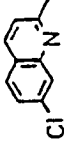

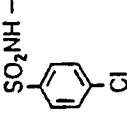
25				4	<p>FAB-MS: (m/z), 686 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>0.84-0.99 (4H, m) 1.25-1.36 (4H, m) 2.09 (1H, m) 2.74 (2H, br s) 3.15 (2H, d, J=6.93 Hz) 3.84 (3H, s) 4.39 (2H, s) 5.01 (1H, br s) 5.29 (2H, s) 6.82-6.94 (6H, m) 7.15 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.52-7.75 (5H, m) 7.93 (1H, d, J=7.59 Hz)</p>
26				3	<p>FAB-MS: (m/z) 676 (M⁺) 493 318 244</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>0.82-0.99 (4H, m) 1.40 (2H, d, J=5.94 Hz) 2.08 (1H, m) 2.77 (2H, br s) 3.26 (2H, m) 4.38 (2H, s) 5.28 (1H, s) 5.66 (1H, br s) 6.80-6.88 (4H, m) 7.15 (1H, m) 7.39 (2H, dd, J=6.92 1.98 Hz) 7.52-7.63 (3H, m) 7.71 (2H, dd, J=6.93 1.98 Hz) 7.86 (1H, d, J=7.26 Hz)</p>
27				2	<p>FAB-MS: (m/z) 662 (M⁺) 478 341</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>0.82-0.98 (4H, m) 2.09 (1H, m) 2.73 (2H, br s) 3.30 (2H, t, J=5.75 Hz) 4.35 (2H, s) 5.36 (2H, s) 6.02 (1H, br s) 6.78-6.91 (4H, m) 7.13 (1H, t, J=7.76 Hz) 7.33 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.53-7.67 (5H, m) 7.96 (1H, d, J=7.59 Hz)</p>

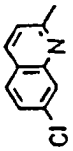

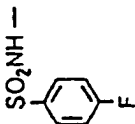
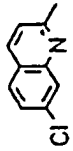

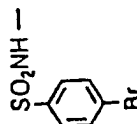
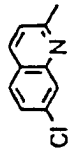

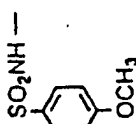
28		$-\text{CH}_2\text{O}-$		2	<p>FAB-MS: (m/z) 646 (M^+)</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>0.82-0.97 (4H, m) 2.09 (1H, m) 2.74 (2H, br s) 3.30 (2H, t, $J=5.78\text{ Hz}$) 4.35 (2H, s) 5.34 (2H, s) 5.94 (1H, br s) 6.78-6.89 (4H, m) 7.00-7.16 (3H, m) 7.53-7.65 (5H, m) 7.95 (1H, d, $J=7.92\text{ Hz}$)</p>
29		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 702 (M^+) 518 256 244</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.20-1.40 (4H, m) 1.82-2.41 (6H, m) 2.75 (2H, br s) 3.01 (2H, t) 3.14 (2H, t) 3.31 (2H, t) 3.66 (1H, quint) 4.39 (2H, s) 5.38 (1H, br s) 6.77 (1H, s) 7.02-7.17 (4H, m) 7.50-7.65 (3H, m) 7.71 (2H, d, $J=8.58\text{ Hz}$) 7.38 (2H, d, $J=8.57\text{ Hz}$) 7.90 (1H, d, $J=7.26\text{ Hz}$)</p>
30		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 748 (M^+) 670 564</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.20-1.40 (4H, m) 1.81-2.41 (6H, m) 2.73 (2H, br s) 3.03 (2H, m) 3.13 (2H, m) 3.32 (2H, m) 3.66 (1H, quint) 4.39 (2H, s) 5.38 (1H, br s) 6.77 (1H, s) 7.02-7.16 (5H, m) 7.52-7.65 (6H, m) 7.89 (1H, d, $J=7.59\text{ Hz}$)</p>



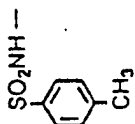
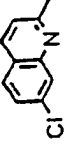

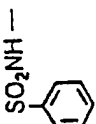
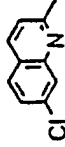

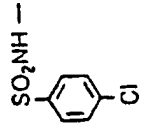
31		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 669 (M^+)</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>0.82-0.99 (4H, m) 1.40 (2H, d $J=5.94\text{ Hz}$)</p> <p>2.08 (1H, m) 2.77 (2H, br s) 3.26 (2H, m) 4.38 (2H, s) 5.28 (1H, s) 5.66 (1H, br s) 6.80-6.88 (4H, m) 7.15 (1H, m) 7.39 (2H, dd $J=6.92$ 1.98 Hz) 7.52-7.63 (3H, m) 7.71 (2H, dd $J=6.93$ 1.98 Hz) 7.86 (1H, d $J=7.26\text{ Hz}$)</p>
32		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 683 (M^+)</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.20-1.40 (4H, m) 1.82-2.37 (6H, m) 2.39 (3H, m) 2.72 (2H, m) 3.01 (2H, t) 3.13 (2H, t) 3.33 (2H, t) 3.67 (1H, quint) 4.38 (2H, s) 6.76 (1H, d $J=0.66\text{ Hz}$) 7.04-7.26 (7H, m) 7.51-7.68 (4H, m) 7.92 (1H, d $J=7.59\text{ Hz}$)</p>
33		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 674 (M^+)</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.28 (10H, m) 2.70-2.78 (2H, m) 2.99-3.66 (4H, m) 3.34 (2H, m) 4.39 (2H, s) 5.21 (1H, br t) 6.74 (1H, s) 7.16 (6H, m) 7.52-7.67 (3H, m) 7.77-7.82 (2H, m) 7.91 (1H, d $J=7.59\text{ Hz}$)</p>



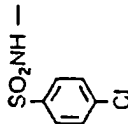

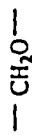
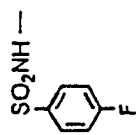

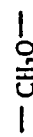
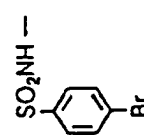
34		$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 671 (M^+)</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.28 (10H, m) 2.39 (3H, s) 2.68 (2H, m)</p> <p>2.99–3.19 (4H, m) 3.34 (2H, m) 4.38 (2H, s) 5.00 (1H, br t) 6.73 (1H, s) 7.03–7.26 (6H, m) 7.51–7.68 (5H, m) 7.92 (1H, d, $J=7.26\text{ Hz}$)</p>
35				4	<p>FAB-MS: (m/z) 674 (M^+) 645</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.23–1.35 (4H, m) 2.65 (2H, br s) 3.20 (2H, br s) 4.52 (2H, s) 5.77 (1H, br s) 6.81–7.05 (3H, m) 7.15–7.17 (2H, m) 7.39–7.95 (13H, m) 8.25 (2H, m)</p>
36				4	<p>FAB-MS: (m/z) 734 (M^+) 550 244</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.22–1.33 (4H, m) 2.63 (2H, br s) 3.19 (2H, br s) 4.52 (2H, s) 5.96 (1H, br s) 7.05–7.16 (2H, m) 7.38–7.93 (16H, m) 8.25 (2H, m)</p>
37				4	<p>FAB-MS: (m/z) 686 (M^+) 645</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.22–1.35 (4H, m) 2.66 (2H, br s) 3.21 (2H, br s) 3.77 (3H, s) 4.52 (2H, s) 5.29 (1H, br s) 6.82 (2H, m) 5.29 (1H, br s) 6.82 (2H, m) 7.19 (2H, d, $J=4.62\text{ Hz}$) 7.40–7.94 (14H, m) 8.25 (2H, m)</p>


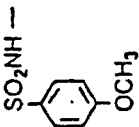

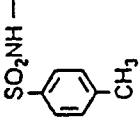
38			4	FAB-MS: (m/z) 670 (M ⁺) 645 553 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.19-1.32 (4H, m) 2.31 (3H, s) 2.63 (2H, br s) 3.19 (2H, br s) 4.50 (2H, s) 5.44 (1H, br s) 7.26 (4H, m) 7.39-7.78 (13H, m) 7.87 (1H, d J=7.92 Hz) 8.24 (2H, m)
39			4	FAB-MS: (m/z) 656 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.20-1.32 (4H, m) 2.64 (2H, br s) 3.18 (2H, br s) 4.51 (2H, s) 5.58 (1H, br s) 7.12-7.92 (19H, m) 8.24 (2H, m)
40			3	FAB-MS: (m/z) 676 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.25-1.33 (2H, m) 2.63-2.70 (2H, m) 3.10-3.21 (4H, m) 3.50 (2H, t J=7.92 Hz) 4.34 (2H, s) 6.17 (1H, br s) 6.99-7.14 (3H, m) 7.26 (4H, m) 7.39-7.78 (13H, m) 7.87 (1H, d J=7.92 Hz) 8.24 (2H, m)
41			2	FAB-MS: (m/z) 663 (M ⁺) 608 476 244 ¹ H NMR (CDCl ₃) 2.75 (2H, s) 3.30 (2H, s) 4.48 (2H, s) 5.98 (1H, br s) 7.13 (2H, m) 7.43-7.93 (14H, m) 8.30 (1H, d J=8.57 Hz) 8.35 (1H, d J=8.91 Hz)


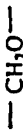
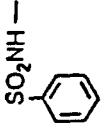


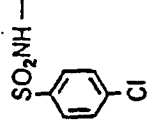

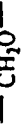
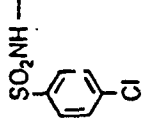
42				2	<p>FAB-MS: (m/z) 708 (M⁺) 522 244</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>2.73 (2H, s) 3.30 (2H, s) 4.48 (2H, s) 7.12 (2H, s) 7.39-7.91 (16H, m) 8.27 (1H, d J=8.58 Hz) 8.33 (1H, d J=8.91 Hz)</p>
43				2	<p>FAB-MS: (m/z) 646 (M⁺) 460 244</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>2.75 (2H, s) 3.31 (2H, s) 4.48 (2H, s) 6.96 (2H, t) 7.11 (2H, d J=4.29 Hz) 7.42-7.92 (14H, m) 8.23 (1H, d J=8.58 Hz) 8.33 (1H, d J=8.91 Hz)</p>
44				2	<p>FAB-MS: (m/z) 628 (M⁺) 483</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>2.87 (2H, dd J=12.2 5.94 Hz) 3.37 (2H, m) 4.00 (3H, s) 4.45 (2H, s) 7.22-7.75 (17H, m) 7.80 (1H, d J=7.92 Hz) 7.95 (1H, dd J=6.1 1.5 Hz) 8.09 Hz (1H, d J=8.25 Hz) 8.16 (1H, d J=8.9 Hz)</p>
45				4	<p>FAB-MS: (m/z) 724 (M⁺) 675</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.21-1.40 (4H, m) 2.68-2.72 (2H, m) 3.22 (2H, br t J=6.93 Hz) 4.50 (2H, s) 5.59-5.64 (1H, m) 7.18 (2H, d J=4.95 Hz) 7.30-7.72 (14H, m) 7.89 (1H, d J=7.59 Hz) 8.13-8.17 (2H, m)</p>


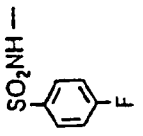

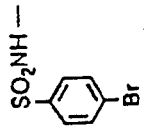

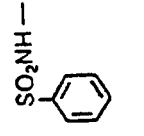
46				4	<p>FAB-MS: (m/z) 708 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.22-1.42 (4H, m) 2.68-2.72 (2H, m) 3.21 (2H, br t) 4.50 (2H, s) 5.54-5.60 (1H, m) 7.00-7.06 (2H, m) 7.15-7.17 (2H, m) 7.41 (2H, dd J=1.98 8.58 Hz) 7.47-7.78 (10H, m) 7.88 (1H, d J=7.26 Hz) 8.13-8.17 (2H, m)</p>
47				4	<p>FAB-MS: (m/z) 768 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.21-1.40 (4H, m) 2.67-2.75 (2H, m) 3.21 (2H, br t J=6.60 Hz) 4.50 (2H, s) 5.58-5.63 (1H, m) 7.70 (2H, d J=4.62 Hz) 7.38-7.66 (12H, m) 7.71 (2H, d J=8.9 Hz) 7.88 (1H, d J=7.26 Hz) 8.13-8.17 (2H, m)</p>
48				4	<p>FAB-MS: (m/z) 720 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.21-1.41 (4H, m) 2.67-2.74 (2H, m) 3.23 (2H, br t J=6.93 Hz) 3.78 (3H, s) 4.50 (2H, s) 5.10-5.15 (1H, m) 6.86 (2H, d J=8.91 Hz) 7.19-7.21 (2H, m) 7.44 (2H, dd J=1.81 8.75 Hz) 7.50-7.73 (10H, m) 7.91 (1H, d J=7.92 Hz) 8.08-8.17 (2H, m)</p>


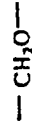
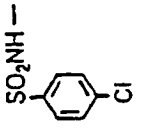
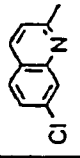

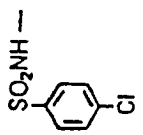
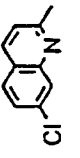
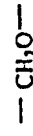
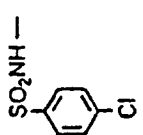
49				4	<p>FAB-MS: (m/z) 704 (M⁺)</p> <p>¹H NMR(CDCl₃)</p> <p>1.20-1.41 (4H, m) 2.32 (3H, s) 2.67-2.70 (2H, m) 3.21 (2H, br t J=6.93 Hz) 4.49 (2H, s) 5.22-5.29 (1H, m) 7.12-7.21 (4H, m) 7.41 (2H, dd J=1.98 8.58 Hz) 7.47-7.72 (10H, m) 7.89 (1H, d J=7.92 Hz) 8.07-8.16 (2H, m)</p>
50				4	<p>FAB-MS: (m/z) 690 (M⁺)</p> <p>¹H NMR(CDCl₃)</p> <p>1.20-1.40 (4H, m) 2.67-2.75 (2H, m) 3.21 (2H, br t J=6.93 Hz) 4.50 (2H, s) 5.30-5.37 (1H, m) 7.06 (1H, d J=6.27 Hz) 7.18 (2H, d J=4.62 Hz) 7.36-7.75 (14H, m) 7.90 (1H, d J=7.92 Hz) 8.13-8.16 (2H, m)</p>
51				3	<p>FAB-MS: (m/z) 710 (M⁺)</p> <p>¹H NMR(CDCl₃)</p> <p>1.46-1.53 (2H, m) 2.51-2.60 (2H, m) 3.22 (2H, br t J=7.09 Hz) 4.48 (2H, s) 7.25 (1H, d J=7.26 Hz) 7.36-7.43 (2H, m) 7.58-7.76 (10H, m) 7.82 (1H, d J=16.2 Hz) 7.93 (2H, d J=8.58 Hz) 7.98-8.06 (2H, m) 8.41 (1H, d J=8.91 Hz)</p>

52				2	<p>FAB-MS: (m/z) 696 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>2.75-2.79 (2H, m) 3.30-3.35 (2H, m) 4.48 (2H, s) 7.14 (2H, d J=4.29 Hz) 7.25-7.29 (2H, m) 7.42-7.64 (10H, m) 7.70-7.77 (2H, m) 7.90 (1H, d J=7.59 Hz) 8.22 (1H, d J=8.9 Hz)</p>
53				4	<p>FAB-MS: (m/z) 678 (M⁺) 494 248</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.10-1.28 (4H, m) 2.62-2.68 (2H, m) 3.07 (2H, br t J=6.60 Hz) 4.37 (2H, s) 5.36 (1H, br s) 5.42 (1H, s) 6.78 (1H, d J=7.58 Hz) 6.91 (1H, dd J=8.25 Hz) 7.00-7.14 (4H, m) 7.45-7.76 (8H, m) 7.85 (2H, t J=9.06 Hz) 8.22 (2H, t J=7.43 Hz)</p>
54				4	<p>FAB-MS: (m/z) 737 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.08-1.28 (4H, m) 2.58-2.66 (2H, m) 3.00-3.10 (2H, m) 4.34 (2H, s) 5.33 (2H, s) 6.77 (1H, d J=7.25 Hz) 6.88 (1H, dd J=8.25 Hz) 6.94 (1H, s) 7.10 (1H, t) J=7.75 Hz) 7.30-7.80 (12H, m) 8.12 (1H, d J=8.92 Hz) 8.17 (1H, d J=8.25 Hz)</p>


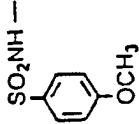

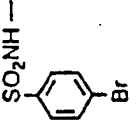

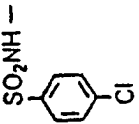
55			4	<p>FAB-MS: (m/z) 690 (M⁺)</p> <p>¹H NMR(CDCl₃)</p> <p>1.08-1.18 (2H, m) 1.20-1.31 (2H, m)</p> <p>2.60-2.65 (2H, m) 3.03 (2H, t J=6.9 Hz)</p> <p>3.81 (3H, s) 4.36 (2H, s) 4.86 (1H, br s)</p> <p>5.46 (2H, s) 6.78 (1H, d J=7.58 Hz)</p> <p>6.87-6.93 (3H, m) 7.02 (1H, s)</p> <p>7.12 (1H, t J=7.75 Hz) 7.49-7.61 (3H, m)</p> <p>7.67-7.79 (5H, m) 7.84 (1H, d J=7.91 Hz)</p> <p>7.93 (1H, d J=7.59 Hz)</p> <p>8.24-8.29 (2H, m)</p>
56			4	<p>FAB-MS: (m/z) 674 (M⁺)</p> <p>¹H NMR(CDCl₃)</p> <p>1.07-1.16 (2H, m) 1.18-1.29 (2H, m) 2.36 (3H, s)</p> <p>2.59-2.65 (3H, m) 3.04 (2H, t J=6.77 Hz)</p> <p>4.35 (3H, s) 4.95-5.02 (1H, m)</p> <p>5.44 (2H, s) 6.78 (1H, d J=7.58 Hz)</p> <p>6.91 (1H, dd J=7.92 Hz) 7.01 (1H, s)</p> <p>7.11 (1H, t J=7.76 Hz) 7.19 (2H, d J=7.92 Hz)</p> <p>7.47-7.78 (8H, m) 7.83 (1H, d J=7.91 Hz)</p> <p>7.91 (1H, d J=7.59 Hz)</p> <p>8.24 (2H, d J=8.58 Hz)</p>


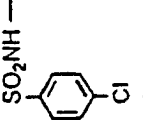

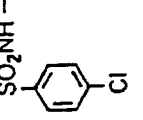
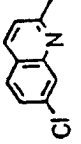
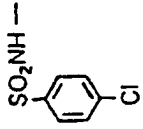
57				4	<p>FAB-MS: (m/z) 660 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.05-1.15 (2H, m) 1.17-1.29 (2H, m) 2.60-2.67 (2H, m) 3.02 (2H, t J=6.93 Hz) 4.35 (2H, s) 4.94-4.98 (1H, m) 5.50 (2H, s) 6.78 (1H, d J=7.58 Hz) 6.93 (1H, dd J=7.58 Hz) 7.05 (1H, s) 7.12 (1H, t J=7.92 Hz) 7.40-7.62 (6H, m) 7.69-7.80 (5H, m) 7.85 (1H, d J=7.92 Hz) 7.95 (1H, d J=7.92 Hz) 8.27-8.32 (2H, m)</p>
58				3	<p>FAB-MS: (m/z) 674 (M⁺) 539</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.25-1.37 (2H, m) 2.58-2.67 (2H, m) 3.14 (2H, t J=6.43 Hz) 4.34 (2H, s) 5.52 (2H, s) 6.55-6.63 (1H, m) 6.77 (1H, d J=7.58 Hz) 6.93 (1H, d J=7.91 Hz) 7.01 (1H, m) 7.12 (1H, t J=7.92 Hz) 7.32 (2H, d J=8.58 Hz) 7.51-7.67 (6H, m) 7.71-7.90 (4H, m) 8.30 (2H, d J=8.57 Hz)</p>
59				2	<p>FAB-MS: (m/z) 666 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>2.66 (2H, br s) 3.21 (2H, br s) 4.32 (2H, br s) 5.54 (2H, br s) 6.75 (1H, d J=6.93 Hz) 6.91 (1H, d J=8.58 Hz) 7.00 (2H, s) 7.10 (1H, t J=7.75 Hz) 7.24-7.27 (2H, m) 7.47-7.61 (6H, m) 7.75-7.93 (4H, m) 8.26-8.43 (2H, m)</p>

60			2	FAB-MS: (m/z) 650 (M ⁺) ¹ H NMR(CDCl ₃) 2.65-2.70 (2H, m) 3.23 (2H, br t) 4.33 (2H, s) 5.50 (2H, s) 6.76 (1H, d J=7.59 Hz) 6.89-7.00 (4H, m) 7.10 (1H, t J=7.75 Hz) 7.42-7.62 (6H, m) 7.73-7.92 (4H, m) 8.23-8.32 (2H, m)
61			2	FAB-MS: (m/z) 710 (M ⁺) ¹ H NMR(CDCl ₃) 2.64-2.70 (2H, m) 3.21 (2H, t J=5.61 Hz) 4.32 (2H, s) 5.57 (2H, s) 6.75 (1H, d J=7.26 Hz) 6.92 (1H, dd J=2.31 8.24 Hz) 7.01 (1H, s) 7.11 (1H, t J=7.92 Hz) 7.46 (4H, m) 7.49-7.65 (4H, m) 7.77-7.95 (4H, m) 8.28-8.36 (2H, m)
62			2	FAB-MS: (m/z) 633 (M ⁺) ¹ H NMR(CDCl ₃) 2.65-2.70 (2H, m) 3.18 (2H, br t J=5.61 Hz) 4.29 (2H, s) 5.59 (2H, s) 6.73 (1H, d J=7.59 Hz) 6.96 (1H, dd J=1.98 8.25 Hz) 7.00 (1H, s) 7.09 (1H, t J=7.92 Hz) 7.34 (2H, t J=7.43 Hz) 7.42-7.71 (7H, m) 7.76-7.84 (2H, m) 7.88 (1H, d J=7.92 Hz) 7.98 (1H, d J=7.59 Hz) 8.33 (1H, d J=8.91 Hz) 8.34 (1H, d J=8.25 Hz)

63				5	<p>FAB-MS: (m/z) 721 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>0.89-0.99 (2H, m) 1.11-1.27 (4H, m) 2.67-2.74 (2H, m) 3.04 (2H, t) J=6.93 Hz) 4.38 (2H, s) 5.42 (2H, s) 6.79 (1H, d) J=7.26 Hz) 6.91 (1H, dd) J=1.65 8.25 Hz) 7.02 (1H, s) 7.13 (1H, t) J=7.92 Hz) 7.36 (2H, d) J=8.58 Hz) 7.47-7.78 (8H, m) 7.84 (1H, d) J=8.24 Hz) 7.91 (1H, d) J=7.59 Hz) 8.24 (2H, d) J=8.58 Hz)</p>
64				2	<p>FAB-MS: (m/z) 700 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>2.70-2.79 (2H, m) 3.26 (2H, t) J=5.78 Hz) 4.34 (2H, s) 5.47 (2H, s) 5.99-6.08 (1H, m) 6.78 (1H, d) J=7.58 Hz) 6.91 (1H, dd) J=1.98 8.25 Hz) 6.98 (1H, s) 7.12 (1H, t) J=7.92 Hz) 7.28 (2H, d) J=8.58 Hz) 7.50-7.81 (8H, m) 7.93 (1H, d) J=7.26 Hz) 8.21 (1H, d) J=1.98 Hz) 8.27 (1H, d) J=8.58 Hz)</p>
65				4	<p>FAB-MS: (m/z) 730 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.18-1.36 (4H, m) 2.68-2.74 (2H, m) 3.13 (2H, t) J=6.76 Hz) 4.39 (2H, s) 6.80 (1H, d) J=7.59 Hz) 6.90 (1H, dd) J=7.92 Hz) 6.97 (1H, m) 7.14 (1H, t) J=7.92 Hz) 7.35 (2H, d) J=8.58 Hz) 7.48-7.70 (7H, m) 7.76 (1H, d) J=8.58 Hz) 7.88 (1H, d) J=7.26 Hz) 8.14 (1H, d) J=1.65 Hz) 8.20 (1H, d) J=8.58 Hz)</p>

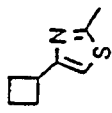

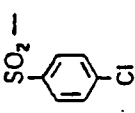

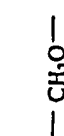
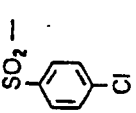
66		$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 692 (M⁺) 600 508 246</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.10-1.30 (4H, m) 3.60-2.68 (2H, m) 3.05-3.13 (4H, m) 3.44 (2H, t, J=7.92 Hz) 4.38 (2H, s) 5.74-5.81 (1H, m) 7.01-7.11 (3H, m) 7.26-7.37 (4H, m) 7.46 (1H, t, J=1.32-7.5 Hz) 7.53-7.68 (5H, m) 7.72-7.88 (3H, m) 8.22 (1H, d, J=8.25 Hz) 8.34 (1H, d, J=8.58 Hz)</p>
67		$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 676 (M⁺) 492 246</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.14-1.30 (4H, m) 2.59-2.67 (2H, m) 3.08-3.13 (4H, m) 3.44 (2H, t, J=7.92 Hz) 4.38 (2H, s) 5.60-5.70 (1H, m) 6.99-7.13 (5H, m) 7.26 (1H, s) 7.35 (1H, d, J=8.58 Hz) 7.43-7.64 (4H, m) 7.71-7.88 (5H, m) 8.21 (1H, d, J=8.58 Hz) 8.34 (1H, d, J=8.58 Hz)</p>
68		$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$		4	<p>MS: (m/z) 672 (M⁺) 488 246</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.10-1.30 (4H, m) 2.34 (3H, s) 2.59-2.65 (2H, m) 3.04-3.12 (4H, m) 3.42 (2H, t, J=7.75 Hz) 4.37 (2H, s) 5.25-5.32 (1H, m) 7.00-7.12 (3H, s) 7.17 (2H, d, J=7.92 Hz) 7.25 (1H, d, J=7.59 Hz) 7.32 (1H, d, J=8.58 Hz) 7.42-7.64 (6H, m) 7.71-7.81 (2H, m) 7.87 (1H, d, J=7.26 Hz) 8.18 (1H, d, J=8.58 Hz) 8.34 (1H, d, J=8.25 Hz)</p>

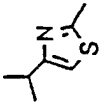
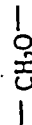
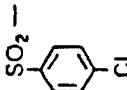


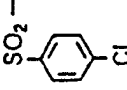
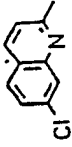

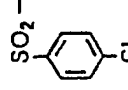
69		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 688 (M^+) 596 504 246</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.09-1.33 (4H, m) 2.59-2.68 (2H, m) 3.04-3.12 (4H, m) 3.42 (2H, t, $J=7.75\text{ Hz}$) 3.79 (3H, s) 4.37 (2H, s) 6.85 (2H, d, $J=8.91\text{ Hz}$) 7.00-7.12 (3H, m) 7.25 (1H, d, $J=6.27\text{ Hz}$) 7.32 (1H, d, $J=8.58\text{ Hz}$) 7.42-7.58 (3H, m) 7.62-7.81 (5H, m) 7.88 (1H, d, $J=7.26\text{ Hz}$) 8.18 (1H, d, $J=8.58\text{ Hz}$) 8.24 (1H, d, $J=8.58\text{ Hz}$)</p>
70		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 736 (M^+) 552 246</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>1.11-1.29 (4H, m) 2.58-2.64 (2H, m) 3.07-3.12 (4H, m) 3.43 (2H, t, $J=7.75\text{ Hz}$) 4.37 (2H, s) 5.78-5.82 (1H, m) 7.01-7.13 (3H, m) 7.25 (1H, d, $J=2.97\text{ Hz}$) 7.34 (1H, d, $J=8.54\text{ Hz}$) 7.42-7.47 (3H, m) 7.52-7.62 (5H, m) 7.71-7.87 (3H, m) 8.21 (1H, d, $J=8.58\text{ Hz}$) 8.33 (1H, d, $J=8.58\text{ Hz}$)</p>
71		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		2	<p>FAB-MS: (m/z) 664 (M^+) 480 246</p> <p>^1H NMR (CDCl_3)</p> <p>2.57-2.69 (2H, m) 2.99-3.07 (2H, m) 3.10-3.18 (2H, m) 3.18-3.27 (2H, m) 4.41 (2H, m) 7.00-7.04 (1H, m) 7.09 (1H, br s) 7.18-7.21 (2H, m) 7.41 (1H, d, $J=8.25\text{ Hz}$) 7.52-7.79 (9H, m) 7.85-8.00 (3H, m) 8.25 (1H, d, $J=8.58\text{ Hz}$)</p>
















72		$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$		3	<p>FAB-MS: (m/z) 678 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.25-1.33 (2H, m) 2.63-2.70 (2H, m) 3.10-3.21 (4H, m) 3.50 (2H, t J=7.92 Hz) 4.34 (2H, s) 6.17-6.24 (1H, m) 6.99-7.14 (3H, m) 7.26-7.33 (3H, m) 7.40 (1H, d J=8.58 Hz) 7.48 (1H, t d J=7.59 1.54 Hz) 7.56-7.67 (5H, m) 7.79-7.88 (3H, m) 8.27 (1H, d J=8.58 Hz) 8.42 (1H, d J=8.58 Hz)</p>
73		$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$		5	<p>FAB-MS: (m/z) 706 (M⁺) 672</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>0.89-1.01 (2H, m) 1.09-1.25 (4H, m) 2.64-2.72 (2H, m) 3.02-3.14 (4H, m) 3.47 (2H, t J=7.75 Hz) 4.38 (2H, s) 5.63-5.70 (1H, m) 7.00-7.13 (3H, m) 7.26-7.29 (1H, m) 7.36 (2H, d J=7.26 Hz) 7.44-7.83 (9H, m) 7.91 (1H, d J=7.26 Hz) 8.23 (1H, d J=8.58 Hz) 8.41 (1H, d J=8.58 Hz)</p>
74		$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 726 (M⁺) 542 383 280</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.18-1.35 (4H, m) 2.69 (2H, br d J=4.6 2 Hz) 3.05-3.13 (4H, m) 3.35 (2H, t J=7.76 Hz) 4.37 (1H, s) 5.42-5.50 (1H, m) 7.01-7.15 (3H, m) 7.20 (1H, m) 7.28-7.36 (3H, m) 7.44-7.74 (7H, m) 7.87 (1H, d J=7.59 Hz) 8.11 (1H, d J=8.58 Hz) 8.21 (1H, d J=1.32 Hz)</p>


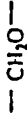
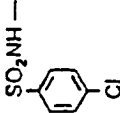


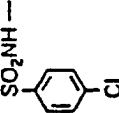
75		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 710 (M⁺) 526 228</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.19-1.37 (4H, m) 2.70 (2H, br d J=4.9 Hz) 3.05-3.15 (4H, m) 3.36 (2H, br t J=7.76 Hz) 4.38 (2H, s) 5.35-5.42 (1H, m) 7.02-7.15 (5H, m) 7.21 (1H, s) 7.23 (1H, d J=8.25 Hz) 7.44-7.78 (7H, m) 7.8 (7 (1H, d J=7.59 Hz) 8.12 (1H, d J=8.25 Hz) 8.21 (1H, s)</p>
76		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 706 (M⁺) 614 522 349</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.15-1.38 (4H, m) 2.37 (3H, s) 2.67-2.73 (2H, m) 3.05-3.13 (4H, m) 3.34 (2H, t J=7.92 Hz) 4.37 (2H, s) 5.05-5.13 (1H, m) 7.01-7.14 (3H, m) 7.20-7.30 (4H, m) 7.44-7.69 (6H, m) 7.72 (1H, d J=8.58 Hz) 7.90 (1H, d J=7.92 Hz) 8.05 (1H, d J=8.25 Hz) 8.20 (1H, d J=1.98 Hz)</p>
77		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 722 (M⁺) 688 538</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.15-1.39 (4H, m) 2.63-2.71 (2H, m) 3.04-3.13 (4H, m) 3.34 (2H, t J=7.92 Hz) 3.80 (3H, s) 4.37 (2H, s) 6.88 (2H, d J=8.91 Hz) 7.01-7.14 (3H, m) 7.19 (1H, s) 7.28 (1H, d J=8.58 Hz) 7.43-7.73 (7H, m) 7.88 (1H, d J=7.59 Hz) 8.09 (1H, d J=8.58 Hz) 8.21 (1H, d J=1.65 Hz)</p>

78		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		4	<p>FAB-MS: (m/z) 770 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.12-1.32 (4H, m) 2.65-2.72 (2H, m) 3.05-3.15 (4H, m) 3.35 (2H, t J=7.92 Hz) 4.38 (2H, s) 7.02-7.15 (3H, m) 7.20 (1H, s) 7.30 (1H, d J=8.58 Hz) 7.45-7.53 (4H, m) 7.56-7.66 (4H, m) 7.73 (1H, d J=8.58 Hz) 7.56-7.66 (4H, m) 7.73 (1H, d J=8.58 Hz) 7.86 (1H, d J=7.26 Hz) 8.12 (1H, d J=8.25 Hz) 8.21 (1H, d J=1.98 Hz)</p>
79		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		2	<p>FAB-MS: (m/z) 699 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>2.70-2.77 (2H, m) 3.10 (2H, t J=7.75 Hz) 3.23-3.28 (2H, m) 3.43 (2H, t J=7.91 Hz) 4.35 (2H, s) 6.99-7.13 (3H, m) 7.26-7.29 (3H, m) 7.36 (1H, d J=8.58 Hz) 7.48-7.54 (4H, m) 7.57-7.64 (2H, m) 7.76 (1H, d J=8.91 Hz) 7.91 (1H, d J=7.92 Hz) 8.18 (1H, d J=8.58 Hz) 8.26 (1H, d J=1.65 Hz)</p>
80		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$		3	<p>FAB-MS: (m/z) 712 (M⁺) 528</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.28-1.38 (2H, m) 2.68-2.75 (2H, m) 3.09 (2H, t J=7.76 Hz) 3.20-3.25 (2H, m) 3.39 (2H, t J=7.92 Hz) 4.35 (2H, s) 5.86 (1H, br t) 7.00-7.15 (3H, m) 7.25-7.26 (2H, m) 7.33 (2H, d J=8.58 Hz) 7.48-7.56 (2H, m) 7.59-7.68 (4H, m) 7.76 (1H, d J=8.91 Hz) 7.86 (1H, d J=7.92 Hz) 8.17 (1H, d J=8.58 Hz) 8.27 (1H, d)</p>

81				5	FAB-MS: (m/z) 703 (M ⁺) 669 519 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.11-1.19 (2H, m) 1.25-1.36 (2H, m) 1.47-1.58 (2H, m) 1.85-2.13 (2H, m) 2.17-2.31 (2H, m) 2.34-2.45 (2H, m) 2.87-2.96 (2H, m) 3.10 (2H, t, J=7.26 Hz) 3.74 (1H, quint, J=8.49 Hz) 4.39 (2H, s) 5.38 (2H, s) 6.80-6.88 (2H, m) 6.94-6.96 (2H, m) 7.13 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.50-7.70 (5H, m) 7.79 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.96 (1H, d, J=7.59 Hz)
82				5	FAB-MS: (m/z) 689 (M ⁺) 655 505 244 ¹ H NMR (CDCl ₃) 0.83-0.91 (2H, m) 0.91-1.00 (2H, m) 1.14-1.22 (2H, m) 1.26-1.38 (2H, m) 1.51-1.62 (2H, m) 2.07-2.17 (1H, m) 2.91-2.97 (2H, m) 3.12 (2H, t, J=7.26 Hz) 4.39 (2H, s) 5.30 (2H, s) 6.81-6.88 (3H, m) 6.93 (1H, br s) 7.15 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.52 (2H, d, J=8.57 Hz) 7.56-7.71 (3H, m) 7.81 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.95 (1H, d, J=7.59 Hz)

83				5	<p>FAB-MS: (m/z) 691 (M⁺) 657 507 473</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.11-1.19 (2H, m) 1.26-1.33 (8H, m) 1.47-1.59 (2H, m) 2.88-2.94 (2H, m) 3.08-3.13 (2H, m) 3.19 (1H, quint, J=6.93 Hz) 4.39 (2H, s) 5.38 (2H, s) 6.81-6.88 (2H, s) 6.93 (1H, s) 6.95 (1H, br s) 7.13 (1H, t, J=7.92 Hz) 7.52 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.56-7.70 (3H, m) 7.79 (2H, d, J=8.58 Hz) 7.96 (1H, d, J=7.59 Hz)</p>
84				5	<p>FAB-MS: (m/z) 689 (M⁺) 244</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.18-1.11 (2H, m) 1.22-1.39 (2H, m) 1.42-1.50 (2H, m) 2.78-2.84 (2H, m) 3.20 (2H, br t, J=6.78 Hz) 4.50 (2H, s) 7.14-7.16 (2H, s) 7.42-7.82 (15H, m) 7.91 (1H, d, J=7.26 Hz) 8.22-8.27 (2H, m)</p>
85				5	<p>FAB-MS: (m/z) 723 (M⁺)</p> <p>¹H NMR (CDCl₃)</p> <p>1.17-1.23 (2H, m) 1.24-1.37 (2H, m) 1.42-1.55 (2H, m) 2.82-2.87 (2H, m) 3.21 (2H, br t, J=6.93 Hz) 4.50 (2H, s) 7.17-7.22 (2H, m) 7.42-7.88 (14H, m) 7.91 (1H, d, J=7.59 Hz) 8.13-8.16 (2H, m)</p>

86						5	FAB-MS: (m/z) 691 (M ⁺) 507 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.05-1.15 (2H, m) 1.21-1.32 (2H, m) 1.41-1.51 (2H, m) 2.81-2.88 (2H, m) 3.01-3.18 (4H, m) 3.37-3.45 (2H, m) 4.37 (2H, s) 6.97-7.07 (3H, m) 7.26-7.31 (2H, m) 7.47-7.61 (5H, m) 7.67-7.82 (5H, m) 7.92 (1H, d J=7.26 Hz) 8.16 (1H, d J=8.25 Hz) 8.36 (1H, d J=8.25 Hz)
87						5	FAB-MS: (m/z) 725 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.08-1.18 (2H, m) 1.22-1.23 (2H, m) 1.45-1.56 (2H, m) 2.85-2.91 (2H, m) 3.04-3.12 (4H, m) 3.38 (2H, t J=7.76 Hz) 4.38 (2H, s) 6.99-7.15 (3H, m) 7.20-7.28 (2H, m) 7.44-7.68 (5H, m) 7.68-7.83 (4H, m) 7.92 (1H, d J=6.93 Hz) 8.08 (1H, d J=8.58 Hz) 8.24 (1H, d J=1.65 Hz)
88						5	FAB-MS: (m/z) 693 (M ⁺) ¹ H NMR (CDCl ₃) 0.95-1.06 (2H, m) 1.16-1.27 (2H, m) 1.37-1.49 (2H, m) 2.81-2.86 (2H, m) 3.01 (2H, t J=7.43 Hz) 4.35 (2H, s) 5.46 (2H, s) 6.77 (1H, d J=7.58 Hz) 6.90 (1H, dd J=1.82 8.08 Hz) 7.03 (1H, s) 7.11 (1H, t J=7.76 Hz) 7.47-7.64 (5H, m) 7.69-7.80 (5H, m) 7.85 (1H, d J=7.91 Hz) 7.96 (1H, dd J=1.49 7.76 Hz) 8.25-8.31 (2H, m)

89				4	FAB-MS: (m/z) 694 (M ⁺) 510 248 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.10-1.27 (4H, m) 2.61-2.68 (2H, m) 3.07 (2H, br t, J=6.93 Hz) 4.37 (2H, s) 5.44 (2H, s) 6.78 (1H, d, J=7.25 Hz) 6.91 (1H, d, J=8.24 Hz) 7.00 (1H, s) 7.09-7.15 (1H, m) 7.32 (2H, d, J=8.91 Hz) 7.46-7.78 (8H, m) 7.82-7.89 (2H, m) 8.21-8.26 (2H, m)
90				4	FAB-MS: (m/z) 690 (M ⁺) 506 244 ¹ H NMR (CDCl ₃) 1.20-1.39 (4H, m) 2.60-2.67 (2H, m) 3.15-3.21 (2H, m) 4.51 (2H, s) 5.98-6.02 (1H, br s) 7.03-7.17 (2H, m) 7.25-7.31 (2H, m) 7.36 (1H, d, J=7.26 Hz) 7.43-7.79 (12H, m) 7.86 (1H, d, J=7.59 Hz) 8.23-8.30 (2H, m)

BEISPIEL 12

Herstellung von Ethyl-2-[N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoat (Verbindung Nr. (1c)):

[0069] 2,15 g (3,11 mmol) 2-[N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoat (Verbindung Nr. (1c)):

xy]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure (Verbindung Nr. (1)) wurde mit 16 ml 1,2-Dichlorethan und 0,41 ml (4,7 mmol) Oxalylchlorid gemischt und in Gegenwart einer katalytischen Menge von N,N-Dimethylamid bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde zur Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verdampft und zusammen mit 12 ml Ethanol, 12 ml 1,2-Dichlorethan und 0,65 ml (4,66 mmol) Triethylamin bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser und gesättigtem wässrigen Natriumhydrogencarbonat zur Neutralisation gemischt und dann mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde mit gesättigtem wässrigen Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Eluent:n-Hexan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt, wodurch 1,42 g der Titelverbindung in einer Ausbeute von 63,5% erhalten wurden.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,23–1,41 (13H, m), 2,82 (2H, m), 3,06–3,17 (3H, m), 4,38–4,45 (4H, m), 4,83 (1H, t), 5,26 (2H, s), 6,90 (4H, d, J = 0,66 Hz), 7,22 (1H, m), 7,45 (2H, d, J = 1,98, 6,6 Hz), 7,51–7,65 (3H, m), 7,74 (2H, d, J = 1,98, 6,6 Hz), 7,83 (1H, m)

[0070] Auf die gleiche Weise wurden die Verbindungen der Beispiele 13 und 14 hergestellt.

BEISPIEL 13

Herstellung von Ethyl-2-{N-[4-(4-Methylbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-cyclobutyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoat (Verbindung Nr. (5c)):

¹H-NMR (CDCl₃): 1,22–1,41 (7H, m), 1,84–2,39 (6H, m), 2,41 (3H, s), 2,80 (2H, m), 3,16 (2H, m), 3,67 (1H, Quintett), 4,37–4,45 (4H, m), 4,61 (1H, t, J = 6,27 Hz), 5,27 (2H, s), 6,88–6,92 (4H, m), 7,22–7,29 (3H, m), 7,50–7,62 (3H, m), 7,68 (2H, d, J = 8,24 Hz), 7,82 (1H, d, J = 7,25 Hz)

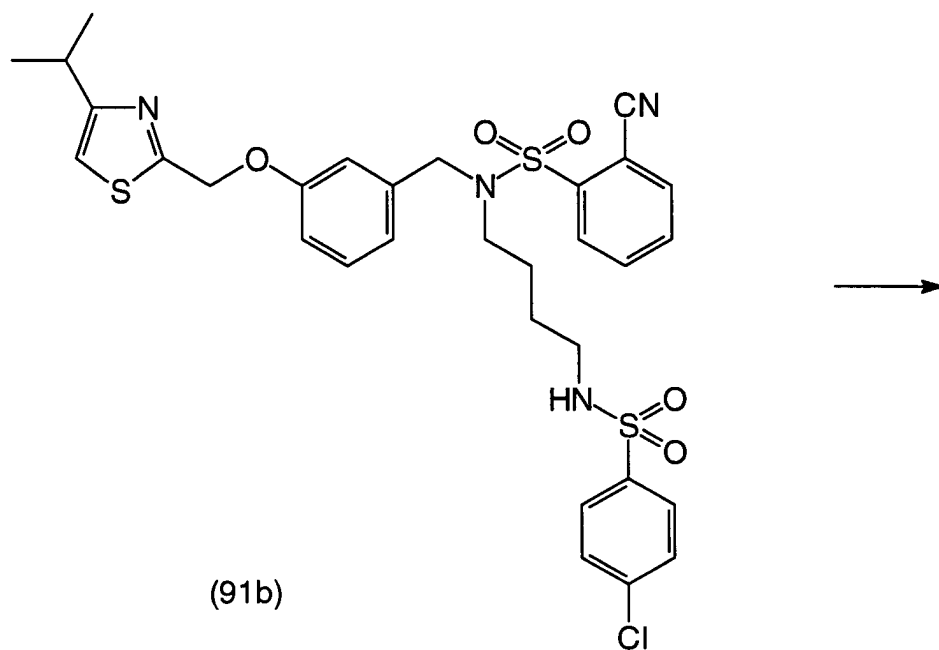
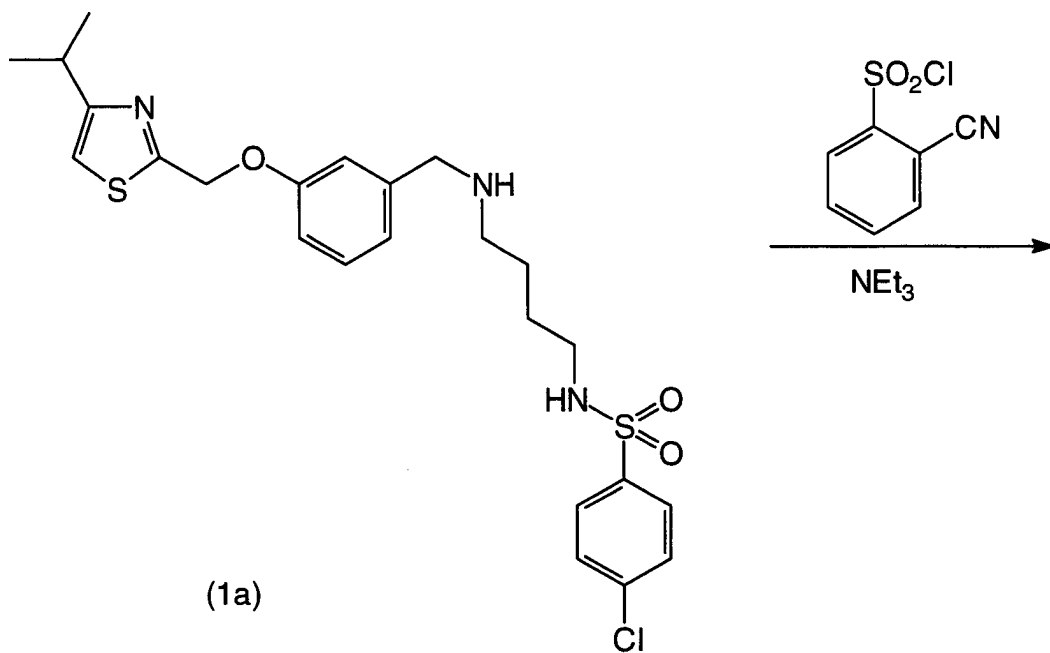
BEISPIEL 14

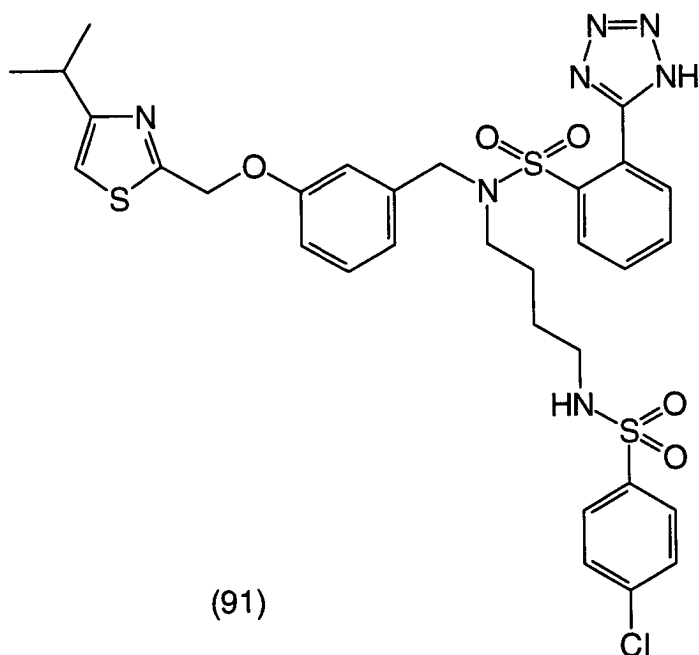
Herstellung von Ethyl-2-{N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[4-cyclobutyl-2-thiazolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoat (Verbindung Nr. (29c)):

¹H-NMR (CDCl₃): 1,2–1,41 (7H m), 1,87–2,39 (6H, m), 2,80 (2H, m), 3,14 (2H, br s), 3,22 (2H, m), 4,40 (4H, m), 5,04 (1H, t, J = 5,94 Hz), 6,75 (1H, s), 7,08 (3H, m), 7,20 (1H, m), 7,45 (2H, dd, J = 6,6, 1,98 Hz), 7,51–7,65 (3H, m), 7,73 (2H, d, J = 8,25 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,24 Hz)

BEISPIEL 15

Herstellung von 5-{2-[N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylphenyl]-1H-tetrazol (Verbindung Nr. (91)):





[0071] 3,5 g (6,4 mmol) des Hydrochlorids des Produkts von Beispiel 9 (Verbindung (1a)) wurden in 75 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und zusammen mit 2,7 ml Triethylamin und 1,7 g (1,3 Äq) 2-Chlorsulfonylbenzonitril bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigtem wässrigen Natriumchlorid gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Eluent: Chloroform zu Chloroform/Methanol = 99:1) gereinigt, wodurch 3,9 g 2-[N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-[3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl]]sulfamoylbenzonitril (Verbindung Nr. (91b)) in einer Ausbeute von 89% erhalten wurden.

FAB-MS (m/z): 673 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 1,32 (6H, d, J = 6,93 Hz), 1,42 (4H, m), 2,85 (2H, m), 3,11 (1H, m), 3,29 (2H, m), 4,42 (2H, m), 4,62 (1H, m), 5,29 (2H, s), 6,84–6,89 (3H, m), 6,91 (1H, s), 7,22 (1H, m), 7,47 (2H, dd, J = 8,58, 1,82 Hz), 7,65–7,78 (4H, m), 7,88 (1H, dd, J = 1,98, 7,26 Hz), 8,07 (1H, m)

[0072] 3,8 g (5,6 mmol) des obigen Produkts (Verbindung Nr. (91b)) wurden in 100 ml Toluol gelöst und zusammen mit 3,7 ml (5,0 Äq) Trimethylsilylazid und 702 mg (0,5 Äq) Dibutylzinnoxid unter Erwärmen auf 70°C für 28 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und 50 ml 1 N Natriumhydroxid und 50 ml Wasser wurden zum Rückstand hinzugefügt. Das Unlösliche wurde abfiltriert und das Filtrat wurde mit 100 ml Ether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 6 N Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Eluent: Chloroform zu Chloroform/Methanol = 99:1–95:5) gereinigt, wodurch 3,1 g einer öligen Substanz in einer Ausbeute von 78% erhalten wurden. Die ölige Substanz wurde in 8,4 ml 1 N Natriumhydroxid und 50 ml Wasser gelöst und mit 1 N Salzsäure angesäuert (pH 3,0) und der abgeschiedene Niederschlag wurde abfiltriert, wodurch 2,4 g der Titelverbindung (Verbindung Nr. (91)) erhalten wurden.

FAB-MS (m/z): 716 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃): 1,16 (4H, m), 1,27 (6H, d, J = 6,93 Hz), 2,73 (2H, m), 2,87 (2H, m), 3,07 (1H, m), 4,08 (2H, s), 5,30 (2H, m), 6,74–6,91 (4H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,76 Hz), 7,46 (2H, m), 7,68–7,80 (4H, m), 7,97 (1H, dd, J = 1,65, 7,32 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 1,65, 5,66 Hz)

TESTBEISPIELE

[0073] Als nächstes werden die ausgezeichneten antagonistischen Wirkungen an den Rezeptoren für die beiden Mediatoren LTD₄ und TXA₂ und die antiallergischen Wirkungen der 2-Sulfamoylbenzoesäurederivate der vorliegenden Erfindung unter Bezugnahme auf die Testbeispiele gezeigt.

[0074] Die erfindungsgemässen Verbindungen wurden auf LTD₄-hemmende Wirkungen, TXA₂-hemmende Wirkungen und antiasthmatische Wirkungen getestet. Die Testverfahren und die Testergebnisse waren wie folgt.

TESTBEISPIEL 1 – LTD₄-antagonistische Wirkungen

[0075] Meerschweinchen wurden verbluten gelassen, die Ilea wurden herausgeschnitten und Ileum-Zubereitungen wurden hergestellt. Die Ileum-Zubereitungen wurden mit einer 1 g-Ladung, die in Magnus-Röhrchen gefüllt wurde, mit 2 ml Tyrode-Lösung suspendiert, die bei 37°C unter Begasung mit einer 95% O₂/5% CO₂-Gas Mischung gehalten wurde, und die LTD₄-induzierten Konstriktionen wurden isotonisch aufgezeichnet.

[0076] Nach Äquilibration der Tonusse der Ilea wurden konstriktive Reaktionen auf die kumulative Zugabe von 0,05 bis 3,5 ng/ml LTD₄ beobachtet. Nachdem die konstriktiven Reaktionen das Gleichgewicht erreicht hatten, wurde 5 Minuten nach der Vorbehandlung mit einer Testsubstanz wieder LTD₄ kumulativ hinzugegeben, um Konstriktion zu induzieren. Die pA₂-Werte wurden in Übereinstimmung mit der Van Rossum-Methode errechnet. Die Ergebnisse werden nachstehend in Tabelle 4 gezeigt.

TESTBEISPIEL 2 – TXA₂-antagonistische Wirkungen

[0077] Meerschweinchen wurden verbluten gelassen und die Tracheae wurden herausgeschnitten und gemäss Takagi et al. zu trachealen Muskelstreifen verarbeitet. Die Streifen wurden mit einer 1 g-Ladung, die in Magnus-Röhrchen gefüllt wurde, mit 2 ml Tyrode-Lösung suspendiert, die bei 37°C unter Begasung mit einer 95% O₂/5% CO₂-Gas Mischung stehen gelassen wurde, und U-46619-induzierte Konstriktion wurde isotonisch aufgenommen.

[0078] Nachdem die Tonusse der Streifen im Gleichgewicht waren, wurden die konstriktiven Reaktionen während der kumulativen Zugabe von 10⁻¹⁰ bis 10⁻⁷ M U-46619 beobachtet. Nachdem die konstriktive Reaktion das Gleichgewicht erreicht hatte, wurde U-46619 5 Minuten nach der Vorbehandlung mit einer Testsubstanz wieder kumulativ hinzugegeben, um Konstriktion zu induzieren. Die pA₂-Werte wurden gemäss der Van Rossum-Methode errechnet. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 4 gezeigt.

[0079] Diese Ergebnisse zeigen die hervorragenden antagonistischen Wirkungen der erfindungsgemässen Verbindungen an den Rezeptoren für beide Mediatoren, LTD₄ und TXA₂, auf.

TABELLE 4

Ergebnisse der Testbeispiele 1 und 2

Verbindung Nr.	LTD ₄ -inhibitorische Wirkung (pA ₂)	TXA ₂ -inhibitori- sche Wirkung (pA ₂)
1	9,73	8,30
2	9,59	7,99
3	9,26	8,12
13	9,92	7,90
14	9,92	8,06
15	9,47	8,03
16	10,03	7,99
17	9,80	7,97
20	9,43	8,17
21	9,65	7,99
22	9,45	8,31
24	9,65	8,17
29	9,92	7,90
53	9,82	8,69
54	9,71	7,90
55	9,82	8,78
71	9,12	8,40
72	9,58	8,05
91	9,05	7,73

TESTBEISPIEL 3 – antiasthmatische Wirkungen

[0080] Die antiasthmatischen Wirkungen wurden durch die direkten asthmatischen Reaktionen von passiv sensibilisierten Meerschweinchen bewertet. Am Vortag wurden die Meerschweinchen durch intravenöse Injektionen eines 10-fach verdünnten Anti-DNP-Ovalbumin-Meerschweinchenserums (Meerschweinchen-PCA-Titer; $\times 1.024$) in die Ohren sensibilisiert. Am Tag des Tests wurden nach der Vorbehandlung mit Pyrilamin (10 mg/kg i.p.) die normalen Luftwegwiderstände mit einem Doppelströmungsplethysmographen gemäss Pennock et al. gemessen. Die Testsubstanzen (3 mg/kg) in DMSO wurden in 50% normaler Meerschweinchenserum-Salzlösung gelöst und 5 Minuten vor der Inhalation des Antigens durch die Ohrvene intravenös injiziert. Unmittelbare asthmatische Reaktionen wurden durch 3-minütiges Inhalieren von 1% Ovalbumin in Salzlösung als Antigen von einem Ultraschallzerstäuber hervorgerufen, und die Luftwegwiderstände wurden 5 Minuten (4 bis 4 Minuten) nach der Inhalation gemessen. Die Ergebnisse wurden durch die Inhibierungsraten ausgedrückt, die durch den folgenden Ausdruck angegeben sind:

$$\text{Inhibierungsrate (\%)} = [1 - (A - B)/(C - D)] \times 100$$

worin

- A: der Luftwegwiderstand mit einer Testsubstanz nach Inhalation des Antigens ist,
- B: der Luftwegwiderstand mit einer Testsubstanz vor Inhalation des Antigens ist,
- C: der Luftwegwiderstand mit einer Kontrollsubstanz nach Inhalation des Antigens ist,
- D: der Luftwegwiderstand mit einer Kontrollsubstanz vor Inhalation des Antigens ist,

[0081] Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 5 gezeigt. Die Ergebnisse demonstrieren die ausgezeichneten

neten antiasthmatischen Wirkungen der erfindungsgemässen Verbindungen.

TABELLE 5

Ergebnisse des Testbeispiels 3

Verbindung Nr.	Antiasthmatische Wirkung der Inhibierungsrate (%)
1	53,5
24	40,5
38	59,5
70	54,0

Akuter Toxizitätstest:

[0082] Die Verbindungen Nrn. 1, 5 und 29 wurden ICR-Mäusen intravenös in einer Menge von 100 mg/kg und oral in einer Menge von 1.000 mg/kg verabreicht, wobei keine der Mäuse starb.

Formulierungsbeispiele:

[0083] Nachstehend werden Formulierungsbeispiele angegeben, die die erfindungsgemässen Verbindungen verwenden. Die vorliegende Erfindung ist jedoch keineswegs auf diese Formulierungen beschränkt.

FORMULIERUNGSBEISPIEL 1

[0084] Tabletten, die jeweils 100 mg des Wirkstoffs enthielten, wurden gemäss folgender Formulierung hergestellt.

Bestandteile	mg
Verbindung Nr. 1	100
Lactose	30
Maisstärke	40
kristalline Cellulose	15
Methylcellulose	3
Magnesiumstearat	2

FORMULIERUNGSBEISPIEL 2

[0085] Eine Arzneimittelkapsel wurde durch Einkapseln von 190 mg einer Wirkstoffmischung, die 100 mg eines Wirkstoffs der folgenden Formulierung enthielt, hergestellt.

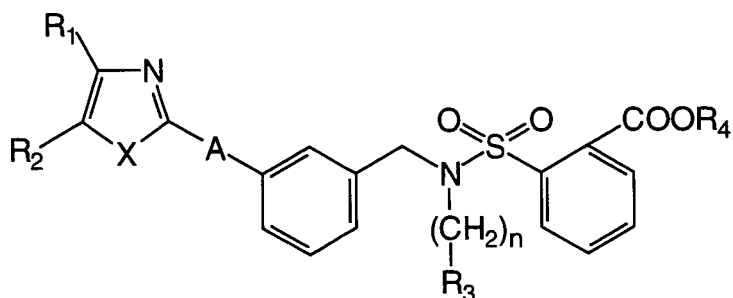
Bestandteile	mg
Verbindung Nr. 1	100
Lactose	50
Maisstärke	30
kristalline Cellulose	8
Magnesiumstearat	2

GEWERBLICHE ANWENDBARKEIT:

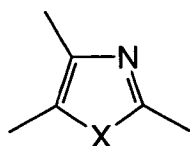
[0086] Die neuen erfindungsgemässen 2-Sulfamoylbenzoesäurederivate der allgemeinen Formel (I) weisen sowohl eine antagonistische Wirkung an dem LTD₄-Rezeptor als auch eine antagonistische Wirkung an dem TXA₂-Rezeptor auf und zeigen eine ausgezeichnete antiasthmatische Wirkung. Deshalb sind die erfindungsgemässen Verbindungen als Antiallergiemittel zur Behandlung und Vorbeugung von zahlreichen allergischen Erkrankungen, wie allergisches Bronchialasthma, verwendbar.

Patentansprüche

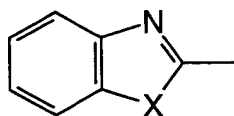
1. 2-Sulfamoylbenzoesäurederivat, dargestellt durch die allgemeine Formel (I):



(worin R1 und R2, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₃₋₈-Cycloalkylgruppen, optional substituierte C₁₋₆-Alkylgruppen, optional substituierte Arylgruppen sind oder zusammen mit dem Ring



einen kondensierten Ring bilden, dargestellt durch die Formel



der mit einer optional substituierten C₁₋₆-Alkylgruppe, einer Aminogruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Hydroxylgruppe, einem Halogenatom oder einer C₁₋₅-Alkoxygruppe substituiert sein kann, X ein Sauerstoffatom, ein Stickstoffatom, ein Schwefelatom oder -CH=CH- ist, R3 eine optional substituierte Phenylsulfonylaminogruppe, eine optional substituierte Phenylsulfonylgruppe oder eine optional substituierte Phenylsulfoxidgruppe ist, R4 ein Wasserstoffatom oder ein Esterrest ist, n eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist, A -O-B-, -B-O-, -S-B-, -B-S- oder -B- ist, und B eine C₁₋₆-Alkylengruppe oder eine C₂₋₅-Alkenylengruppe ist, unter der Maßgabe, dass die Fälle, in denen R1 eine C₁₋₆-Alkylgruppe, eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe oder eine Phenylgruppe ist, R2 ein Wasserstoffatom ist, A eine Vinylengruppe ist und X ein Schwefelatom ist, ausgeschlossen sind) oder ein Salz, Hydrat oder Solvat davon.

2. 2-Sulfamoylbenzoesäurederivat gemäß Anspruch 1 oder ein Salz, Hydrat oder Solvat davon, worin in der allgemeinen (I) X ein Schwefelatom und A -CH₂O- oder eine Ethylengruppe ist.

3. 2-Sulfamoylbenzoesäurederivat gemäß Anspruch 2 oder ein Salz, Hydrat oder Solvat davon, worin in der allgemeinen Formel (I) R1 und R2, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₃₋₈-Cycloalkylgruppen, optional substituierte C₁₋₆-Alkylgruppen oder optional substituierte Arylgruppen sind.

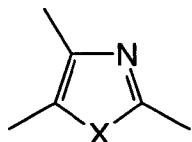
4. Verbindung gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus:

2-[N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}]sulfamoylbenzoesäure,
 2-[N-[4-(4-Methylbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}]sulfamoylbenzoesäure,
 2-[N-[4-(4-Methoxybenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}]sulfamoylbenzoesäure,
 2-[N-[4-(4-Brombenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}]sulfamoylbenzoe-

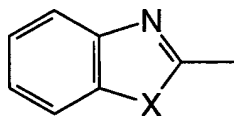
säure,
 2-{N-[4-(4-Fluorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-cyclobutyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Brombenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-cyclobutyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Fluorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-cyclobutyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Methoxybenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-cyclobutyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(4-cyclopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[5-(4-Chlorbenzolsulfonyl)pentyl]-N-{3-[2-(4-cyclobutyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[5-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)pentyl]-N-{3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(4-cyclobutyl-2-thiazolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Fluorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(4-cyclobutyl-2-thiazolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure und
 2-{N-[4-(4-Brombenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(4-cyclobutyl-2-thiazolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 oder Salze, Hydrate oder Solvate davon.

5. 2-Sulfamoylbenzoesäurederivat gemäß Anspruch 1 oder ein Salz, Hydrat oder Solvat davon, worin in der allgemeinen Formel (I) X -CH=CH- ist und A -CH₂O-, eine Ethylengruppe oder eine Vinylengruppe ist.

6. 2-Sulfamoylbenzoesäurederivat gemäß Anspruch 5 oder ein Salz, Hydrat oder Solvat davon, worin in der allgemeinen Formel (I) R1 und R2 zusammen mit dem Ring



einen kondensierten Ring bilden, dargestellt durch die Formel



der mit einer optional substituierten C₁₋₆-Alkylgruppe, einer Aminogruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Hydroxylgruppe, einem Halogenatom oder einer C₁₋₅-Alkoxygruppe substituiert sein kann.

7. Verbindung gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus:

2-{N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Brombenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Fluorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Methylbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Methoxybenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(Benzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(7-chlor-2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Brombenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(7-chlor-2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Fluorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(7-chlor-2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Methylbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(7-chlor-2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Methoxybenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(7-chlor-2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure

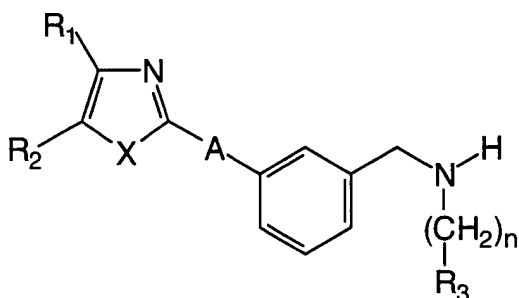
re,

2-{N-[4-(Benzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(7-chlor-2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[5-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)pentyl]-N-{3-[2-(7-chlor-2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[5-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)pentyl]-N-{3-[2-(2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(2-chinolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(7-chlor-2-chinolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(2-chinolyl)ethenyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure und
 2-{N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(7-chlor-2-chinolyl)ethenyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 oder Salze, Hydrate oder Solvate davon.

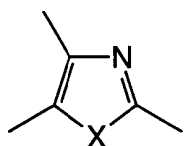
8. Verbindung gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus:

2-{N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[5-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)pentyl]-N-{3-[(4-isopropyl-2-thiazolyl)methoxy]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[4-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)butyl]-N-{3-[2-(4-cyclobutyl-2-thiazolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure,
 2-{N-[5-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)pentyl]-N-{3-[2-(7-chlor-2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure und
 2-{N-[5-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)pentyl]-N-{3-[2-(2-chinolyl)ethyl]benzyl}}sulfamoylbenzoesäure, oder
 Salze, Hydrate oder Solvate davon.

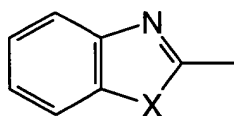
9. Benzylaminderivat, dargestellt durch die allgemeine Formel (II):



(worin R1 und R2, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₃₋₈-Cycloalkylgruppen, optional substituierte C₁₋₆-Alkylgruppen, optional substituierte Arylgruppen sind oder zusammen mit dem Ring

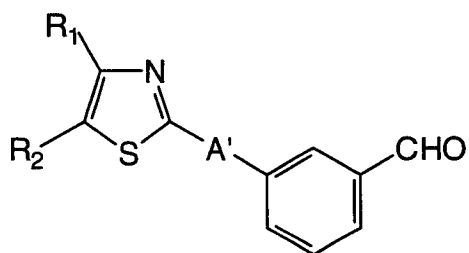


einen kondensierten Ring bilden, dargestellt durch die Formel

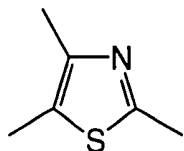


der mit einer optional substituierten C₁₋₆-Alkylgruppe, einer Aminogruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Hydroxylgruppe, einem Halogenatom oder einer C₁₋₅-Alkoxygruppe substituiert sein kann, X ein Sauerstoffatom, ein Stickstoffatom, ein Schwefelatom oder -CH=CH- ist, R3 eine optional substituierte Phenylsulfonylaminogruppe, eine optional substituierte Phenylsulfonylgruppe oder eine optional substituierte Phenylsulfoxidgruppe ist, n eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist, A -O-B- ist, -B-O-, -S-B-, -B-S- oder -B- ist, und B eine C₁₋₆-Alkylengruppe oder eine C₂₋₅-Alkenylengruppe ist, unter der Maßgabe, dass die Fälle, in denen R1 eine C₁₋₆-Alkylgruppe, eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe oder eine Phenylgruppe ist, R2 ein Wasserstoffatom ist, A eine Vinylengruppe ist und X ein Schwefelatom ist, ausgeschlossen sind) oder ein Salz davon.

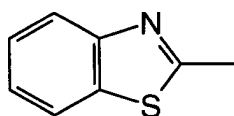
10. Benzaldehydderivat, dargestellt durch die allgemeine Formel (IIIa):



(worin R1 und R2, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₃₋₈-Cycloalkylgruppen, optional substituierte C₁₋₆-Alkylgruppen, optional substituierte Arylgruppen sind, oder zusammen mit dem Ring

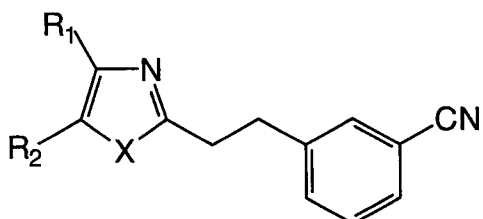


einen kondensierten Ring bilden, dargestellt durch die Formel

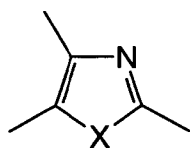


der mit einer optional substituierten C₁₋₆-Alkylgruppe, einer Aminogruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Hydroxylgruppe, einem Halogenatom oder einer C₁₋₅-Alkoxygruppe substituiert sein kann, A' -B'-O- oder -B'- ist, und B' eine C₁₋₆-Alkylengruppe ist) oder ein Salz davon.

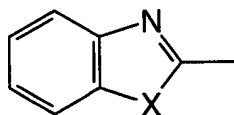
11. Benzonitrilderivat, dargestellt durch die allgemeine Formel (IV):



(worin R1 und R2, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₃₋₈-Cycloalkylgruppen, optional substituierte C₁₋₆-Alkylgruppen, optional substituierte Arylgruppen sind oder zusammen mit dem Ring



einen kondensierten Ring bilden, dargestellt durch die Formel



der mit einer optional substituierten C₁₋₆-Alkylgruppe, einer Aminogruppe, einer Cyanogruppe, einer Nitrogruppe, einer Hydroxylgruppe, einem Halogenatom oder einer C₁₋₅-Alkoxygruppe substituiert sein kann, und X ein Sauerstoffatom, ein Stickstoffatom, ein Schwefelatom oder -CH=CH- ist) [oder ein Salz davon].

12. Verwendung eines Aminderivats, dargestellt durch die allgemeine Formel (V):



(worin n eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist, und R3 eine optional substituierte Phenylsulfonylaminogruppe, eine optional substituierte Phenylsulfonylgruppe oder eine optional substituierte Phenylsulfoxidgruppe ist) oder ein

Salz davon, für die Herstellung eines 2-Sulfamoylbenzoesäurederivats, wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 8.

13. Arzneimittel, das das 2-Sulfamoylbenzoesäurederivat gemäß Anspruch 1 oder ein Salz, Hydrat oder Solvat davon als Wirkstoff enthält.

14. Verwendung des 2-Sulfamoylbenzoesäurederivats gemäß Anspruch 1 oder eines Salzes, Hydrates oder Solvates davon, für die Herstellung eines Arzneimittels für die Prävention oder die Behandlung von allergischen Erkrankungen.

15. Verwendung des 2-Sulfamoylbenzoesäurederivats gemäß Anspruch 1 oder eines Salzes, Hydrates oder Solvates davon, für die Herstellung eines Arzneimittels für die Prävention oder die Behandlung von Krankheiten, die mit Leukotrienen und Thromboxan A₂ in Zusammenhang stehen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen